

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

СМИРНОВА ВИКТОРИЯ ОЛЕГОВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ КОМПОНЕНТОВ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРЕПАРАТОМ МЕЛАТОНИНА**

14.01.04 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С.В. Недогода

Волгоград – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
1.1. Значимость метаболического синдрома для клиники внутренних болезней.....	122
1.1.2. Продолжительность сна и риск развития ожирения	133
1.2. Участие мелатонина в регуляции метаболизма.....	155
1.2.1. Патогенетическое значение мелатонина	18
1.2.2. Мелатонин и энергетический метаболизм	222
1.2.3. Мелатонин и адипокины.....	26
1.2.4. Мелатонин и регуляция углеводного обмена	33
1.2.5. Мелатонин и регуляция липидного обмена	34
1.2.6. Мелатонин, суточные колебания АД, сосудистая жесткость и функция эндотелия	35
1.2.7. Антиоксидантная активность мелатонина	42
1.2.8. Мелатонин и системное воспаление	45
1.3. Преимущества и недостатки стандартной фармакотерапии МС.....	49
1.3.1. Фармакологическая коррекция АГ у пациентов с МС	49
1.3.2. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с МС	52
1.4. Возможности использования фармакологических эффектов препаратов мелатонина в терапии МС	59
1.5. Комбинированная терапия МС метформином и мелатонином	62
1.6. Индивидуализированный подход к терапии МС	64
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
2.1. Материалы исследования.....	65
2.1.1. Планирование исследования	65
2.1.2. Объект исследования, распределение пациентов в процессе исследования	68
2.2. Методы исследования	73
2.2.1. Клиническое обследование.....	73
2.2.2. Анкетирование	74
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	77
2.2.4. Инструментальные методы обследования	79
2.2.5. Методы коррекции веса тела: диета и физические нагрузки	85
2.2.6. Статистические методы анализа данных	87
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	89
ГЛАВА III. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ С ЦИРКАДНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ	89
3.1. Общая характеристика исследуемой популяции пациентов.....	89
3.2. Антропометрические характеристики исследуемых групп пациентов.....	93
3.3. Оценка сомнологического статуса исследуемых групп пациентов	95

3.4. Анализ показателей эластичности сосудов и АД у пациентов с МС в сравнении с группой контроля.....	98
3.5. Анализ показателей липидного обмена у исследуемой группы пациентов и группы контроля.....	10302
3.6. Анализ показателей углеводного обмена в группе пациентов с МС и группе контроля.....	104
3.7. Анализ суточного профиля АД и ЦИ у пациентов с МС и группы контроля.....	105
3.8. Анализ адипокинового статуса у пациентов с МС и группы контроля.....	109
3.9. Анализ распространенности психоэмоциональных расстройств в группе пациентов с МС и группе контроля.....	11010
3.10. Субъективная оценка качества жизни в группе пациентов с МС и группе контроля.....	11212
3.11. Заключение.....	11212
ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕСИНХРОНОЗОМ	
4.1. Общая характеристика исследования.....	116
4.2. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.....	11717
4.3. Динамика антропометрических показателей крови при различных вариантах лечения.....	12018
4.4. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения ..	12020
4.5. Динамика показателей углеводного обмена при различных вариантах лечения.....	12022
4.6. Динамика адипокинового статуса при различных вариантах лечения	12024
4.7. Динамика показателей офисного АД и параметров сосудистой жесткости при различных вариантах лечения	12625
4.8. Динамика суточного профиля АД и ЦИ при различных вариантах лечения	12828
4.9. Динамика субъективной оценки качества сна при различных вариантах лечения ...	12929
4.10. Динамика психоэмоциональных показателей, а также показателей качества жизни при различных вариантах лечения	13030
4.11. Заключение.....	13232
ГЛАВА V. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАТОНИНОМ И МЕТФОРМИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ДЕСИНХРОНОЗОМ	
5.1. Общая характеристика исследования.....	13434
5.2. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.....	13535
5.3. Динамика антропометрических показателей крови при различных вариантах лечения.....	13836
5.4. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения ...	13838
5.5. Динамика показателей углеводного обмена при различных вариантах лечения.....	14040
5.6. Динамика адипокинового статуса при различных вариантах лечения	14242
5.7. Динамика суточного профиля АД и ЦИ при различных вариантах лечения	14646
5.8. Динамика субъективной оценки качества сна при различных вариантах лечения ...	14849
5.9. Динамика психоэмоциональных показателей, а также показателей качества жизни при различных вариантах лечения	14950
5.10. Заключение.....	15152

ГЛАВА VI. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НАРУШЕНИЯМИ СНА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛА С ИНДАПАМИДОМ И ЭНАЛАПРИЛА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ	15354
6.1. Общая характеристика проведенного исследования	15354
6.2. Динамика офисных показателей АД, ЧСС и суточного профиля АД при различных вариантах лечения	15657
6.3. Динамика сомнологического статуса при различных вариантах лечения.....	16364
6.4. Динамика показателей состояния сосудистой стенки при различных вариантах лечения.....	16364
6.5. Динамика антропометрических и метаболических показателей при различных вариантах лечения	16667
6.6. Динамика психоэмоциональных показателей, а также показателей качества жизни при различных вариантах лечения	17273
6.7. Заключение.....	175
ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	178
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	203
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	204
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	206

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность гормонально-метаболических нарушений, объединенных общим патофизиологическим механизмом - инсулинорезистентностью (ИР). МС в среднем встречается у каждого 5-го взрослого человека, проживающего в развитых странах, причем в большинстве это популяция людей активного трудоспособного возраста. Практически все компоненты, составляющие МС, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений и заболеваний (соответственно ССО и ССЗ), а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивает опасность их развития.

В современных условиях стандартные терапевтические мероприятия при МС, как медикаментозные, так и немедикаментозные, направлены на борьбу с абдоминальным ожирением, коррекцию углеводного и липидного обмена [357], улучшение эластичности артерий и функции эндотелия [298], снижение выраженности низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и инсулинорезистентности – факторов, лежащих в основе патогенеза МС. Однако используемые на сегодняшний день схемы терапии МС не всегда позволяют достичь желаемого результата. В этой связи становится актуальной разработка новых фармакотерапевтических подходов.

Сравнительно недавно было установлено, что одной из причин развития МС может являться десинхроноз, формирующийся вследствие нарушений цикла «сон-бодрствование» и снижения синтеза естественного биосинхронизатора – мелатонина - в ночные часы. Известно, что мелатонин является не только естественным регулятором нормального циркадного ритма, но и модулирует выработку соматотропного гормона (СТГ), который у взрослых людей выполняет функцию метаболического активатора и ускоряет катаболические процессы в организме [319]. Мелатонин обладает рядом эндотелий-протективных свойств: он увеличивает биодоступность NO,

активирует антиоксидантные защитные ферменты, связывает свободные радикалы, нормализует липидный обмен и профиль АД.

Установлено, что применение препаратов мелатонина при МС способно уменьшать инсулинорезистентность, ускорять снижение массы тела, оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмен. В качестве механизмов вышеперечисленных эффектов рассматривают активацию периферических рецепторов к инсулину путем фосфорилирования тирозинкиназы, а также нормализацию суточного ритма секреторной активности жировой ткани [243]. Защита от эндотелиального повреждения, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации обуславливают благоприятное действие мелатонина против ишемического повреждения стенки сосудов [271]. Не остается сомнений в том, что мелатонин обладает эндотелий-протективным потенциалом в рассматриваемых патологических состояниях, однако все еще не установлено, способен ли мелатонин корректировать уже установившуюся эндотелиальную дисфункцию при данных заболеваниях.

Малочисленность исследований по эффективности и безопасности комбинации терапии препаратами мелатонина пролонгированного высвобождения и общепринятых методов лечения МС, а также влияния различных режимов терапии на состояние сосудистой стенки, функцию эндотелия, антропометрические, биохимические показатели, качество сна и степень выраженности психоэмоциональных нарушений, сопутствующих диссомнии, обуславливают актуальность проблемы и ее научно-практическое значение.

Цель исследования

Оценить возможности коррекции различных компонентов МС препаратом мелатонина, а также провести сравнение эффективности лечения мелатонином и стандартной терапии МС на качество сна, степень выраженности метаболических нарушений и изменения эластичности сосудов у пациентов с МС и диссомнией.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения МС у лиц с диссомнией, оценив качество сна, эластичность сосудистой стенки, эндотелиальную функцию, антропометрические и биохимические показатели, адипоцитокиновый статус и психоэмоциональное состояние данной категории пациентов.
2. Сравнить клиническую эффективность и безопасность добавления мелатонина пролонгированного высвобождения к стандартной терапии МС у пациентов с нарушениями сна, изучив влияние на различные компоненты МС.
3. Оценить клиническую эффективность добавления мелатонина к различным режимам гипотензивной терапии и возможности коррекции изменений суточного профиля АД у пациентов с МС и диссомнией.
4. Разработать алгоритм оптимальной медикаментозной терапии МС у пациентов с нарушениями сна для применения в реальной клинической практике.

Научная новизна

Новизна данного исследования заключается в проведении комплексной сравнительной оценки сосудистой жесткости, функции эндотелия, параметров центральной гемодинамики и суточного профиля АД, сомнологического и адипокинового статуса, метаболических параметров, психоэмоционального состояния у пациентов с МС и нарушениями сна.

Установлено, что добавление мелатонина к стандартной терапии МС пациентов, имеющих сомнологические расстройства, обеспечивает улучшение качества сна, нормализацию циркадного профиля колебаний уровня АД, повышение циркадного индекса (ЦИ), нормализацию центрального аортального давления (ЦАД) и индекса аугментации (ИА), способствует снижению скорости распространения пульсовой волны (СПВ), росту скорости поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) на плечевой артерии, снижению инсулинорезистентности и уровня провоспалительных адипоцитокинов, нормализации липидного спектра.

Показано, что при недостижении целевого уровня АД на фоне любой предшествующей гипотензивной терапии, перевод пациентов с МС, АГ и нарушениями сна на комбинацию периндоприла с индапамидом более клинически оправдан, чем перевод на комбинацию эналаприла с гидрохлотиазидом, т.к. помимо положительного гипотензивного эффекта, способствует эффективной нормализации суточного профиля АД. Добавление мелатонина при этом усиливает положительные гипотензивный и метаболический эффекты фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом, и кроме того, улучшает качество сна пациентов.

Установлено, что комбинированная терапия мелатонином и метформинном является оптимальной у пациентов с МС и нарушениями сна, т.к. обеспечивает нормализацию цикла «сон-бодрствование», циркадного профиля колебаний АД, в большей степени, чем стандартная медикаментозная и немедикаментозная терапия МС, обеспечивает улучшение антропометрических, гемодинамических и метаболических показателей.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. В процессе исследования получены данные об особенностях течения МС у пациентов с нарушениями сна, включающие неблагоприятные изменения в суточном профиле АД с преобладанием «найт-пикеров» и «нон-дипперов», дислипидемию, ИР, хроническое низкоинтенсивное неинфекционное воспаление, увеличение жесткости сосудов, эндотелиальную дисфункцию, психоэмоциональные нарушения, снижение качества жизни. Выявлены патогенетически обоснованные медикаментозные пути коррекции компонентов МС в данной ситуации.

2. Показано, что добавление мелатонина к общепринятым методам лечения лиц с диссомнией, АГ и МС приводит к увеличению эффективности гипотензивной терапии у данной категории пациентов, улучшению суточного профиля АД и показателей эластичности сосудов, метаболических

параметров и адипокинового статуса, снижению ИР, а также нормализации режима «сон-бодрствование» за счет улучшения качества сна.

3. Комбинация периндоприла с индапамидом для коррекции АГ у пациентов с МС и нарушениями сна обладает выраженным положительным эффектом на суточный профиль АД, ЦИ, режим «сон-бодрствование», адипокиновый статус, а также параметры углеводного и липидного обмена, в отличие от комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом, не оказавшей положительного влияния на вышеперечисленные показатели при сходном уровне гипотензивной эффективности.

Методология исследования

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов – теоретического и экспериментального.

Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных о наличии патогенетической связи диссомнии, циркадных нарушений и МС, а также об опыте применения мелатонина для коррекции различных компонентов МС, в том числе эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и инсулинорезистентности.

Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения МС у лиц с нарушениями сна. В ходе экспериментального этапа проведена оценка антропометрических, гемодинамических, метаболических параметров, сомнологического статуса и психоэмоционального состояния пациентов с МС, а также сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной терапии в изучаемых условиях.

Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной Клинической Практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. МС у лиц, имеющих нарушения сна, характеризуется изменением суточного профиля АД с преобладанием «найт-пикеров» и «нон-дипперов», а также ассоциирован с более выраженной дислипидемией, ИР, снижением эластичности сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией, увеличением уровня адипоцитокинов и маркеров хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления в крови, ухудшением психоэмоционального статуса со склонностью к развитию депрессии.
2. Добавление препарата мелатонина пролонгированного высвобождения к терапии метформином сопровождается достоверным улучшением качества сна пациентов с МС, благоприятно влияет на антропометрические параметры, способствует снижению выраженности хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению эндотелиальной функции и эластичности сосудов.
3. У лиц с МС и нарушениями сна в анамнезе, исходно не достигших целевого уровня АД на стабильной монотерапии любым классом гипотензивных препаратов, клинически обоснован перевод на терапию фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида (П+И), а не эналаприла и ГХТЗ (Э+ГХТЗ), поскольку при сходном гипотензивном эффекте, комбинация П+И оказывает благоприятное действие на метаболические параметры, эндотелиальную функцию и показатели эластичности сосудов.
4. Добавление препарата мелатонина пролонгированного высвобождения к гипотензивной терапии пациентов с МС, исходно не достигших целевого уровня АД на стабильной монотерапии любым классом гипотензивных препаратов, ведет к улучшению качества сна пациентов, позволяет более эффективно корректировать нарушения суточного профиля АД, снижает выраженность хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, повышает чувствительность тканей к инсулину, улучшает

функцию эндотелия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на X Международном конгрессе ISSAM (Ереван, 2016), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016), конференции «День эндокринолога – Ожирение. Коморбидная патология в практике врача-эндокринолога» (Волгоград, 2016).

По теме диссертации опубликовано 8 статей, отражающие основное содержание работы, в том числе 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 234 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, пять глав собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложения и список литературы, включающий 30 отечественных и 349 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 50 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Значимость метаболического синдрома для клиники внутренних болезней

Метаболический синдром, основным признаком которого является висцеральное ожирение - важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. По данным Всемирной организации здравоохранения, наличие МС и ожирения определяют развитие до 44% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца [361].

В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела по данным зарубежных исследований составляет около 59,2%, а непосредственно ожирения - 24,1%, в США - 67,4 и 33,3%, в Великобритании - 63,6 и 25,8% соответственно [254].

Российские исследования, посвященные распространенности МС и ожирения в РФ, подтверждают общемировую тенденцию к «утяжелению» населения. Так, в рамках Многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) по единому протоколу проведено обследование представительных выборок взрослого населения в возрасте 25-64 лет 11 регионах РФ (n=18305), в т.ч. мужчин, n=6919, и женщин, n=11386: Волгоград, Вологда, Воронеж, Иваново, Кемерово, Оренбург, Самара, Томск, Тюмень, город Санкт-Петербург и республика Северная Осетия-Алания [18].

Распространенность ожирения в популяции по данным исследования составила 29,7%. Описаны гендерные особенности и увеличение с возрастом перечисленных показателей. При сопоставлении результатов ЭССЕ-РФ с эпидемиологическими исследованиями, выполненными ранее, можно

предполагать наличие в начале XXI века отрицательной динамики ожирения в РФ.

Ожирение является ключевым звеном метаболического синдрома, который, в свою очередь, представляет собой своеобразный кластер компонентов, включающий, помимо абдоминального ожирения, инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе, атерогенную дислипидемию, повышение артериального давления, провоспалительный и протромботический статус [98].

Многочисленные популяционные исследования подтвердили, что сочетание нескольких компонентов МС ведет к повышению суммарного риска атеросклеротического повреждения сосудов, усугубляя течение сердечно-сосудистой патологии и приводя к летальным осложнениям – инфаркту миокарда и инсульту [260]. Кроме того, МС является предиктором развития СД 2 типа [152]. Это объясняет неослабевающий интерес ученых по всему миру к проблеме МС, его лечения и профилактики.

В 2013 г. Морган Дауни, бывший руководитель Американской ассоциации по борьбе с ожирением (American Obesity Association), опубликовал статью под названием «82 предполагаемые причины ожирения», в которой под п. 68 фигурировал «дефицит сна», п.77 и 78 – «наличие телевизора в спальне» и «просмотр ТВ перед сном» [379].

В последнее время весьма интенсивно развиваются исследования по изучению взаимосвязей циркадианных ритмов с энергетическим балансом в организме человека и животных. В частности, показано, что нарушение режима «сон/бодрствование» влияет на метаболический профиль организма, в том числе на контроль массы тела [285; 208; 47; 243].

1.1.2. Продолжительность сна и риск развития ожирения

В большом количестве эпидемиологических исследований обнаружена ассоциация между короткой продолжительностью сна пациентов и ожирением. Мета-анализ 23 исследований, проведенный Carruccio et al., подтвердил, что у лиц с привычно короткой продолжительностью сна риск

развития ожирения повышен в 1,55 раза. Кроме того, анализ 7 исследований, изучавших линейные отношения между продолжительностью сна и индексом массы тела в качестве непрерывной переменной, показал, что увеличение продолжительности сна на каждый час сопровождается снижением индекса массы тела на 0,35 кг/м² [80].

Эти результаты нашли свое отражение в ряде качественных обзоров по данной теме [99; 111; 195; 222; 255; 325], которые подтвердили данные о том, что люди с привычно короткой продолжительностью сна имеют более высокий риск развития ожирения по сравнению с лицами, чья продолжительность сна составляет 7-8 часов в сутки.

Короткая продолжительность сна может привести не только к метаболическим сдвигам, сопровождающимся ростом риска кардиометаболических осложнений, но и к нейрокогнитивным изменениям, способствующим развитию расстройств пищевого поведения [149], а также к слабости и утомляемости, ведущим к снижению физической активности. Таким образом, укорочение продолжительности сна может привести с одной стороны к увеличению потребления пищи, а с другой - к снижению расхода энергии, что приводит к положительному энергетическому балансу, набору избыточного веса и ожирению [314].

Рост распространения МС в индустриально развитых странах подтолкнул английских ученых E.M. Scott и P.S. Grandy к мысли о том, что причиной развития МС является нарушение эволюционно-закрепленной адаптации к изменениям окружающей среды [305]. Развивая теорию «экономного генотипа» J. Neel, ученые предположили, что рассогласование сезонных и суточных (циркадных) ритмов в условиях научно-технического прогресса является пусковым фактором возникновения ожирения, АГ и СД 2 типа. При этом большое значение в структуре циркадных нарушений принадлежит феномену «светового загрязнения», т.е. постоянству света, который не подвержен сезонным и суточным колебаниям.

На сегодняшний день доказано, что продолжительность сна, в основном его укорочение и диссомнические расстройства, имеют отношение к неблагоприятным факторам кардиометаболического риска, включая ожирение, гипертонию, СД 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания [324].

Популяционные исследования показывают, что люди с обструктивным ночным апное или диссомническими расстройствами, имеют значительно более высокий риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (таких, как аритмия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертония и инсульт), нарушений обмена веществ (например, ожирения, СД 2 типа и дислипидемии) [77; 127; 135].

В связи с этим большое практическое значение имеет изучение механизмов, запускающих развитие МС у лиц с циркадными нарушениями. Это связано с высокой распространенностью различных компонентов МС среди лиц, подверженных десинхронизации нормального ритма «сон/бодрствование», а также доминирующей ролью сердечно-сосудистой патологии среди причин смертности у таких пациентов.

Роль эпифиза и эпифизарного мелатонина в регуляции «сна-бодрствования» на сегодняшний день представляется несомненной. То обстоятельство, что мелатонин секретируется преимущественно в темное время суток, дало повод предположить тесную связь гормона с регуляцией процессов сна, а сам мелатонин рассматривать в качестве основного «контроллера сна». Подробные сомнологические исследования, проведенные в научных центрах ряда стран, позволяют говорить о том, что инсомния связана с перестройкой нормального соотношения между фазами бодрствования и сна в базальном цикле «покой-активность» с доминированием активности, а следовательно, и с нарушением нормальной выработки мелатонина.

1.2. Участие мелатонина в регуляции метаболизма

В последние десятилетия было отмечено, что снижение ночной секреции или нарушение пульсового характера выработки эпифизарного мелатонина влияет на рост распространенности МС, повышение риска развития коронарных заболеваний, СД 2 типа и онкопатологии [108; 179; 225; 316].

Мелатонин - важный эндокринный гормон, активно синтезирующийся в ночное время клетками эпифиза – пинеалоцитами. Предшественником мелатонина является аминокислота триптофан. В синтезе участвуют четыре энзима, два из которых, серотонин-N-ацетилтрансфераза и гидроксиндол-O-метил-трансфераза, являются высокоспецифичными. В гипоталамусе располагаются два осцилляторных звена (супрахиазматическое ядро – СХЯ – и *pars tuberalis* – РТ), контролирующих эпифизарную продукцию мелатонина. Они способны как к самостоятельной регуляции процесса синтеза мелатонина, так и к адаптации динамики синтеза к изменению внешнего светового режима [21].

В физиологических условиях секреция мелатонина повышается вскоре после наступления темного времени суток, достигает максимальных значений в 2:00–4:00 и снижается в течение второй половины ночи.

Мелатонин участвует в передаче световой информации к органам и тканям, действуя на специфические рецепторы на клеточной и ядерной мембране и инициируя сложный сигнальный каскад, который заканчивается экспрессией «часовых генов» клетки. За счет опосредованной регуляции экспрессии этих генов мелатонин организует суточную и сезонную динамику физиологической активности органов и тканей, консолидируя и адаптируя их работу к изменяющимся условиям внешней среды [21].

Несмотря на то, что оказываемое действие мелатонин реализует через специфические рецепторы, благодаря своим амфифильным свойствам его молекула способна преодолевать любые морфофизиологические барьеры в организме, будь то клеточные мембраны или гематоэнцефалический барьер.

Этот факт объясняет наличие двух типов рецепторов к мелатонину: мембранных и ядерных.

Группа мембранных рецепторов мелатонина, сопряженных с G-белками, включает в себя следующие подтипы — MT1 и MT2, которые принадлежат к четко определенным фармакологическим и кинетическим группам: MT1 (высокоаффинный наномолекулярный сайт) и MT2 (низкоаффинный наномолекулярный сайт) [203; 283]. Кроме того, ранее были выделены также рецепторы MT3, но позже было установлено, что на самом деле они являются ферментом хинонредуктаза-2.

Взаимодействие мелатонина с данным типом рецепторов приводит к активации различных сигнальных систем клетки и синтезу вторичных посредников — цАМФ, изменению концентрации ионов кальция. Связываясь с цитозольным кальмодулином, гормон может непосредственно влиять на кальциевые сигналы путем взаимодействия с ферментами, такими как аденилатциклаза и фосфодиэстераза, а также со структурными белками. Действуя на собственные мембранные MT1 и MT2 рецепторы, мелатонин оказывает влияние на сезонные изменения в репродуктивной системе, сон, рост костей и др. [33; 161; 284].

Ядерные рецепторы к мелатонину обнаружены в ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза и других тканях. Они относятся к новому подклассу семейства так называемых орфановых ядерных ретиноидных рецепторов ROR/RZR [203; 333]. Данное семейство включает продукты экспрессии генов альфа-ROR, бета-ROR и гамма-ROR. Члены подсемейства связываются с ДНК в форме мономеров и «узнают» гормоночувствительные элементы (RORE). Результатом такого взаимодействия является изменение уровня экспрессии генов специфических факторов транскрипции и эффекторных белков, что является общим для липофильных гормонов. Важно отметить, что ядерные рецепторы обнаружены в трех органах млекопитающих, определяющих суточные ритмы организма: в СХЯ, сетчатке глаза и эпифизе. [200; 313].

Применение мелатонина в фармакологических дозах (5-20 мг/кг веса тела) в настоящее время активно изучается на экспериментальных моделях СД 2 типа, ожирения и МС, демонстрируя эффективность в плане улучшения общего метаболического профиля и большой потенциал для применения в качестве альтернативы стандартной фармакотерапии различных компонентов МС: АГ, нарушение гомеостаза глюкозы, дислипидемия, хроническое неинфекционное воспаление, окислительный стресс и абдоминальное ожирение. Требуется дальнейшее проведение клинических исследований с использованием фармакологических доз мелатонина, потому что в большинстве исследований на сегодняшний день доза колеблется от 0,050 до 0,16 мг/кг.

1.2.1. Патогенетическое значение мелатонина

С возрастом происходит общее снижение выработки эндогенного мелатонина. [312; 353]. Проведенными большими когортными исследованиями подтверждено, что между возрастным снижением секреции эндогенного мелатонина и возрастным увеличением частоты распространенности инсомнии в общей популяции существует четкая корреляция [241].

В датском когортном популяционном исследовании, включавшем изучение заболеваемости у 20 432 мужчин и женщин в возрасте 20–65 лет на протяжении 12 лет, была показана высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, имеющих недостаточные продолжительность и качество сна [164]. В австралийском исследовании среди 218 155 человек в возрасте 45 лет и старше было выявлено, что продолжительность сна менее 6 и более 9 ч сопряжена с высоким риском развития СД 2 типа, инсульта, АГ и ИБС [227]. Проспективное когортное исследование (наблюдались 1986 человек в возрасте 55–69 лет) показало, что сосудистые катастрофы чаще развивается у пациентов с нарушениями ночного сна, а ИМ сопряжен с повышенной дневной сонливостью [120].

Хронобиологические расстройства выявляют у больных артериальной гипертензией [11; 12; 30], сахарным диабетом [74], ишемической болезнью сердца [129; 309], деменцией [30].

Чередование циркадианного (околосуточного) цикла дня и ночи — наиболее важный регулятор разнообразных физиологических ритмов у всех живых организмов, включая человека [61; 286]. Большой интерес представляет изучение хронотропной активности мелатонина, как ведущего биохимического маркера циркадианного ритма и регулятора важнейших метаболических процессов в организме.

Изобретение электричества и искусственного освещения кардинально изменило как световой режим, так и продолжительность воздействия света на человека. Воздействие света в ночное время, часто называемое «световым загрязнением», увеличилось и стало существенной частью современного образа жизни, что сопровождается множеством серьезных метаболических расстройств, включая сердечно-сосудистые заболевания и рак [1; 153; 177; 196].

Согласно гипотезе «циркадианной деструкции», воздействие света в ночные часы нарушает эндогенный циркадианный ритм, подавляет ночную секрецию мелатонина эпифизом, что приводит к снижению его концентрации в крови [321].

Депривация сна, являющаяся оборотной стороной цивилизации, оказалась вовлечена в патогенез ожирения [95]. Эпидемиологические исследования выявили связь между хронической инсомнией и постепенным набором веса [80; 81; 163; 232; 328]. Циркадные ритмы лежат в основе фундаментальных биологических процессов. Генерируются эти ритмы молекулой-пейсмейкером, которая синхронизирует суточный цикл чередования света и темноты, обеспечивая периодическую организацию биохимических, молекулярных и физиологических процессов [141; 156]. С каждым днем растет число исследований, свидетельствующих о наличии связи между циркадианной системой и регуляцией энергетического баланса в

организме [81; 94; 136; 281; 327]. Такие изменения образа жизни жителей современных мегаполисов, как увеличение продолжительности бодрствования в течение суток, использование искусственного освещения, постоянное присутствие света, исходящего от экранов телевизоров, компьютерных мониторов, смартфонов и проч., нарушают цикличность циркадных ритмов и приводят к развитию десинхроноза. Одним из последствий этого процесса является нарушение суточного паттерна выработки мелатонина. В течение последних десятилетий были установлены возможные связи между дефицитом мелатонина и ожирением [94; 281]. С другой стороны, в недавних исследованиях показаны весьма обнадеживающие результаты относительно потенциала препаратов мелатонина в профилактике развития ожирения и лечении его осложнений [38; 171; 205; 281].

Нарушение ритма и количественной продукции мелатонина является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к возникновению десинхроноза, за которым следует органическая патология. Любые изменения продукции мелатонина, выходящие за рамки нормальных физиологических колебаний, ведут к рассогласованию как собственно биологических ритмов организма между собой (внутренний десинхроноз), так и ритмов организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз) [320].

С биоритмологических позиций сезонные обострения хронических болезней внутренних органов представляют собой клиническую реализацию дезадаптации организма в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма при изменении условий окружающей среды [94]. Следовательно, даже сам факт нарушения ритма продукции мелатонина может стать причиной различных заболеваний.



Рис.1. Последствия десинхроноза [94].

Различными авторами было показано, что мелатонин обладает спектром полезных эффектов на организм. Помимо того, что он является важным регулятором циркадного ритма, мелатонин также представляет собой мощный антиоксидант и противовоспалительный гормон, который повышает активность антиоксидантных ферментов и уменьшает окислительные повреждения [109; 291; 301]. Ряд исследований подтвердил гипотезу о том, что мелатонин эффективен в плане снижения АД у пациентов с метаболическим синдромом и хроническим неинфекционным воспалением [167; 183].

Как известно, в норме деятельность сердечно-сосудистой системы подчинена строгому суточному периодизму, основным контролером и маркером которого в организме является мелатонин. Однако при АГ, особенно в сочетании с МС, происходит нарушение циркадных амплитудно-частотных показателей вплоть до полной их инверсии со сдвигом акрофазы

циркадного ритма или же рассогласование отдельных ритмов между собой [2]. В частности, известно, что ночная гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) при МС приводит к нарушению суточного профиля АД с недостаточным снижением его в ночные часы и, как следствие, к развитию ночной гипертензии [17; 29].

АГ является основным фактором риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений и непосредственно ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, увеличением окислительной нагрузки и активацией воспалительных процессов в сосудистой стенке. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при гипертензии характеризуется дисбалансом между вазодилатирующими факторами, продуцируемыми эндотелием, и вазоконстрикторами. Свободно-радикальное окисление может играть важную роль в развитии и поддержании механизмов развития и прогрессирования гипертензии, в плане избыточного образования активных форм кислорода, снижения биодоступности NO и антиоксидантной способности в сосудистой стенке.

Помимо этого, применение такого антиоксиданта, как мелатонин, благодаря его антиоксидантным и противовоспалительным эффектам, способно уменьшать эндотелиальную дисфункцию [113].

Однако на настоящий момент не выяснено, приводит ли нормализация суточных ритмов АД к нормализации ритмов сон-бодрствование и коррекции диссомнии

1.2.2. Мелатонин и энергетический метаболизм

Мелатонин участвует и в ряде других биологических функций, включая контроль энергетического баланса [32; 331].

Снижение секреции мелатонина, развивающееся по мере старения организма, может разрушать нормальную регуляцию энергетического баланса, приводя к набору веса и ожирению с их неблагоприятными метаболическими последствиями [360]. Следовательно, добавление мелатонина на ночь в адекватной дозе может стать профилактической мерой

против развития инсулинорезистентности и абдоминального ожирения, связанных со старением [349].

Известно, что, по меньшей мере, 10% клеточной транскрипции подвержено циркадным изменениям. Молекулярные исследования показали прямую связь часовых генов с регуляцией обмена веществ, в том числе контролем гомеостаза глюкозы [297], липидного обмена [342] и адипогенеза [315]. Было отмечено, что пинеалэктомия вызывает нарушение толерантности к глюкозе и ежедневное снижение секреции инсулина изолированными панкреатическими островками [203]. Очевидно, в присутствии инсулина мелатонин повышает экспрессию лептина и его высвобождение из крысиных адипоцитов, усиливая действие инсулина на экспрессию лептина [43].



Рис.2 Мелатонин и энергетический баланс в норме [94].



Рис.3 Влияние дефицита мелатонина на энергетический баланс в условиях десинхроноза [94].

В исследованиях на лабораторных животных неоднократно было показано, что добавление мелатонина может уменьшить массу тела грызунов с дефицитом мелатонина, вызванным пинеалэктомией, нарушениями светового режима или старением [58; 78; 273; 275; 276]. Кроме того, обнаружено, что мелатонин снижает вес у крыс среднего возраста, а также крыс с ожирением, вызванным диетой, воздействуя на ассоциированные с висцеральным ожирением гиперинсулинемию и гиперлептинемию [32; 34; 273; 276]. Механизм подобного влияния мелатонина на массу тела во многом связан с его способностью влиять на пролиферацию адипоцитов.

На настоящее время выделяется два типа бурых адипоцитов: «классические», происходящих из миобластов и «бежевые», трансформированные из белых адипоцитов.

Несмотря на разное происхождение белых, бежевых и бурых жировых клеток, некоторые исследователи [56] в экспериментальных работах показали возможность трансформации белых адипоцитов в бежевые, например, в ответ на холод или стимуляцию катехоламинами [100; 369]. По

сравнению с белой жировой тканью, васкуляризация бежевой и бурой в 4–6 раз больше. На бежевых адипоцитах находится большое количество норадреналиновых рецепторов, кроме того здесь представлены симпатические норадренергические нервные окончания.

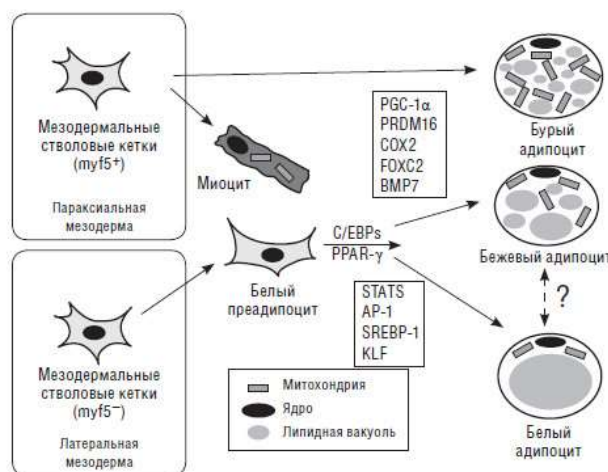


Рис.4 Дифференцировка адипоцитов [336].

Известно, что апоптоз бурых адипоцитов увеличен при ожирении [257], а функциональная активность бурой жировой ткани при ожирении снижена. Следовательно, потенциал трансформации белой жировой ткани в бежевую, практически аналогичную по термогенным свойствам бурой, может представлять перспективное направление терапии ожирения и МС.

В настоящее время установлено, что бежевые адипоциты могут появляться в белой жировой ткани и скелетных мышцах [144] у взрослых людей.

Особенно важной находкой при изучении эффектов мелатонина является индукция превращения белой жировой ткани в «бежевую».

Механизмы и факторы, трансформирующие один тип клетки в другой, до конца не ясны. Тем не менее, в экспериментальных работах получены данные о том, что мелатонин способен индуцировать этот процесс, что может быть связано с его антиоксидантным действием и разобщением митохондриального биоэнергетического процесса усиления экспрессии белка UCP-1, что ведет к снижению массы тела у экспериментальных животных.

Кроме того, установлено, что в ходе трансформации клетки утрачивают резистентность к инсулину и исчезает гипертриглицеридемия [87].

В исследованиях на животных моделях ожирения и СД 2 типа установлено, что мелатонин усиливает окисление СЖК в мышцах, тем самым снижая способствующий набору веса глюконеогенез в печени и улучшая чувствительность тканей к инсулину [34].

В исследованиях [34; 276] получены данные, об эффективности ежедневного введения мелатонина в плане уменьшения уровня лептина крови и количества абдоминального жира у самцов крыс среднего возраста. У молодых же крыс, находившихся на диете с высоким содержанием жиров, мелатонин профилактировал снижение чувствительности к инсулину [34; 273]

По данным некоторых исследований, мелатонин способствует снижению веса даже в отсутствие ограничения количества потребляемых калорий [34; 273; 360], повышая расход энергии бурой жировой тканью, физическую активность и ускоряя основной обмен [78]. Впрочем, выводы о влиянии мелатонина на локомоторную активность крыс были непоследовательными и четкой связи до настоящего времени не было установлено [251].

В других исследованиях на грызунах получены данные о том, что мелатонин повышает активность и массу самой бурой жировой ткани, однако механизмы, лежащие в основе этих эффектов, не были выяснены, но выдвинуто несколько гипотез [331].

Наличие доказательств тесной связи мелатонина и жировой ткани поставило новый вопрос перед учеными: влияет ли мелатонин на синтез и секрецию двух основных адипокинов (лептина и адипонектина), участвующих в энергетическом гомеостазе?

1.2.3. Мелатонин и адипокины

Как известно, жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом и секретирует более 90 биологически активных веществ, среди

которых адипокины, цитокины, ангиотензин, резистин и целый ряд гормонов (лептин, адипонектин и др.). Лептин принимает участие в регуляции энергетического обмена, контроле гемопоэза, функции иммунной системы, ангиогенеза, количества жировой ткани. Уровень лептина в плазме крови прямо пропорционален количеству жировой ткани [137]. Немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности играет адипонектин, уровень которого, в отличие от лептина, обратно пропорционален степени выраженности ожирения и тяжести метаболического синдрома, что является аргументом в пользу предположения о защитной роли адипонектина при этих состояниях. Уменьшение массы тела, особенно за счет абдоминального ожирения, приводит к повышению уровня адипонектина и снижению риска сердечно–сосудистой патологии [338].

Потенциальная взаимосвязь между уровнем лептина и мелатонина интенсивно исследовалась на животных моделях, однако результаты этих наблюдений противоречивы. По мнению многих исследователей, введение мелатонина снижает уровень лептина в крови у крыс [34; 79; 110; 194; 234; 273; 274; 276; 360]. В исследовании Rasmussen et al. [276], плазменные концентрации лептина у крыс среднего возраста в ответ на лечение мелатонином (4,0 или 0,4 мкг/мл питьевой воды в течение 10 и 48 недель) снижены до значений молодых особей. В последующем исследовании, добавление мелатонина (0,4 мкг/мл питьевой воды в течение 12 и 24 недель) привело к снижению веса тела, количества абдоминального жира, уровня инсулина плазмы натощак и лептина у крыс среднего возраста без изменения общего содержания жиров в диете [360].

Canpolat et al. [79] также обнаружили повышенный уровень сывороточного лептина у эпифизэктомированных крыс. В их исследовании введение мелатонина (подкожные инъекции 0,5 мг/кг/сут в течение 7 дней) привело к значительному снижению концентрации лептина в сыворотке крови как у эпифизэктомированных, так и у нормальных крыс.

Kitagawa et al. [194] наблюдали, что добавление мелатонина (внутрибрюшинные инъекции в дозе 1 или 10 мг/кг/сут в течение 2 недель) дозозависимо снижало повышенные уровни сывороточного лептина крыс, находившихся на диете с высоким содержанием фруктозы, однако на крыс из контрольной группы никакого эффекта лечение мелатонином не оказало. Точно такие же результаты были получены и в исследовании Mastronardi et al. [234]. В отличие от этого, Baltaci и Mogulkoc [55] обнаружили снижение уровня лептина у эпифизэктомированных крыс и его повышение при введении мелатонина внутрибрюшинно в дозе 3 мг/кг/сут на протяжении 6 месяцев как у эпифизэктомированных крыс, так и у интактных.

Поскольку основным источником лептина являются зрелые адипоциты, снижение его уровня под действием мелатонина скорее всего является результатом уменьшения объема жировой ткани. Кроме того, этот эффект может быть обусловлен способностью мелатонина подавлять пролиферацию и дифференцировку пре-адипоцитов [42; 370; 373].

Противоречия в результатах исследований, описанных выше, могут быть обусловлены различиями их дизайна (например, путь введения мелатонина, непрерывным или пульсирующим был характер его введения) и исследуемых моделей животных. Alonso-Vale et al. [43] показали, что именно прерывистое, а не непрерывное, введение мелатонина в инкубационную среду изолированной культуры адипоцитов модулировало действие инсулина, значительно увеличивая синтез и секрецию лептина. В исследовании Ruchalski et al. [274] мелатонин в дозе 0,2 мкг/мл вводился вместе с высококалорийной жирной пищей по ночам в течение 8 недель, что привело к снижению ночного уровня лептина у крыс среднего возраста. То, что эффект мелатонина на концентрацию лептина зависит от времени его приема, также подтвердило исследование Prunet-Marcassus et al. [273].

Вышеозвученные данные подтверждают важность поддержания не определенной концентрации в крови мелатонина для реализации его физиологических эффектов, а именно циркадного характера её колебаний.

Кроме того, при непрерывном введении мелатонина, происходит десенсibilизация его рецепторов [34].

Для выяснения причины получения столь противоречивых результатов Rios-Lugo et al. были выполнены два исследования. В первом [289] выявлено, что введение мелатонина (25 мкг/мл в питьевой воде в течение 11 недель) крысам, получавшим высокожировую диету, нарушало нормальный циркадный ритм секреции лептина, подавляя наинизший ночной его уровень в плазме. В последующем исследовании [288], было отмечено, что мелатонин (25 мкг/мл питьевой воды в течение 10 недель) подавляет и уровень мРНК рецепторов лептина в медиобазальных ядрах гипоталамуса, и уровень лептина в крови крыс на высокожировой диете, в то время как в группе контроля на фоне введения мелатонина эти показатели росли.

Результаты исследований взаимосвязи мелатонина и лептина у людей также неоднозначны. У женщин с МС наблюдалось снижение суточной амплитуды колебаний концентрации мелатонина в крови, при этом она была обратно пропорциональна плазменному уровню лептина, а также АД и липидов [97]. Mantele et al. [231] обнаружили изменения нормального ритма выработки мелатонина у тучных мужчин. В то же время, суточные ритмы колебаний плазменного уровня лептина и лептиновой мРНК были одинаковы, как у тучных, так и у худых участников исследования.

При исследовании эффекта 28-дневного назначения мелатонина (по 5 мг утром и вечером) пациентам с избыточным весом и неалкогольным стеатогепатитом Gonciarz et al. обнаружили увеличение уровня лептина [148]. Согласно Celinski et al. [88], назначение мелатонина в дозе 10 мг 1 раз в день понижало высокие уровни лептина в крови пациентов с циррозом печени, а у здоровых субъектов оказывало противоположный эффект. Cagnacci et al. [75] вообще не наблюдали эффекта введения мелатонина в дозе 1-2 мг/сут на уровни лептина у женщин в постменопаузе. Возможно это было связано с недостаточностью вводимой дозы мелатонина, кроме того график введения мелатонина не соответствовал физиологическому ритму его секреции.

Известно, что депривация сна ведет к нарушению секреции мелатонина [253; 281]. Так, в исследовании Markwald et al. [232] 5 дней неполноценного сна привели к развитию энергетического дисбаланса, задержке циркадной фазы мелатонина, а также увеличению уровня лептина в группе 16 здоровых взрослых добровольцев.

Стоит подчеркнуть, что не только мелатонин влияет на уровень лептина, но и лептин может оказывать влияние на синтез мелатонина. Так, введение лептина ингибирует норадреналин-опосредованный синтез мелатонина в культуре крысиных пинеалоцитов [266]. Эти данные указывают на то, что лептин является частью сложной системы регуляции секреции эпифизарного мелатонина.

Несколько исследовательских групп изучали возможность присутствия связи между адипонектином и мелатонином. Было установлено, что высокофруктозная диета приводила к снижению уровня циркулирующего адипонектина у крыс. Продолжительное введение мелатонина (1 мг/кг/сут в питьевой воде в течение 8 недель) повысило уровень адипонектина и улучшило толерантность к глюкозе, снизив инсулинорезистентность у крыс с неонатально STZ-индуцированным сахарным диабетом [110]. Это благоприятное воздействие мелатонина на углеводный обмен частично может быть связано с наблюдаемым увеличением секреции адипонектина. Agabiti-Rosei et al. [31] обнаружили снижение экспрессии как адипонектина, так и рецепторов к нему у мышей с ожирением. Однако после введения мелатонина (100 мг/кг/сут в питьевой воде в течение 8 недель) было зафиксировано значительное повышение адипонектина и AdipoR1. Интересно отметить, что аналогичного эффекта мелатонина у мышей из контрольной группы не наблюдалось. Ряд других исследований также подтвердили положительный эффект лечения мелатонином на уровень адипонектина [93; 167; 252].

Положительная корреляция уровня адипонектина и мелатонина была продемонстрирована у женщин с ожирением, имевших нарушения

циркадного ритма выработки мелатонина [97]. Назначение мелатонина привело к восстановлению уровня адипонектина плазмы у пациентов с избыточным весом и неалкогольным стеатогепатитом, для которых характерна гипoadипонектинемия [148]. Возможно повышение уровня адипонектина в этом случае связано с противовоспалительными эффектами мелатонина.

Для объяснения влияния мелатонина на синтез и секрецию адипонектина ученые ссылаются на различные механизмы, включая перекрест сигнальных путей мелатонина и адипонектина, противовоспалительные и антиоксидантные свойства, а также изменения уровня лептина.

Положительное влияние мелатонина на уровень адипонектина при ожирении может быть связан и с улучшением митохондриальной функции. Существует гипотеза о взаимосвязи между митохондриальной дисфункцией и нарушением биосинтеза адипонектина [218]. Хронический оксидативный стресс и повышение уровня АФК связаны с развитием ожирения и его метаболических последствий [35; 69]. Митохондрии являются основным внутриклеточным источником АФК, которые при своем избыточном образовании в первую очередь повреждают именно эти клеточные органеллы. Мелатонин, будучи мощным антиоксидантом и акцептором свободных радикалов, предотвращает окислительное повреждение митохондрий [263]. Митохондрии способны накапливать мелатонин, таким образом, он может действовать непосредственно в этих органеллах, сохраняя их стабильность, целостность и функциональную активность [263].

Таким образом, введение мелатонина может повысить уровень адипонектина в связи с улучшением митохондриальной функции. Кроме того, циркадные ритмы секреции мелатонина, лептина, адипонектина и инсулина доказывают существование хронобиологических взаимоотношений между этими гормонами. Важно учитывать, что повышение уровня адипонектина может быть результатом мелатонин-опосредованной

модификации других факторов, в том числе уменьшения концентрации лептина и липидов, а также улучшения чувствительности к инсулину [235; 245].

Мелатонин, лептин, адипонектин и инсулин могут действовать через параллельные сигнальные пути, взаимодействуя друг с другом. Хронобиологические аспекты этих взаимоотношений кажутся чрезвычайно интересными, особенно в свете тот факт, что десинхронизация циркадных ритмов их выработки ведет к ожирению. Кроме того, дополнительные качества мелатонина, в том числе его антиоксидантные и противовоспалительные функции, безусловно, способны внести свой вклад в борьбу с ожирением. В большинстве исследований прием мелатонина улучшил экспрессию и секрецию адипокинов в экспериментальных моделях. Тем не менее, есть некоторые несоответствия в полученных результатах, в частности в исследованиях лептина, что может быть связано с различиями в дизайне рассмотренных исследований, главным образом в способах добавления мелатонина.

Полученные при назначении мелатонина эффекты были прочно связаны с циркадным ритмом его колебаний в крови. Наилучшие результаты были достигнуты, когда назначение препарата имитировало физиологический ритм секреции эндогенного мелатонина.

Результаты исследований указывают на то, что циркадные ритмы имеют для энергетического гомеостаза организма особое значение. Кроме того, следует учитывать, что вектор влияния мелатонина на адипокины также зависел от характера питания и наличия/отсутствия ожирения у исследуемых субъектов. Данная зависимость демонстрирует сложность взаимодействия между внутренними и внешними факторами регуляции энергетического баланса. Несмотря на наличие к настоящему моменту множества исследований связи мелатонина с ожирением, механизмы действия данного индоламина являются далеко не полностью изученными. Необходимость дальнейшего углубленного исследования этой темы несомненна. Тем не

менее уже на текущем этапе в свете существующих данных, мелатонин может считаться средством профилактики ожирения и его осложнений.

Подводя итог, можно предположить, что мелатонин оказывает влияние на жировую ткань несколькими путями: через специфические мембранные MT1- и MT2-рецепторы; через симпатическую нервную систему и её медиатор норадреналин; путем непосредственной активации протеинкиназы C, регулируя тем самым выработку факторов роста, ответственных за дифференцировку адипоцитов; через ядерные рецепторы бурых адипоцитов; с помощью митохондриальной активации разобщающего белка (UCP1) или тирозин-5-дийодиназы 2 типа, повышающей уровень трийодтиронина (Т3). [182; 203; 262; 282].

1.2.4. Мелатонин и регуляция углеводного обмена

Известно, что рецепторы к мелатонину экспрессируются в островках Лангерганса и участвуют в регуляции секреции островковыми β -клетками инсулина и α -клетками - глюкагона. Рассинхронизация передачи сигналов этими рецепторами может привести к развитию СД 2 типа. Полногеномный поиск ассоциаций установил, что активация MT2-рецепторов может выступать в качестве фактора риска нарушения выработки мелатонина. Мелатонин имеет суточный профиль влияния на функциональную активность панкреатических островков. При моделировании диабета у крыс обнаружена обратная зависимость между уровнем мелатонина и инсулина: увеличением концентрации мелатонина в крови вело к снижению секреции инсулина и наоборот [270]. В исследовании «случай-контроль», проводившемся с 2000 по 2010 гг. [237] в когорте медицинских сестер (n=2000) показано, что сниженная ночная секреция мелатонина была независимо связана с более высоким риском развития СД 2 типа.

Таким образом, большинство авторов [34; 269] утверждают о наличии тесной связи между инсулином и мелатонином, так как мелатонин способен оказывать влияние на панкреатические островки, а именно на их инсулиносекретирующую функцию. Исследования на крысах установили,

что пик ночной выработки мелатонина снижался у особей с гиперинсулинемией и гиперлептинемией [275]. Значительное снижение секреции мелатонина наблюдалось у людей с СД 2 типа [134]. В многочисленных исследованиях на крысах с СД 2 типа обнаружено, что влияние мелатонина на секрецию инсулина опосредуется за счет воздействия на циркадный ритм выработки гормона, что приводит к снижению уровня гликемии [34; 147; 267; 268]. В недавнем исследовании [251] установлено, что введение мелатонина крысам ZDF снижает плазменные уровни Cg и V, это может быть одним из механизмов положительного влияния мелатонина на гомеостаз глюкозы.

В попытке связать дефицит мелатонина и патогенез СД 2 типа, было высказано предположение, что мелатониновые рецепторы β -клеток поджелудочной железы связаны с тремя параллельными сигнальными путями, участвующими в регуляции секреции инсулина: (а) аденилатциклазный путь, ведущий к ингибированию секреции инсулина; (б) активация MT2-рецепторов, ингибирующая гуанилатциклазный путь, а, следовательно, и секрецию инсулина; (в) инозитолтрифосфатный путь, повышающий выработку инсулина путем мобилизации кальция [269].

В исследованиях *In vivo* и *In vitro* получены сведения о том, что мелатонин подавляет метаболические нарушения и оксидативный стресс при СД 2 типа [63; 128; 201; 326; 359]. Известно, что оксидативный стресс значительно снижает чувствительность тканей к инсулину и поглощение глюкозы адипоцитами, а эти явления чрезвычайно характерны для СД 2 типа. Способность мелатонина противостоять оксидативному стрессу, вероятно, связана с его активностью в качестве акцептора активных форм кислорода.

Фактор нейрогенной дифференцировки (NeuroD) является транскрипционным фактором, участвующим не только в дифференцировке нейронов, но и в регуляции энергетического баланса, играя ключевую роль в патогенезе СД1 и СД 2 типа. Уровень мРНК фактора нейрогенного дифференцировки (NeuroD) обладает циркадным ритмом колебаний,

который не зависит от транскрипции молекулярного часового гена *mPER1*, но подчиняется сигналам от MT1-рецепторов. Таким образом мелатонин влияет на экспрессию *NeuroD* в желудочно-кишечном тракте, действуя на MT1-рецепторы и тем самым вносит свой вклад в циркадную регуляцию метаболического гомеостаза [310].

1.2.5. Мелатонин и регуляция липидного обмена

В результатах исследований [41; 169; 172; 329] сообщалось, что назначение мелатонина позволяет снизить уровень ЛПНП и триглицеридов в крови и одновременно повысить уровень ЛПВП у пациентов с СД 2 типа.

Мелатонин сдерживает накопление висцерального жира, не затрагивая подкожно-жировую клетчатку [276; 360]. При этом повышение чувствительности к инсулину происходит за счет активации протеин липазы и уменьшения липолитической активности в висцеральной жировой ткани [276]. Другие эффекты мелатонина на липидный обмен заключаются в снижении плазменного уровня и защите от окисления ХС-ЛПНП [202; 166; 307], что подтверждает роль этого индоламина в профилактике атерогенеза. Предполагается, что механизмами, лежащими в основе этого эффекта, являются подавление всасывания холестерина [170], активация рецепторов ХС-ЛПНП, ингибирование синтеза холестерина, а также усиление катаболизма холестерина в желчные кислоты [68; 91; 244].

В клинической практике важной целью терапии пациентов с ожирением и МС является снижение уровня ХС-ЛПНП и триглицеридов, а также повышение уровня ХС-ЛПВП. В исследованиях на когорте пациентов с СД 2 типа и дислипидемией обнаружено гиполипидемическое действие мелатонина [41; 169; 172]. В то же время исследование, проведенное в группе женщин с пери- и постменопаузой, выявило повышение уровня ХС-ЛПВП без изменения концентрации общего холестерина в крови [41]. В исследовании, проведенном с участием пациентов с метаболическим синдромом [290], обнаружено, что увеличение соотношения

мелатонин/инсулин отрицательно коррелировало с уровнем ХС-ЛПНП и ТАГ и положительно - с ХС-ЛПВП.

1.2.6. Мелатонин, суточные колебания АД, сосудистая жесткость и функция эндотелия

Поражения эндотелия при сочетании АГ и МС также выражены гораздо сильнее, чем при изолированной патологии, в связи с чем до сих пор остается актуальной проблема поиска фармакотерапевтических подходов и вмешательств, которые были бы эффективны в отношении восстановления эндотелиальной функции, в частности, способствовали бы увеличению выработки NO эндотелием, снижали бы образование свободных радикалов и предотвращали прогрессирование неинфекционного воспаления.

Мелатонин обладает рядом эндотелий-протективных качеств: он увеличивает биодоступность NO, активирует антиоксидантные защитные ферменты, является акцептором свободных радикалов, нормализует липидный обмен и профиль АД. В экспериментальной модели мелатонин улучшал сосудистую функцию, уменьшая инфильтрацию интимы и восстанавливая синтез NO в условиях гипертензии. Помимо этого, мелатонин на животных моделях СД 2 типа продемонстрировал благоприятное влияние на биосинтез и метаболизм NO и предотвращал как снижение продукции NO, так и повышение синтеза молекул адгезии в условиях никотин-индуцированной васкулопатии. Защита от эндотелиального повреждения, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации обуславливают благоприятное действие мелатонина против ишемического повреждения стенки сосудов [271]. Не остается сомнений в том, что мелатонин обладает эндотелий-протективным потенциалом в рассматриваемых патологических состояниях, тем не менее, все еще не установлено, способен ли мелатонин корректировать уже установившуюся эндотелиальную дисфункцию при данных заболеваниях.

Нарушения работы эндотелиоцитов, принимающих участие в вазорелаксации, в частности через механизм образования NO, играют

важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, СД 2 типа и атеросклероз. Таким образом, кардиопротективные вмешательства более эффективны, если они одновременно улучшают функцию эндотелия.

Механизмы эффектов мелатонина на АД включают стимулирование эндотелийзависимой вазорелаксации, прямой гипоталамический эффект, снижение уровня катехоламинов и его антиоксидантные свойства. Мелатонин-индуцированная рецептор-опосредованная вазоконстрикция может быть уравновешена увеличением высвобождения NO из эндотелиоцитов, что дополнительно усиливается антиоксидантными свойствами мелатонина. Мелатонин, по-видимому, увеличивает уровень NO посредством стимуляции его образования и/или предотвращения связи со свободными радикалами. Тем не менее, механизмы этих антигипертензивных эффектов мелатонина фактически не до конца поняты [341].

В настоящее время имеется довольно обширная доказательная база [284; 335] благотворного влияния экзогенного мелатонина на сердечно-сосудистую систему. Мелатонин, а также его предшественники и метаболиты, оказывают атеропротективное влияние, действуя на различных этапах атерогенеза: он ингибирует образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшает жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализует свободные радикалы, уменьшает перекисное окисление липидов, модулирует клиренс холестерина и предотвращает утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий [126; 335]. Кроме того, доказаны антиоксидантный и гиполипидемический эффекты синтетических аналогов мелатонина [21].

В норме во время сна по сравнению с периодом бодрствования АД должно снижаться. Отсутствие или недостаточное снижение АД в ночные часы является независимой причиной развития сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований показано, что уровень АД во время сна в большей степени, чем в состоянии бодрствования, определяет сердечно-сосудистые риски [117]. Наличие циркадианных колебаний артериального

давления позволяет говорить о непосредственном участии мелатонина в регуляции этого важнейшего показателя сердечно-сосудистой деятельности.

Действительно, дефицит мелатонина играет определенную роль в возникновении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь АГ. Мелатонин играет важную роль в циркадианной регуляции сна, терморегуляции и изменении уровня АД. Прежде всего, ночная выработка мелатонина соответствует основному периоду сна. Начало выработки мелатонина сумеречного света (dim-light melatonin onset, DLMO) считается важным маркером фазы эндогенных циркадианнных часов [189; 318].

Среднее фазовое соотношение между наступлением сна и DLMO постоянно (~2 часа) [317]. Некоторые антигипертензивные препараты (например, бета-блокаторы) подавляют выработку мелатонина и нарушают сон.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у пациентов с АГ уровень мелатонина ниже, чем в адекватных для сравнения группах здоровых добровольцев [26; 304]. Кроме того, выявлено, что у лиц группы «нон-дипперов» ночной пик выработки мелатонина ниже, чем у «дипперов» [372]. Также известно, что прием терапевтических доз мелатонина нормализует суточные ритмы АД [26; 304].

Механизм гипотензивного действия мелатонина в конечном итоге состоит в дилатации резистивных сосудов микроциркуляторного русла, т.е. снижении периферического сопротивления. Осуществляется эта дилатация посредством нескольких механизмов: через снижение симпатического тонуса и продукции норадреналина надпочечниками [277; 340]; через снижение продукции вазопрессина гипоталамусом [26]; а также путем улучшения эндотелиальной функции и «прямого» дилатационного эффекта [188].

В обзоре по мелатонину при сердечно-сосудистой патологии, помещенному в кн. «Мелатонин: теория и практика» (под ред. С.И. Рапопорта и В.А. Голиченкова, 2009), перечисляется большое число звеньев влияния мелатонина на снижение сосудистого тонуса: воздействие на МТ-

рецепторы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические окончания периваскулярных нервов, воздействие на адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры стимуляции мышечного сокращения, угнетение секреции серотонина, снижение продукции вазопрессина и норадреналина. Имеют значение также стимуляция продукции простагландина E₂, простациклина, активация дофаминэргических и ГАМК-эргических механизмов.

В работе [181] было показано, что у лиц с недостаточным ночным подъемом мелатонина, несмотря на адекватную антигипертензивную терапию, отсутствует закономерное снижение АД в ночной период, что в свою очередь повышает риск развития у таких пациентов сердечно-сосудистых катастроф и поражения органов-мишеней. Поэтому пациенты с подтвержденной ночной гипертензией (по данным суточного мониторирования АД среднее систолическое АД было больше 125 мм рт.ст.) в двойном слепом исследовании на фоне антигипертензивной терапии были рандомизированы на получение пролонгированного мелатонина в дозе 2 мг и плацебо в течение 4 недель [150]. Мелатонин достоверно снизил как ночное систолическое АД ($p=0.011$), так и ночное диастолическое АД ($p=0.002$). Максимальный эффект снижения пришелся на период с 2 ночи до 5 утра. В мета-анализе, посвященном действию пролонгированного мелатонина на ночное АД у пациентов с ночной артериальной гипертензией, леченых стандартной антигипертензивной терапией, было подчеркнuto, что только пролонгированный мелатонин (в отличие от мелатонина быстрого высвобождения) в дозировке от 2 до 5 мг достоверно снижал АД ночью и тем самым улучшал контроль ночной гипертензии [151]. Таким образом, мелатонин с замедленным высвобождением, по всей видимости, в большей степени способствует снижению артериального давления по сравнению с препаратами короткого действия, но для окончательного подтверждения этого факта необходимы дополнительные клинические исследования.

На сегодняшний день многие авторы рассматривают АГ именно в рамках проявления МС [3]. Согласно современным представлениям, АГ является частью гетерогенного состояния, точнее всего определяемого как атеросклеротический синдром с генетическими и приобретенными структурными и метаболическими нарушениями, основными факторами риска которого являются АГ, дислипидемия и СД 2 типа [23].

Возникают трудности при подборе АГП при МС: препараты для лечения таких больных не должны оказывать отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, должны действовать пролонгированно в течение суток и быть удобными в применении, способствовать регрессу ПОМ и обеспечивать возможность рациональной комбинации с другими препаратами [25].

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2010), препаратами выбора для терапии АГ при МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов первого типа к ангиотензину (БРА) и агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР).

В последние годы понятие МС дополнено новыми характеристиками, такими как гиперурикемия, гиперкоагуляция, гипофибринолиз, гиперлептинемия, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурия, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного ночного апноэ [6; 27; 118]. Доказана роль дисфункции гипоталамических структур головного мозга, нейрогуморальной регуляции, активации симпатической нервной системы (СНС) и патологии эндотелия в формировании полиметаболических нарушений [20; 140]. Большое значение имеет изучение суточных ритмов различных физиологических процессов при МС: в частности, известно, что активация СНС под действием гиперинсулинемии и высокого уровня свободных жирных кислот приводит к

нарушению суточного профиля АД с недостаточным снижением его в ночные часы, т. е. к развитию ночной гипертензии [17; 28].

Р.М. Заславская и соавт. (2008) обследовали 43 пациента, страдающего стенокардией и АГ. Больные были разделены на две группы, одна из которых получала традиционное лечение, а во второй кроме стандартной терапии назначался мелатонин. В результате в группе традиционного лечения выявлена положительная динамика в виде достоверного снижения среднесуточных значений как САД, так и ДАД. Однако было отмечено недостаточное снижение показателей АД в ночные часы. Прием мелатонина помимо традиционной терапии привел к более выраженному снижению среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей АД [10].

Таким образом, современные подходы к гипотензивной терапии при МС характеризуются недостаточным вниманием к важным аспектам её влияния на патогенетические механизмы развития заболевания. Перед назначением антигипертензивного лечения необходим анализ действия выбранных препаратов на адипокины, медиаторы хронического воспаления и эластичность сосудов.

В этом плане применение препаратов мелатонина является перспективным направлением у пациентов с АГ (на фоне подобранной антигипертензивной терапии). Мелатонин может усилить гипотензивный эффект основной терапии, в особенности при отсутствии адекватного снижения АД в ночные часы. Назначение мелатонина пролонгированного высвобождения наиболее целесообразно при лечении инсомнии у больных с АГ, так как в данном случае высвобождение мелатонина происходит в течение всей ночи.

Таким образом, по результатам многочисленных исследований выяснено, что длительное введение мелатонина устраняет различные метаболические нарушения у экспериментальных животных. Благоприятное влияние мелатонина на метаболический профиль указывает на то, что помимо нарушений сна, для лечения которых он активно применяется в

настоящее время, мелатонин может стать альтернативой классическим препаратам, используемых для лечения МС. Использование фармакологических доз мелатонина в животных моделях СД 2 типа, ожирения и МС уменьшает прирост массы тела, улучшает показатели липидного спектра и углеводного обмена, а также снижает проявления хронического неинфекционного воспаления, окислительного стресса, обладает гипотензивным эффектом. По своему происхождению мелатонин является соединением, оказывающим благотворное воздействие на общий метаболический статус, в связи с чем представляется важным проведение исследований его содержания в пищевых продуктах разных стран, чтобы установить суточную норму потребления этого индоламина с пищей по данным наблюдения в различных популяциях. Особый интерес представляет разработка функциональных пищевых продуктов, обогащенных мелатонином, а также изучение преимуществ их употребления. Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение мелатонина в лечении МС обоснованно и, кроме того, обладает рядом преимуществ.

1.2.7. Антиоксидантная активность мелатонина

Мелатонин и его метаболиты также действуют как эффективные акцепторы радикалов, играя роль мощных антиоксидантов и противовоспалительных агентов путем блокирования транскрипционных факторов различными механизмами [33; 139; 176; 180; 236].

Благодаря способности мелатонина проникать во все органы и ткани, его антиоксидантная активность проявляется повсеместно, и в первую очередь направлена на защиту ядерной и митохондриальной ДНК, а также липидов и протеинов [279].

Борьба мелатонина с оксидативным стрессом может реализовываться несколькими путями: как с помощью механизма поглощения свободных радикалов $\text{OH}\cdot$, $\text{LOO}\cdot$ и/или $\text{NO}\cdot$, являющихся инициаторами процесса ПОЛ, так и посредством стимуляции антиоксидантных ферментов, а именно

супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы или глутатионредуктазы [251; 261; 300].

Учитывая, что важным звеном патогенеза большого количества заболеваний, связанных со старением, является свободно-радикальный компонент, антиоксидантное действие мелатонина и его производных представляется очень перспективным в плане клинического применения. В исследовании роли перекисного окисления липидов в механизмах старения Дмитриев и Титов описали две противоположные тенденции: сам процесс старения они связывали с действием токсичных альдегидов, омолаживающий же эффект мелатонина объясняли его антирадикальной активностью [116].

Результаты многочисленных исследований показали, что мелатонин способен выступать в роли акцептора свободных радикалов, а также экзогенных токсических соединений, обезвреживая их [128; 219]. В *in vitro* исследовании на первичной культуре мышечных клеток человека, в которых оксидативный стресс значительно снижал чувствительность к инсулину и, как следствие, поглощение ими глюкозы, оба явления эффективно устранялись мелатонином, поглощавшим АФК. Konar et al. провели исследование с использованием мелатонина и других антиоксидантов (витамины Е и С, Se), отметив выраженный протективный эффект против окислительного повреждения, вызванного высокой дозой кадмия у крыс [199].

Venkataraman et al. [347] также обнаружили, что мелатонин значительно уменьшает повреждение нейронов в условиях оксидативного стресса, вызванного действием нейротоксических веществ (таких, как полихлорированные бифенилы). В частности, добавление мелатонина привело к повышению активности антиоксидантных ферментов, таких как общая супероксиддисмутаза (СОД), цитоплазматическая Cu/Zn-СОД, Mn-зависимая СОД (митохондриальная Mn-СОД) и глутатионпероксидаза (ГПО), и активировало транскрипцию мРНК этих ферментов в различных

областях головного мозга (кора, мозжечок, гиппокамп) взрослых крыс, подвергшихся воздействию вышеуказанных нейротоксических веществ.

Как отмечалось ранее, введение мелатонина индуцировало трансформацию белой жировой ткани в бурую у крыс линии ZDF. Этот процесс сопровождается усилением экспрессии UCP-1 в митохондриях и тем самым уменьшает продукцию $O_2^{\cdot -}$ в дыхательной цепи, в конце концов, приводя к снижению общего уровня пероксидации и малональдегида [33].

В *in vitro* и *in vivo* исследованиях на экспериментальных животных моделях были обнаружены различные точки приложения антиоксидантного действия мелатонина. Антиоксидантные системы организма включают в себя неферментативные белки (трансферрин, ферритин, церулоплазмин, альбумин и др.), ферменты (Cu/Zn-СОД, Mn-СОД, каталаза и глутатионпероксидаза), окисляемые субстраты (глутатион, витамины А, Е и С, каротиноиды, флавоноиды) и микроэлементы (Cu, Zn, Se и Fe). Однако при различных патологических состояниях (например, сердечно-сосудистых заболеваниях) эти системы могут быть перегружены [350], в связи с чем высок исследовательский интерес к поиску новых антиоксидантных молекул, способных ингибировать окислительный стресс путем восстановления баланса между АФК и антиоксидантными системами.

Как было отмечено выше, различные исследования [70; 122; 220; 292] рассматривали роль мелатонина, как молекулы-акцептора АФК, поддерживающей активность антиоксидантных ферментов. Однако до сих пор очень мало информации получено о возможном влиянии мелатонина на ткани и содержание в крови микроэлементов, участвующих в окислительном балансе: Zn, Cu, Mn, Se, и Fe [89; 199; 251]. Эти микроэлементы являются ферментными кофакторами антиоксидантов, при этом увеличение в крови уровней Cu и Fe связано с повышенным окислительным стрессом. При измерении уровней Se, Fe, Cu и Mn в крови крыс линий ZDF и ZL исследователями обнаружено, что у крыс линии ZL уровни этих микроэлементов значительно ниже, чем у ZDF крыс, что судя по всему

связано с высокой активностью окислительного стресса при ожирении и СД 2 типа. Введение мелатонина существенно повысило уровень Se в обеих линиях: как ZDF, так и ZL, вероятно являясь первым этапом активации глутатионпероксидазы [249].

Недавно опубликованы результаты исследований, показывающие, что всасывание Ca^{2+} в кишечнике тормозится менадионом, посредством механизмов перекисного окисления и апоптоза, и восстанавливается при лечении мелатонином [83]. Это открытие подчеркивает важность метаболизма Ca^{2+} в регуляции клеточного окислительного стресса и апоптоза, а также необходимость дальнейших исследований эффектов мелатонина на гомеостаз кальция.

Таким образом, в основе антиоксидантного потенциала мелатонина лежат многочисленные прямые и косвенные механизмы [48; 70; 233; 280], включая индукцию ключевых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, каталазы и СОД) [249]; ингибирование NO-синтазы [122; 158]; положительное влияние на дыхательную митохондриальную цепь. С этими механизмами действия мелатонина связывают его онкостатический, иммуномодулирующий, омолаживающий и нейропротективный эффекты [34; 200; 202].

Вышеуказанные эффекты мелатонина позволяют относить его к одному из наиболее мощных антиоксидантов. Одной из отличительных черт мелатонина по сравнению с другими внутриклеточными антиоксидантами, наличие которых обнаружено преимущественно в определенных клеточных структурах, является присутствие мелатонина во всех структурах клетки, включая ядро. Это свидетельствует об универсальном характере антиоксидантного действия мелатонина.

1.2.8. Мелатонин и системное воспаление

Известно, что МС ассоциирован с наличием хронического неинфекционного воспалительного процесса в белой жировой ткани, который впоследствии может внести свой вклад в развитие ожирения и

инсулинорезистентности [54; 229]. Адипоциты секретируют лептин и провоспалительные цитокины (ФНО- α , IL-1 β , IL-6 и др.). Повышенные уровни С-реактивного белка и других воспалительных биомаркеров также поддерживают воспаление при ожирении [358]. Повышение продукции провоспалительных цитокинов через паракриновые механизмы может привести к увеличению количества и размеров адипоцитов, а следовательно увеличению объема жировой массы [49; 303; 374]. И наоборот, уровень провоспалительных трансммиттеров жировой ткани значительно падает у пациентов с ожирением после потери веса [334]. Таким образом, жировые клетки одновременно выступают в качестве и источника продукции, и мишени для ФНО- α , IL-1 β , IL-6.

Дисбаланс между воспалительными и противовоспалительными медиаторами является также и ключевым моментом процесса старения, способствуя его прогрессии [71; 133]. Уровни медиаторов воспаления, как правило, увеличиваются с возрастом даже в отсутствии острой инфекции или физиологического стресса. Это приводит к повреждению клеточных компонентов, включая белки, липиды и ДНК, и вносит свой вклад в возрастное снижение физиологических функций, особенно нервной, иммунной и эндокринной систем, которые регулируют гомеостаз. Таким образом, наблюдающиеся в процессе старения функциональные нарушения включают хронически персистирующий, медленно прогрессирующий окислительный стресс, в результате которого увеличивается продукция АФК и реактивных азотных частиц, повреждающих клеточные митохондрии [159; 239]. Увеличенное образование свободных радикалов при этом сопровождается снижением уровня эндогенных антиоксидантов, среди которых мелатонин занимает особое место [155; 330].

В многочисленных исследованиях доказано, что секреция мелатонина постепенно снижается в процессе старения. Кроме того, выраженное снижение уровня мелатонина отмечено при заболеваниях, характеризующихся наличием инсулинорезистентности [155; 160; 330]. В

связи с чем высказано предположение о том, что защитное действие мелатонина имеет отношение к ослаблению воспалительных реакций и прогрессирования системного воспаления, тем самым положительно влияя на важный этиопатогенетический фактор развития МС.

Дополнительные доказательства получены при исследовании полиморфизма генов, кодирующих мелатониновые рецепторы у человека. Обнаружено, что нарушения мелатониновой сигнализации предвосхищают развитие предиабетических состояний, СД 2 типа, повышенного уровня холестерина в крови и ИБС [160]. Ученым удалось индуцировать инсулинорезистентность у мышей, нокаутировав MT1-рецептор мелатонина [96], а также при помощи пинеалэктомии [258; 371].

Противостояние мелатонина воспалению, очевидно, реализуется на разных уровнях. Один из них связан со способностью мелатонина корректировать метаболические нарушения путем уменьшения фосфорилирования инсулиновых рецепторов IRS-1. Помимо этого, мелатонин предотвращает такие процессы, способствующие развитию воспаления, как перегрузка кальцием, чрезмерное образование оксида азота, пероксинитрита и его производных, тирозин нитрование, а также митохондриальная дисфункция [155; 159].

Иммунологические эффекты мелатонина также важны в борьбе с системным воспалением. В этом плане необходимо рассмотреть мелатонин в качестве мощного иммуномодулятора, способного оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действия, что может привести к сдвигу окислительного стресса либо в прооксидантную, либо в антиоксидантную сторону [84; 155; 159].

Провоспалительные/прооксидантные эффекты мелатонина в основном наблюдаются при ревматизме и ревматоидном артрите [82; 226]. При старении и заболеваниях, ассоциированных с возрастом, напротив, преобладает противовоспалительное действие мелатонина.

В печени овариоэктомированных самок крыс мелатонин подавляет провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , IL-1 β и IL-6, и повышает уровень противовоспалительного IL-10 [192]. Подобные результаты были также получены в исследовании на нейронах зубчатой извилины, они сочетались с повышением уровня белка сиртуина 1 (SIRT1), играющего важную роль в поддержании метаболического равновесия многих тканей и обладающего противовоспалительными свойствами [191]. Снижение уровня ФНО- α и IL-1 β с повышением уровня IL-10 также наблюдались в печени [103], поджелудочной железе [102] и сердце [132] мышей линии SAMP8 с ускоренным старением.

Интересно, что периферические биоритмологические генераторы обнаружены в клетках, имеющих особое значение для МС, таких как бета-клетки поджелудочной железы [242], гепатоциты, адипоциты, кардиомиоциты [156] и лейкоциты [66; 67]. Мелатонин оказывает воздействие на все эти типы клеток, а также факторы, участвующие в метаболическом гомеостазе, такие как коактиватор рецептора PPAR γ (PGC-1 α), γ -рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR γ), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), протеинкиназа В (Akt), включая вспомогательный осцилляторный компонент АМФ-киназу (АМФК), никотинамид фосфорибозил трансфераза (NAMPT) и сиртуин 1 [157; 159].

Крайне важно различать прямые эффекты мелатонина и не прямое действие через центральный или периферические циркадные осцилляторы, что зачастую не берется во внимание при проведении исследований. В случае прямого воздействия мелатонина, не опосредованного периферическими осцилляторами, при воспалительных состояниях происходит индукция антиоксидантных ферментов в печени и поджелудочной железе крыс, где мелатонин способствует экспрессии и ядерной транслокации гена ядерного фактора эритроид 2-связанного с фактором 2 (Nrf2), опосредующего активизацию защитных ферментов [183; 184; 204].

Мелатонин уменьшает выработку ФНО- α , IL-1 β и индуцибельной NO-синтазы путем подавления экспрессии транскрипционного ядерного фактора-В (NF- κ B) через трансформацию гистондеацетилазы (HDAC) в его промотор [183; 184].

Другие эпигенетические эффекты мелатонина вероятно опосредуются через циркадную систему. Совсем недавно получены данные о том, что сохранение правильного циркадного цикла коррелирует с большей продолжительностью жизни у мышей. Ученых заинтересовало то, какую роль в этом феномене играет сиртуин 1, который, как известно, увеличивает продолжительность жизни многих биологических видов. Установлено, что сиртуин 1 осуществляет контроль над циркадными ритмами путем регуляции активности генов BMAL1 и CLOCK – двух главных «хранителей» центральных циркадных часов [60; 299]. В различных моделях старения сиртуин активировался мелатонином и вызвал увеличение деацетилирования различных его субстратов (PGC-1 α , FoxO1, NF κ B и p53) [132; 155].

1.3. Преимущества и недостатки стандартной фармакотерапии МС

1.3.1. Фармакологическая коррекция АГ у пациентов с МС

Как известно, жировая ткань в настоящее время рассматривается уже не только как энергетическое депо, а как эндокринный и паракринный орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное влияние в организме человека. В патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний наибольшая роль отводится лептину, резистину, адипонектину, ФНО-альфа и интерлейкину 6 из более чем 50 синтезируемых жировой тканью цитокинов. При назначении антигипертензивной терапии пациенту с АГ и ожирением представляется принципиально важным оценить влияние гипотензивных препаратов на метаболический профиль в целом и адипокиновый статус в частности.

Наиболее изученным и важным адипокином при ожирении является лептин. Считается, что при ожирении гиперактивация симпатoadренальной системы неизбежно приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [175; 178; 207]. В свою очередь повышение уровня ангиотензина II способствует еще большей активации симпатoadренальной системы [130]. Помимо того, что повышение уровня ангиотензина II способствует повышению АД и задержке натрия [143], это приводит к нарушению дифференциации адипоцитов [112; 343] и прямой стимуляции выработки ими лептина [105]. Кроме этого ангиотензин II способствует повышению уровня триглицеридов, изменяя активность липолитических ферментов [346; 354] и прямо влияя на процессы липолиза в адипоцитах [65; 73; 346; 354].

Лептин обладает целым рядом эффектов, которые могут усугублять имеющиеся нарушения при АГ и ожирении (стимуляция симпатoadренальной системы, ускорение фиброза миокарда, усиление агрегации тромбоцитов, задержка натрия, усиление инсулинорезистентности).

Хорошо известно, жировая ткань сама способна за счет выработки адипокинов вызывать выраженные кардиометаболические эффекты. Поэтому для антигипертензивного препарата, применяемого для коррекции АД на фоне ожирения чрезвычайно важно оказывать положительное влияние на эти субстанции.

Поскольку для лечения пациентов с АГ на фоне ожирения требуется не только нормализация АД, но максимально возможная коррекция других модифицируемых факторов риска, клинически важным представляется обоснованный выбор наиболее приемлемого антигипертензивного препарата с благоприятным метаболическим спектром действия.

Помимо характерных метаболических нарушений анализ данных СМАД у больных с АГ и ожирением показал высокую частоту расстройств циркадного ритма АД – по различным данным от 75% до 85%, при этом

основную массу составляют пациенты с недостаточным снижением АД в ночные часы («нон-дипперы») и с ночной гипертонией («найт-пикеры») [4].

Примечательно, что преобладание в группе гипертоников «нон-дипперов» является важным прогностическим фактором, отражающим степень риска сердечно-сосудистых осложнений, поскольку частота осложнений именно на фоне ночной гипертонии приближается к 100%. Взаимосвязь недостаточного снижения АД и ночной гипертонии с поражением органов-мишеней и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений подтверждены данными крупномасштабных исследований. Так, по данным Охасамского исследования, относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности был выше у лиц с недостаточным снижением ночного АД и ночной гипертонией [36].

Сегодня ИАПФ считаются наиболее перспективными классами антигипертензивных для коррекции АГ у пациентов с МС [247; 311].

Однако, как ни странно, в настоящее время имеются единичные клинические исследования по эффективности различных режимов антигипертензивной терапии при АГ и ожирении. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с ожирением являются ИАПФ, поскольку они обладают наиболее выраженным органопротективным действием, способны оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены, а также снижать риск развития СД 2 типа.

Высокая эффективность периндоприла была подтверждена в российском исследовании ПРЕМИЯ, где у 70% пациентов имелась избыточная масса тела и исследовании во Франции, где у трети пациентов имелось ожирение [272]. Важным клиническим аспектом является то, что при терапии периндоприлом не происходит активации САС. Более того данные спектрального анализа [367] ритма сердца указывают на нормализацию симпатической активности. Подтверждением того что, препарат уменьшая инсулинорезистентность способен уменьшать ЧСС (показатель, который в условиях реальной клинической практики является

косвенным маркером гиперактивации САС), являются результаты исследования ПРЕМИЯ, в котором на терапии периндоприлом было отмечено урежение ЧСС на 6.1 уд/мин.

Мощный кардио-, ангио- и нефропротективный эффект периндоприла хорошо доказан. Значительный вклад в органопротекцию вносит влияние препарата на метаболические показатели, каждый из которых сам по себе (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперлептинемия) является мощным фактором риска сосудистых поражений. Периндоприл положительно влияет на показатели метаболизма углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ингибиторов АПФ – снижением концентрации ангиотензина II и повышением уровня в крови кининов.

Однако достижение контроля АД у больных АГ с избыточной массой тела и метаболическим синдромом является исключительно сложной проблемой и в большинстве случаев требует проведения комбинированной терапии, поэтому, согласно современным рекомендациям, больным АГ с МС комбинированная антигипертензивная терапия назначается сразу на старте лечения.

По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, завершившегося в 2014 г., за период с 2008 до 2013 г. в структуре АГП, применяемой для лечения АГ на территории России, отмечается существенный рост в 1,5 раза доли фиксированных комбинаций, причем 3/4 из них представлены комбинациями на основе диуретиков [14].

Фиксированная комбинация ИАПФ с диуретиком остается одной из наиболее предпочтительных при назначении врачами-терапевтами антигипертензивной терапии [53]. Все представленные на современном фармацевтическом рынке комбинации рекомендуются производителями для приема 1 раз в сутки, несмотря на то, что зачастую продолжительность действия входящих в их состав компонентов (эналаприла, гидрохлортиазида) значительно меньше. Кроме того, важно понимание влияния, оказываемого

данными комбинациями на метаболический статус данной категории пациентов. Это объясняет возросший интерес к прямому сопоставлению эффективности и безопасности отдельных фиксированных комбинаций ИАПФ с диуретиками.

1.3.2. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с МС

Стремительное увеличение распространенности МС в различных возрастных группах, сопровождающееся повышенным кардиометаболическим риском, обуславливает необходимость поиска эффективных современных подходов к фармакотерапии. Выбор ИР, ключевого патофизиологического звена МС, в качестве стратегической мишени лечения позволяет улучшить чувствительность к инсулину и позитивно воздействовать на другие составляющие МС. В этой связи эффективность фармакотерапии МС прежде всего следует оценивать с позиции предотвращения развития заболеваний, связанных с атеросклерозом и их осложнений.

Исходя из ведущей роли ИР в патогенезе МС и сопутствующей ей гиперинсулинемии, для лечения данной группы пациентов обоснованным является назначение препаратов, восстанавливающих нормальную чувствительность печени, мышечной и жировой ткани к инсулину. Препаратом первой линии, который не только непосредственно воздействует на ИР, но и обладает рядом благоприятных кардиоваскулярных и метаболических эффектов, является метформин [46]. Это представитель группы бигуанидов с доказанными эффективностью, безопасностью, хорошей переносимостью и многолетним опытом применения. В крупном исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002), проведенном в США, было доказано профилактическое действие метформина: этот препарат снижал риск развития СД 2 типа у пациентов с МС на 31% по сравнению с плацебо [115].

Несмотря на то, что метформин применяется в клинической практике более 50 лет, основной механизм действия препарата был установлен только

в 2001 г. Важной мишенью метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) – клеточный энергетический сенсор, активирующийся при метаболическом стрессе. В результате активации АМФК ингибируется продукция глюкозы печенью, повышается чувствительность к инсулину и поглощение глюкозы мышцами, а также происходит окисление жирных кислот. Для этого необходимо фосфорилирование треонина-172, ответственной киназой считается ген LKB1. Нижестоящая цель АМФК – «мишень рапамицина у млекопитающих». Это киназа, которая регулирует клеточный рост и ингибируется АМФК, что приводит к снижению синтеза белка [223]. АМФК может быть активирована физическими нагрузками, гормонами, цитокинами и лекарственными препаратами [223].

Активация АМФК на фоне приема метформина носит время- и дозозависимый характер, приводя к ингибированию глюконеогенеза печенью, увеличению поглощения глюкозы мышцами, ингибированию ацетил-КоА-карбоксилазы и снижению экспрессии синтетазы жирных кислот в гепатоцитах крыс [375] и, возможно, увеличению утилизации глюкозы печенью через инсулиннезависимые пути [368]. Активация АМФК метформином, по всей видимости, не зависит от изменения соотношения аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат (АМФ/АТФ) [368; 378] вследствие ингибирования комплекса митохондриальной дыхательной цепи и увеличения активных форм азота [138; 378]. В то же время исследование на мышцах показало, что метформин может ингибировать глюконеогенез по АМФК-независимому пути – через изменение соотношения АМФ/АТФ [131].

Еще один возможный механизм антигипергликемического действия – влияние на инкретиновые пути. А. Maida и соавт. установили, что метформин резко повышал уровень глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) у мышей в отсутствие введения глюкозы, но не влиял на другие кишечные пептиды, такие как пептид YY и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид. При этом метформин снижал скорость опорожнения желудка и улучшал

толерантность к глюкозе, но это действие не было опосредовано ГПП-1 [228].

Наряду с антигипергликемическим метформин также обладает гиполипидемическим эффектом, оказывая благоприятное влияние на липидный спектр. Важным свойством препарата является его тормозящее на всасывание глюкозы в кишечнике действие, чем обусловлен небольшой анорексигенный эффект при его приеме. В различных исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у больных с МС составило от 0,5 до 4,5 кг [198]. Исследования на животных показали, что это действие, вероятно, связано с уменьшением абсорбции солей желчных кислот в подвздошной кишке [85] за счет уменьшения активного транспорта независимо от Na-K-АТФазы [86]. Это могло бы объяснить желудочно-кишечные эффекты метформина и его гиполипидемические свойства. Следовательно, он может быть вовлечен в контроль глюкозы, так как желчные кислоты активируют сопряженный с G-белком рецептор TGR5, который способен стимулировать высвобождение ГПП-1 из L-клеток [337]. В исследовании М.Е. Patti и соавт. отмечено, что у пациентов, перенесших шунтирование желудка, был более высокий уровень желчных кислот по сравнению с пациентами с избыточной массой тела или ожирением и этот уровень положительно коррелировал с постпрандиальным пиком ГПП-1 и отрицательно с уровнем глюкозы. Следовательно, желчные кислоты могут стимулировать ГПП-1 [265].

Антигипергликемический эффект метформина можно объяснить и его влиянием на изменение островковых амилоидных отложений. Известно, что отложение амилоида приводит к уменьшению массы бета-клеток, которое является обычным при СД 2 ТИПА. В исследовании на трансгенных мышях (экспрессирующих островковый амилоидный пептид) метформин снижал распространенность и тяжесть островкового амилоидоза, хотя и не влиял на образование амилоида. Установлено, что этот эффект может быть связан с изменениями жировой массы тела и секреции инсулина [168].

В последние годы появилось много интересных данных о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Дополнительные кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови и т.д. [106; 107].

Метформин подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы. *In vitro* было показано ингибирующее влияние метформина на лейкоцит – эндотелиальное взаимодействие, а также экспрессию на поверхности эндотелия таких молекул адгезии, как внутриклеточная молекула адгезии 1, сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 и Е-селектин [193].

Ряд экспериментальных работ свидетельствует об активном вмешательстве метформина в метаболизм липидов сосудистой стенки. Препарат ускоряет катаболизм ЛПНП, способствуя их превращению в ЛПВП, снижает аккумуляцию эфиров холестерина в аорте, увеличивает содержание фосфолипидов и уменьшает содержание сфингомиелина. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что метформин снижает формирование атеросклеротических бляшек у кроликов и крыс, получавших пищу с высоким содержанием жира [185; 190].

Кроме того, метформин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках сосудов. Следовательно, снижая отложение липидов в сосудистой стенке, уменьшая пролиферацию ГМК, нарушая адгезию, трансформацию моноцитов и способность захватывать липиды, метформин активно воздействует на ранние стадии развития атеросклероза [230].

У пациентов с МС метформин оказывает протективные кардиоваскулярные эффекты, связанные также с влиянием на систему гемостаза, реологию крови, функцию эндотелия и сосудистую реактивность. Так, препарат обладает способностью не только тормозить агрегацию

тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [173]. Показано, что метформин снижает уровень тромбоцитарного фактора 4 и b-тромбоглобулина, являющихся известными маркерами активации тромбоцитов [230]. Антитромбическое действие метформина также включает снижение выработки молекул адгезии и фибриногена. В целом метформин уменьшает активацию тромбоцитов в местах повреждения сосудистой стенки [193].

В исследовании Alessi M.C. и коллег [40] обнаружено улучшение показателей фибринолиза под влиянием терапии препаратом. Оно обусловлено снижением уровня ИАП-1, инактивирующего тканевой активатор плазминогена. Кроме того, метформин обладает и непрямым механизмом снижения уровня ИАП-1. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира.

Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза [248]. Оксидативный стресс, который вызван комплексным ослаблением антиоксидантной системы и повышенным синтезом свободных радикалов у больных МС, является одной из важных причин поддержания ИР. Известно, что метформин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [377].

Результаты исследования Kim Y. W. et al. [190] подтвердили, что метформин способен увеличивать образование NO и тем самым улучшать эндотелиальную функцию, активируя эндотелиальную NO-синтазу опосредованно через АМФ-зависимую протеинкиназу и белок теплового шока-90.

В последние годы активно изучается способность метформина снижать риск злокачественных новообразований у больных СД 2 типа. По данным эпидемиологических исследований, проведенных за последние десятилетия, лица, страдающие МС, ИР и СД 2 типа, в большей степени предрасположены к развитию рака. Чаще у них диагностируется рак печени, почек, поджелудочной и молочной железы, колоректальный рак и рак тела матки. Это может быть объяснено гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, ведь известно, что инсулин обладает митогенными эффектами. [5; 287; 348].

В 2005 г. J.M. Evans и соавт. впервые обратили внимание на то, что прием метформина может снижать риск злокачественных новообразований [125]. Ретроспективный анализ базы данных более 11 тыс больных СД 2 типа с 1993 по 2001 г., показал, что 923 человека не менее чем через год после постановки диагноза были госпитализированы по поводу ЗНО. При этом выяснено, что у больных, получавших метформин, относительный риск онкопатологии снижался на 23% по сравнению с больными, не принимавшими этот препарат.

В другом эпидемиологическом исследовании S.L. Bowker и соавт. (2006 г.) показали, что частота смерти, ассоциированной с раком, была значительно ниже в группе метформина по сравнению с группой производных сульфонилмочевины [72].

Наконец, в работе G.W. Landman et al. отмечено, что у 1353 больных СД 2 типа, наблюдавшихся в среднем 9,5 года, смертность от злокачественных новообразований, природа которых не уточнялась, среди принимавших метформин была достоверно ниже, чем среди тех, кто не получал метформин. Указанный эффект был тем выше, чем больше была суточная доза препарата [210].

Эпидемиологические данные стали поводом для изучения роли метформина при различных типах рака.

Исследовательская группа Левенского католического университета (Бельгия) продемонстрировала, что метформин способен приостанавливать

процесс старения организма и продлевать жизнь. Ученые провели серию экспериментов с круглыми червями (*Caenorhabditis elegans*). В ходе работы установлено, что метформин повышал количество токсичных соединений, высвобождаемых из клеток. Такое действие метформина ученые объясняют тем, что клетки тела получают энергию из митохондрий. Этот процесс сопровождается образованием АФК, способных повреждать ДНК клеток. Однако в малых концентрациях эти молекулы могут быть полезны. Метформин вызывает незначительное увеличение их количества.

В Национальном институте старения США установили, что метформин повышает продолжительность жизни лабораторных мышей. Средняя продолжительность жизни животных – 150 дней. На фоне приема метформина она увеличилась в среднем до 160 дней. При этом у животных, получавших метформин, физическая форма была значительно лучше, а также ощутимо снижался риск развития возрастной катаракты.

Однако биомолекулярный механизм описанного действия препарата не установлен. Отмечается лишь сходство с действием низкокалорийной диеты. В результате торможения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий уменьшается концентрация внутриклеточной АТФ и запускается анаэробный гликолиз. Это способствует уменьшению окисления жиров метформином и синтеза свободных жирных кислот.

Однако несмотря на доказанную эффективность метформина в лечении МС и его несомненной главенствующей роли в качестве базовой терапии данного заболевания, распространенность МС и СД 2 типа продолжает расти.

По данным IDF Diabetes Atlas 8th Edition на 2017 год, 425 миллионов человек по всему миру – 5,7 % населения Земли – страдают от сахарного диабета. Мировые эксперты из области здравоохранения дают неутешительные прогнозы относительно темпов распространения данной патологии. К 2045 году ожидается увеличение числа случаев заболевания на 48% - до 629 миллионов [52]. В этой связи выходит на первый план необходимость разработки специфической тактики для выявления и

сокращения риска развития диабета и ССЗ, создания популяционных профилактических стратегий.

Одной из наиболее перспективных стратегий на настоящий момент является воздействие на хронобиологические механизмы, запускающие каскад метаболических нарушений с исходом в инсулинорезистентность.

1.4. Возможности использования фармакологических эффектов препаратов мелатонина в терапии МС

Метаболический синдром в настоящий момент рассматривается учеными как состояние, при котором показано применение препаратов МТ [21; 81; 203; 256]. Особую актуальность имеет тот факт, что для метаболического синдрома характерна высокая частота распространения среди людей с нарушениями сна [37; 145].

Кроме того, обнаружено благотворное влияние экзогенного мелатонина на сердечно-сосудистую систему [284; 335]. Мелатонин, а также его предшественники и метаболиты, оказывают атеропротективное действие, ингибируя процесс окисления ХС-ЛПНП [306]. Мелатонин проявляет атеропротективные эффекты, действуя на различных этапах атерогенеза: он ингибирует образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшает жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализует свободные радикалы, уменьшает перекисное окисление липидов, модулирует клиренс холестерина и предотвращает утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий [284; 335]. Благодаря своим амфифильным свойствам, мелатонин входит в липидную фазу частиц ХС-ЛПНП и предотвращает их разрушение, а также может усиливать клиренс эндогенного холестерина. Неоднократно упоминалось и том, что мелатонин снижает окислительную нагрузку, косвенно стимулируя продукцию клетками ферментов свободнорадикальной детоксикации, таких как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и супероксиддисмутаза [57; 282]. Все эти и многие другие механизмы (борьба с системным воспалением, а также гиполипидемическое, вазодилатирующее,

антиагрегантное действия мелатонина) позволяют ему оказывать ангиопротективный эффект, воздействуя на важное звено патогенеза МС – атеросклероз.

Положительные результаты опубликованных исследований свидетельствуют о том, что мелатонин является нетоксичным, недорогим, широкодоступным и безопасным препаратом для лечения десинхроноза с пероральным путем введения. Более того, он может быть использован в качестве монотерапии или в сочетании со стандартной терапией МС и модификацией образа жизни. Несмотря на очень интересное и многообещающее предположение о том, что мелатонин может замедлить прогрессирование МС и его компонентов или даже обернуть их развитие вспять, необходимы дальнейшие исследования, для лучшего понимания механизмов действия мелатонина и его основных метаболитов.

Кроме того, принципиально важно при разнообразии на рынке препаратов и БАД, содержащих мелатонин, учитывать особенности их фармакокинетики – низкая биодоступность, зависимость от приема других веществ. В нашей стране используются мелатонин короткого действия и мелатонин с пролонгированным высвобождением (Циркадин). Преимуществом препарата Циркадин является его пролонгированное высвобождение, связанное с особенностью строения оболочки таблетки. Благодаря матричной структуре таблетки после приема Циркадина в вечерние часы в организме создается и длительное время поддерживается концентрация мелатонина, достаточная для обеспечения продолжительного и качественного ночного сна.

Циркадин – первый и единственный препарат мелатонина, одобренный Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА, 2007) [121]. Доказан оптимальный профиль безопасности длительного применения препарата (в течение 6 мес.) [351]. Циркадин, в отличие от мелатонина с коротким периодом действия ($T_{1/2}=0,5-1$ ч), имеет оптимальный период

полувыведения – 3,5 ч, что дает возможность минимизировать побочные явления и проявить достаточную терапевтическую эффективность.

Кроме того, Циркадин, по сравнению с мелатонином быстрого высвобождения, способствует более выраженному снижению ночного АД у больных с АГ, что снижает риск развития утренних инфарктов и инсультов [151].

По данным доклинических исследований проблем с долгосрочным применением пролонгированного мелатонина 2 мг не выявлено. Оценка безопасности оценивалась на основании нескольких плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований [213; 215; 224; 351; 352].

Два продолжительных исследования (в течение 5 и 6 месяцев соответственно) были посвящены оценке безопасности циркадина у пациентов с СД 2 типа, сочетающимся с инсомнией. В обоих исследованиях не было обнаружено ухудшения течения СД. Более того, было обнаружено снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c по сравнению с исходным до лечения [124; 142]. Последние исследования, посвященные эффективности и безопасности Циркадина, проводились среди пациентов 18-80 лет [351; 352]. Использование Циркадина у более молодых пациентов стало возможно, так как межиндивидуальная вариабельность нормального уровня мелатонина допускает снижение необходимой для сна «физиологической» концентрации гормона у пациентов с инсомнией моложе 55 лет [124]. Использование Циркадина у данной группы пациентов показало эффективность и безопасность при приеме препарата на протяжении 6-12 месяцев. Прекращение приема даже после 12 месяцев не выявило неблагоприятных явлений, синдрома отмены, а также угнетения выработки собственного мелатонина.

1.5. Комбинированная терапия МС метформином и мелатонином

К настоящему моменту появились данные о положительном влиянии комбинированной терапии мелатонином и метформином на уровень воспаления и канцерогенез на животных моделях.

В 2014 г. группа ученых из Бразилии Lemos et al. проанализировала влияние 20-дневного применения комбинации метформина гидрохлорида (50 мг/100 г массы тела) с мелатонином (200 мкг/100 г массы тела подкожно в начале ночи) на параметры окислительного стресса, а также биохимические и гистопатологические изменения в печени крыс линии Wistar, у которых был индуцирован СПКЯ. Результаты исследования показали, что сочетание препаратов было более эффективным в снижении уровня печеночных трансаминаз оксида азота и общего глутатиона, привело к уменьшению воспалительной реакции и гистопатологических повреждений. Комбинация оказалась более эффективна в плане снижения гепатотоксичности, вызванной СПКЯ, и способствовала нормализации биохимических параметров. Применение комбинации метформина и мелатонина у беременных самок крыс снижало проявления оксидативного стресса эффективнее, чем монотерапия этими препаратами. Интересно, что данное сочетание вызвало сходную физиологическую реакцию, что и у здоровых крыс из контрольной группы. Возможные побочные эффекты на потомстве не анализировались [216].

В 2011 г. наши соотечественники, сотрудники МГУ им. Н.П. Огарева обратили внимание на повышенный интерес к антиканцерогенным эффектам гормона эпифиза мелатонина и антидиабетического бигуанида метформина. Несмотря на то, что противоопухолевая активность метформина и мелатонина известна довольно давно, в течение длительного периода времени их действие изучалось в основном *in vitro* на культурах опухолевых клеток различного гистогенеза. Изучение влияния метформина и мелатонина на опухолевый рост *in vivo* проводилось на моделях перевиваемых, спонтанных опухолей, а также опухолей, индуцированных различными канцерогенами. По мнению ученых, изучение действия мелатонина и

метформина на процессы неоангиогенеза в условиях индуцированного опухолевого роста является на современном этапе важным направлением не только в экспериментальной онкологии, но и в практической лечебной деятельности. В этой связи ими было выполнено исследование влияния совместного применения мелатонина и метформина на канцерогенез кожи, исследование ангиогенеза и процессов перекисного окисления липидов в ткани индуцированных неоплазий кожи у мышей. В эксперименте животные получали с питьевой водой в ночные часы (с 19.00 ч. до 07.00 ч.) мелатонин (Sigma, St.Louis; MS, США) в дозе 2 мг/л, а также метформин (Сиофор 500 БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/МЕНАРИНИ ГРУПП, Германия) в дозе 200 мг/л. Спустя 6 мес, применение мелатонина и метформина в условиях индуцированного бензпиренового канцерогенеза способствовало уменьшению частоты, множественности и размеров опухолей кожи у мышей. Показана положительная динамика морфологических изменений в коже у мышей при коррекции индуцированного эпидермального канцерогенеза мелатонином и метформином. Применение мелатонина и метформина способствовало снижению активности ангиогенеза и процессов перекисного окисления липидов в ткани индуцированных неоплазий [16].

Приведенные данные подтверждают актуальность дальнейшего углубленного изучения этой проблемы.

1.6. Индивидуализированный подход к терапии МС

По современным представлениям МС - заболевание, требующее долгосрочного, практически пожизненного, лечения, целью которого является снижение заболеваемости, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни, а также улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов. Подход к лечению каждого больного должен быть с одной стороны комплексным, с другой же - индивидуальным. При этом назначенная терапия должна выполнять множество задач.

Оптимальной терапия при МС может считаться в случае благоприятного воздействия на различные его компоненты. При этом назначаемый препарат должен обладать гипотензивным эффектом с достижением целевого АД и обеспечивать органопroteкцию.

Однако четкой тактики назначения терапии пациентам с МС и десинхронозом до настоящего момента не выработано. Нерешенным остается и вопрос об эффективности добавления к стандартной терапии МС мелатонина для борьбы с различными его компонентами благодаря многочисленным плеiotропным эффектам препарата, также нет данных о потенциале органопroteкции такой комбинированной терапии.

Кроме того, на сегодняшний день существует необходимость в разработке четкого алгоритма выбора наиболее обоснованного способа коррекции нарушений у данных пациентов и назначения фармакотерапии.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

2.1.1. Планирование исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии ФУВ (зав. кафедрой профессор С.В. Недогода) в период с 2014 по 2017 год.

В исследование были включены 293 человека (159 женщин и 134 мужчины; средний возраст $53,9 \pm 6,9$ лет), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 г. было выявлено наличие метаболического синдрома, диагностирована артериальная гипертензия 1-2 степени и зарегистрированы нарушения сомнологического статуса по

данным анкетирования (суммарный балл менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна), а также 30 практически здоровых добровольцев (15 мужчин и 15 женщин; средний возраст $53,1 \pm 4,7$ лет) без МС и нарушений сна в качестве группы контроля.

Исследование было открытым проспективным сравнительным контролируемым рандомизированным в параллельных группах - комбинированная терапия метформином и препаратом мелатонина в сравнении с монотерапией метформином и коррекцией образа жизни у пациентов с метаболическим синдромом, АГ 1-2 степени и наличием клинических проявлений десинхроноза.

Пациенты принимали участие в исследовании при условии соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения согласно правилам GCP – Good clinical practice (Качественной Клинической практики). Все процедуры по исследованию выполнялись после подписания пациентами информированного согласия.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия на участие в программе;
2. Возраст старше 18 лет;
3. Наличие верифицированного диагноза метаболического синдрома (IDF 2005 г.), критерии отражены в Таблице 2.1.;

Таблица 2.1. Критерии МС IDF, 2005 г.

1 обязательный критерий	Центральное ожирение (ОТ ≥ 94 см у мужчин и 80 см у женщин).
+ 2 из 4 необязательных критериев	ТГ ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), или специфическая гиполипидемическая терапия. ЛПВП ≤ 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин, или специфическая гиполипидемическая терапия.

	САД ≥ 130 мм рт.ст. или ДАД ≥ 85 мм рт.ст., или прием гипотензивной терапии. ГПН ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или СД 2 типа.
--	---

4. АГ 1-2 степени (исходный уровень АД 140–179/90–109 мм рт. ст.);
5. Суммарный балл по результатам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна менее 19.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст моложе 18 лет;
2. Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к исследуемым препаратам (метформин, мелатонин);
3. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ОИМ, стенокардия напряжения ФК 3-4, нестабильная стенокардия, ХСН II-IV по NYHA, НМК, с клинически значимыми изменениями ЭКГ, требующими терапии);
4. Сахарный диабет;
5. Заболевания, нарушающие кишечную проходимость и/или абсорбцию;
6. Любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности;
7. Инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе любых сроков давности, а также другие клинически значимые неврологические заболевания;
8. Острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства);
9. Беременность и период грудного вскармливания;
10. Вторичные гипертензии;
11. Наличие признаков синдрома обструктивного апноэ сна по результатам заполнения опросников;
12. Клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или на выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания,

психические заболевания, алкоголизм, наркомания);

13. Неспособность понять суть программы исследования.

В качестве показателя эффективности оценивалась динамика нижеперечисленных параметров под влиянием различных режимов терапии: антропометрические показатели (вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс массы тела (ИМТ)), индекс висцерального ожирения, показатели офисного АД и результаты суточного мониторинга АД (СМАД) и ЭКГ (ЦИ), параметры сосудистой жесткости (СПВ, ИА, цСАД и цПД) и эндотелиальной функции (ПЗВД), показатель толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ), липиды крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ЛПВП, ЛПНП), показатели углеводного обмена (тощаковая гликемия, HbA1c), ИР (НОМА-IR), сосудистый возраст (СВ), уровни провоспалительных маркеров и адипоцитокинов (гомоцистеин, лептин, адипонектин, С-реактивный белок (вчСРБ)), качество сна оценивалось по результатам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, т.к. данная шкала наиболее удобна для оценки нарушений сна в условиях реальной клинической практики. Ограничением данного исследования являлся тот факт, что в связи с отсутствием технической возможности не производился скрининг синдрома обструктивного апноэ сна при помощи пульсоксиметрии. Однако пациенты заполняли Берлинский опросник и шкалу Эпворта на этапе скрининга и при наличии признаков синдрома обструктивного апноэ сна исключались из наблюдения.

2.1.2. Объект исследования, распределение пациентов в процессе исследования

На I этапе изучали частоту распространенности, а также особенности клинического течения метаболического синдрома и АГ у пациентов с нарушениями сна, проводили оценку антропометрических параметров, гормонального и биохимического профиля у данной категории больных,

определяли сосудистую жесткость, регистрировали суточные колебания АД, исследовали пищевое поведение и сомнологический статус исследуемых групп пациентов.

План обследования включал в себя:

1. Клинический осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии, окружность бедра, соотношение ОТ/ОБ), с измерением АД (аппарат OMRON 750 IT), регистрацией ЭКГ (электрокардиограф Kenz-Cardico 1207), определением количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRON BF 400) и индекса висцерального ожирения (VAI).
2. Анкетирование. Для выявления и количественной оценки степени выраженности нарушений циркадного ритма «сна-бодрствования» использовали стандартную анкету качества сна, разработанную в Московском городском сомнологическом центре (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998 г.). Для оценки психологического статуса больных использовались стандартные опросники тревоги и депрессии (шкала HADS). При оценке пищевого поведения использовали анализ пищевых дневников.
3. Клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ).
4. Биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) и углеводного обмена (уровня гликемии натощак), уровня креатинина, мочевой кислоты, АлАТ, АсАТ.
5. Уровень воспалительных маркеров и адипоцитокинов крови (адипонектин, лептин, гомоцистеин, вчСРБ).
6. Исследование резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса HOMA-IR.
7. Оценка эндотелиальной функции проводилась посредством исследования скорости поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии.
8. Оценка эластичности сосудов выполнялась посредством измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном

сегменте с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерения уровня центрального артериального давления и аугментационного индекса (Alx) в аорте методом аппланационной тонометрии.

9. Суточное мониторирование АД проводили с помощью BR-102 plus фирмы Schiller AG, Швейцария.

10. Подсчет циркадного индекса (ЦИ) выполнялся после проведения суточного мониторирования электрокардиограмм пациентов с помощью комплекса «Миокард-Холтер».

11. Вычисление сосудистого возраста проводилось по модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска.

Вышеописанные показатели планировалось оценить у сравниваемых между собой групп пациентов исходно и спустя 12 недель терапии.

На II этапе исследования для изучения влияния различных режимов терапии на исследуемые показатели у больных с метаболическим синдромом, АГ и нарушениями сна было проведение, открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах общей продолжительностью 12 недель. Исходно 293 включенных пациента были разделены на 2 группы в зависимости от достижения или не достижения ими целевого уровня АД на текущей гипотензивной терапии в момент отбора в исследование.

Первая группа пациентов, достигших целевого АД на фоне предшествующей гипотензивной терапии, составила 238 человек.

Вторая группа, в которой оказались лица, не достигшие целевого АД на текущей АГТ, насчитывала 55 человек.

Пациенты обеих групп были поделены на подгруппы в зависимости от назначенных режимов терапии.

Пациенты первой группы методом конвертов были рандомизированы на три подгруппы.

Пациенты, у которых коррекцию метаболического синдрома проводили путем изменения образа жизни (мероприятия по модификации образа жизни,

подробно описаны в разделе 2.2), составили 1А группу контроля (80 человек, средний возраст $52,3 \pm 6,3$ лет).

Пациенты группы 1В (80 человек, средний возраст $53,1 \pm 6,7$ лет) помимо рекомендаций по модификации образа жизни на визите рандомизации был назначен метформин 1000 мг (препарат Глюкофаж®, Merck Sante, Франция) 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина). В такой дозировке пациенты группы 1 принимали препарат в течение 1-й недели исследования, со 2-й недели и до окончания периода наблюдения суточная доза метформина была повышена до 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина).

Пациенты группы 1С (78 человек, средний возраст $52,4 \pm 5,4$ лет) в дополнение к терапии метформином в аналогичной схеме, что и в группе 1, также получали препарат мелатонина (Циркадин®, SwissCo Services, AG, Швейцария) в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

Пациенты второй группы были рандомизированы методом конвертов на две подгруппы.

Пациентам группы 2А (28 человек, средний возраст $56,5 \pm 6,5$ лет) рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, а в качестве гипотензивной терапии назначалась фиксированная комбинация периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в сутки (Нолипрел® А Би-форте, Les Laboratoires Servier, Франция) на 12 недель.

Пациенты группы 2В (27 человек, средний возраст $55,6 \pm 9,7$ лет), помимо рекомендаций по модификации образа жизни, в качестве гипотензивной терапии получали фиксированную комбинацию эналаприла 20 мг и гидрохлортиазида (ГХТЗ) 12,5 мг в сутки на протяжении 12 недель исследования (Энап®-НЛ 20, крка (Словения)).

Через 4 недели терапии пациенты групп 2А и 2В были методом конвертов повторно рандомизированы в 2 подгруппы, одной дополнительно

назначался препарат мелатонина, вторая же продолжала получать только гипотензивную терапию.

Распределение пациентов в исследовании отображено на Рисунке 2.1.

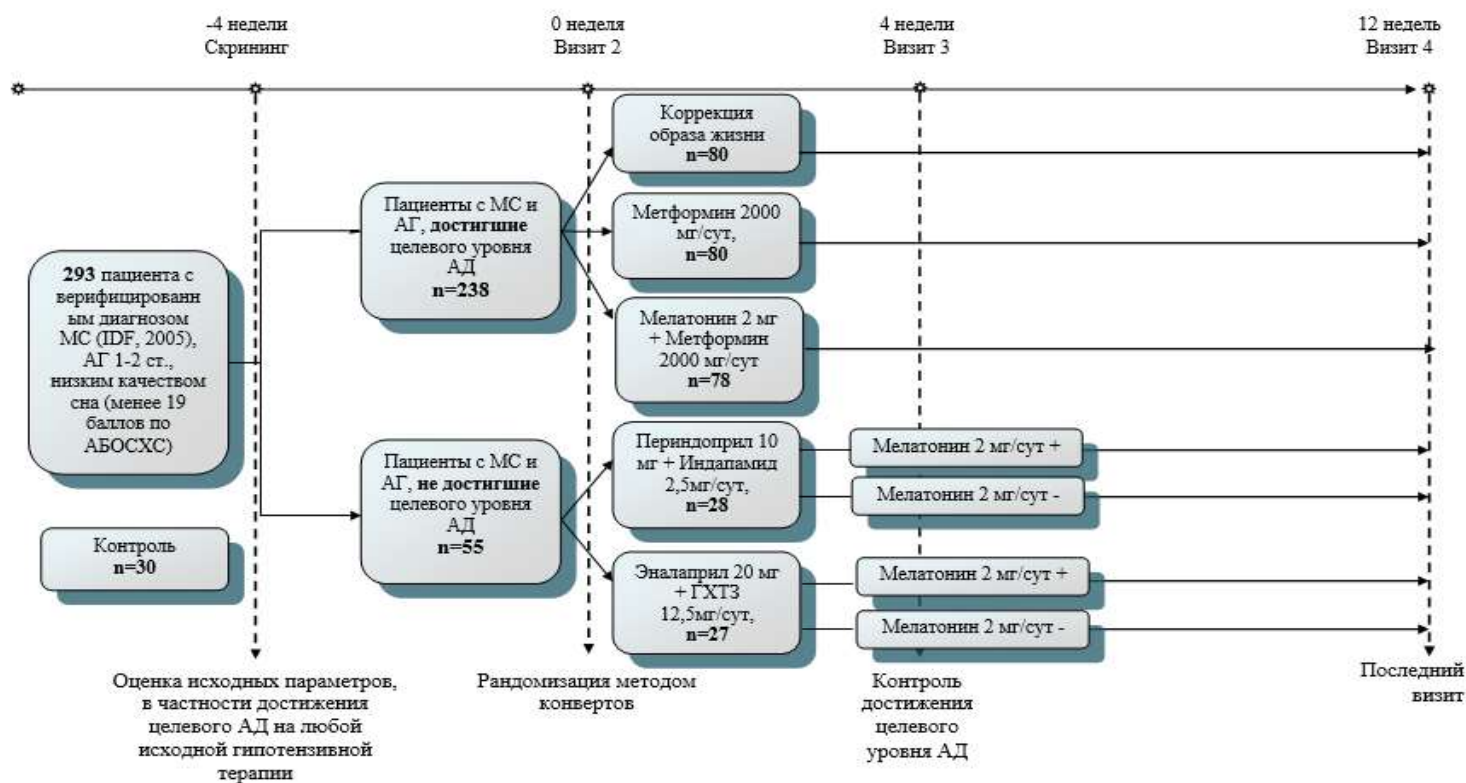


Рисунок 2.1. Распределение пациентов в исследовании

Характеристика используемых в исследовании препаратов приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.2. Характеристика используемых препаратов.

МНН	Торговое название, фирма-производитель	Форма выпуска	Длительность терапии
Метформин, 1000мг	Глюкофаж®, Merck Sante (Франция)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	12 недель
Мелатонин, 2 мг	Циркадин®, SwissCo Services, (Швейцария)	Таблетки	12 недель
Периндоприла	Нолипрел® А Би-	Таблетки,	12 недель

аргинин 10 мг + Индапамид 2,5 мг	форте, Les Laboratoires Servier (Франция)	покрытые пленочной оболочкой	
Эналаприла малеат 20 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг	Энап®-НЛ 20, KRKA (Словения)	Таблетки	12 недель

Сопутствующая терапия не подвергалась изменению.

Группы больных после рандомизации были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела и наличию снижения субъективной оценки качеств сна (Таблица 2.2.).

Таблица 2.3. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	Коррекция образа жизни (n=80)	Метформин (n=80)	Мелатонин + Метформин (n=78)	Периндоприл + Индапамид, (n=28)	Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)
Возраст, годы	52,3±6,3	53,1±6,7	52,4±5,4	56,5±6,5	55,6±9,7
Пол (М/Ж)	34/46	37/43	36/42	15/13	12/15
Рост, см	174,6±5,3	172,8±5,4	170,3±8,2	173,7±7,9	171,4±8,6
Вес, кг	99,7±10,1	101,3±11,5	99,6±16,8	93,6±12,9	87,8±10,8
ИМТ, кг/м²	32,7±3,0	33,9±2,9	34,3±4,9	31,0±3,4	29,8±2,3
ОТ, см	110,3±8,3	111,5±10,0	107,3±12,0	104,1±11,7	102,1±11,5
% жировой массы	33,6±3,8	34,2±5,7	34,5±5,6	34,1±4,5	33,4±5,9
САД, мм рт. ст.	137,3±4,3	139,8±6,9	140,8±9,5	159,8±11,4	152,9±11,6
ДАД, мм рт. ст.	90,5±6,1	89,4±6,1	87,2±7,8	93,7±12,0	86,6±7,3
АБОСХС, баллы	16,2±2,2	16,4±2,1	16,3±2,0	16,7±2,0	16,2±2,2
Примечание: * - $p < 0.05$ при сравнении групп между собой					

Диссертационное исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение принято на заседании

Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование

На протяжении периода отбора пациентов в исследование проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни (включая информацию о перенесенных и хронических заболеваниях, оперативных вмешательствах, наследственный и аллергический анамнез), выяснялась текущая сопутствующая лекарственная терапия.

Физикальное обследование включало общий осмотр с измерением роста, веса, ОТ, ОБ, АД, определением индекса массы тела по формуле $ИМТ = \text{масса тела в кг} / (\text{рост в м}^2)$, оценку состояния кожи, характера оволосения, мышечной системы, состояния грудных желез.

Вес измерялся в утреннее время натощак. Окружность талии и бедер измерялась в положении стоя, мерную ленту при измерении ОТ располагали горизонтально посередине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, при измерении ОБ - горизонтально по наибольшей окружности ягодиц. После чего выполнялся расчет соотношения ОТ/ОБ, предложенного J. Vague в 1956 году. При абдоминальном ожирении это соотношение у мужчин более 0,9, а у женщин – более 0,8.

При сборе анамнеза и проведении физикального обследования исключались пациенты со вторичной АГ (реноваскулярной, эндокринной и др.). При подозрении на наличие этой патологии пациенты направлялись к кардиологу для обследования, и в случае исключения диагноза симптоматической гипертензии больные могли принять участие в исследовании.

Измерение АД проводили 3-хкратно, с интервалом 3 минуты (аппарат OMRON 750 IT), в положении сидя, после 10-15 минут отдыха.

Количество жировой массы тела определялось методом оценки

процентного содержания жировой ткани в организме методом импедансометрии на аппарате OMRON BF-400.

По модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска проводилось вычисление сосудистого возраста с учетом пола, возраста, статуса курения, уровня офисного САД и общего холестерина сыворотки крови.

Расчет индекса висцерального ожирения ИВО (VAI), показателя «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину, увеличение которого в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска, производили по следующим формулам:

Мужчины: $ИВО(VAI) = (OT / 39.68 + (1.88 \times ИМТ) \times (ТГ / 1.03) \times (1.31 / ЛПВП)$

Женщины: $ИВО(VAI) = (OT / 36.58 + (1.89 \times ИМТ) \times (ТГ / 0.81) \times (1.52 / ЛПВП)$

Значение VAI = 1 у здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ. В качестве нормы данного показателя рассматривались повозрастные референсные значения согласно данным литературы: <30 лет - 2.52; 30 - 42 лет - 2.23; 42 - 52 года - 1.92; 52 - 66 лет - 1.93; > 66 лет - 2.00. [39; 44; 240; 366].

2.2.2. Анкетирование

Оценка сомнологического статуса

Для выявления и количественной оценки степени выраженности нарушений циркадного ритма «сна-бодрствования», помимо данных анамнеза, применялась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна [13]. В данном опроснике пациентам предлагалось оценить по пятибалльной шкале следующие параметры сна: время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения. Интерпретация результатов тестирования проводилась по суммарно набранному количеству баллов: 22 и выше — сон оценивается как нормальный, 18 баллов и менее — сон нарушен, 19–21 балл — пограничные значения. Пациенты, набравшие 19

баллов и менее, включались в исследование. На завершающем визите исследования пациенты повторно проводили субъективную оценку качества сна на фоне 12 недель терапии.

Оценка индивидуального биоритмологического типа (хронотипа) проводилась по методике Хорна–Остберга [165], по которой высокие значения суммарного балла соответствуют утреннему хронотипу («жаворонок»), низкие – вечернему («сова»), а результат между 42–58 баллами соответствует промежуточному типу.

Синдромальный диагноз диссомнии устанавливался по критериям МКРС-2 (2005): 1) жалобы на нарушения сна ≥ 3 ночей в неделю; 2) нарушения сна несмотря на возможность/наличие условий полноценного отдыха; 3) симптомы, ассоциированные с нарушением сна, в дневное время.

Оценка уровня тревоги/депрессии

Для оценки уровня депрессии использовалась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» [376]. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: подшкала А - «тревога», подшкала D - «депрессия». При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений: 0-7 баллов - норма; 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни производилась путем самооценки [356], с помощью опросника SF-36 («Medical Outcomes Study Short Form»), который позволяет охватывать респондентов от 14 лет и старше. Тридцать шесть пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по выбранной шкале.

Количественно оцениваются следующие показатели: *физическое функционирование* (PF – Physical Functioning): отражает возможность человека выполнять физическую нагрузку в течение своего обычного дня; *ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием* (RP – Role-Physical Functioning): физическая способность человека выполнять свою профессиональную или домашнюю работу; *интенсивность боли* (BP – Bodily Pain): выраженность физической боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью; *общее состояние здоровья* (GH – General Health): субъективная оценка больным своего здоровья; *жизненная активность* (VT – Vitality): субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил; *социальное функционирование* (SF – Social Functioning): эмоциональная и физическая способность общаться с другими людьми; *ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием* (RE – Role-Emotional): эмоциональная способность человека заниматься профессиональной работой или работой на дому; *психическое здоровье* (MH – Mental Health): общий показатель положительных эмоций, характеризует настроение, наличие депрессии.

Обработка шкал SF-36 производилась с использованием SF-36 Health Survey Manuel and Interpretation Guide [356]. Опросник заполнялся респондентами самостоятельно исходно через 12 недель терапии.

Оценка пищевого поведения

Для оценки изменений пищевого поведения у больных АО использовались пищевые дневники, ежедневное заполнение пациентами которых позволяло выявить причины и характер нарушений пищевого поведения. Основных причин может быть три: экстернальное пищевое поведение, под которым подразумевается неспособность устоять при виде пищи; гиперфагическая реакция на стресс, которая характеризуется чрезмерным употреблением жирной и сладкой пищи в стрессорной ситуации; и ограничительное пищевое поведение, в результате чего человек резко ограничивает себя в питании с последующими эпизодами переедания.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

2.2.3.1. Клинический анализ крови (гемоцитограмма)

Забор крови проводился из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима в пробирки типа «вакутейнер». Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе HmX (Beckmann Coulter) методом проточной цитометрии.

2.2.3.2. Биохимический анализ крови

Для проведения биохимического анализа крови использовалась венозная кровь, которая забиралась у пациентов утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи) из кубитальной вены. Производился забор 5.0 мл крови из кубитальной вены в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4 °C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, после чего поступала в работу.

Проводилось определение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, мочевой кислоты на биохимическом анализаторе Hitachi 912, с использованием стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). С-реактивный белок (СРБ) определяли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высококчувствительный метод). Определение гомоцистеина в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Axis-Shield Гомоцистеин.

Липопротеиды низкой плотности рассчитывались по формуле Фридвалда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): $ХС\ ЛПНП = ОХ - \{ХС\ ЛПВП + (ТГ/2,2)\}$ в ммоль/л. При более высокой концентрации ТГ ХС ЛПНП определяется методом препаративного ультрацентрифугирования. В наше исследование пациенты с уровнем ТГ более 4,5 ммоль/л не включались.

С целью оценки безопасности терапии контрольные биохимические анализы включали определение АлАТ, АсАТ и креатинина. Контрольные

анализы проводились исходно и на каждом визите в процессе терапии. Критерием для отмены терапии считалось повышение АЛАТ в 3.5 раза верхних пределов нормы и СКФ менее 45 мл/мин (СКD-EPI).

Базальный уровень инсулина определяли РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия). Оценка резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса HOMA-IR по формуле (Matthews, 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Значение индекса, превышавшее 2,27, рассматривалось, как наличие инсулинорезистентности.

2.2.3.3. Методика определения уровней адипоцитокинов сыворотки крови

Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотов отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20° С. Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05-5 нг/мл) и BCM Diagnostics Адипонектин.

2.2.4. Инструментальные методы обследования

Инструментальное обследование включало в себя оценку состояния сосудистой стенки (исследование поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), измерение скорости пульсовой волны (СПВ), измерение давления аугментации и индекса аугментации в аорте методом аппланационной тонометрии), а также оценку толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии на аппарате.

Оценка жесткости сосудистой стенки

Показатели центральной гемодинамики в настоящее время признаны одними из наиболее чувствительных индикаторов повреждения органов-мишеней, а также риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [238; 339]. Выявлена связь между величиной центрального САД (ЦСАД) в аорте и выраженностью атеросклероза в сонной артерии [294]. Кроме того, ЦСАД отражает нагрузку на левый желудочек и тесно коррелирует с индексом массы миокарда левого желудочка, независимо от возраста и уровня среднего АД [51; 294], а САД в сонной артерии — с толщиной стенки левого желудочка.

Результирующая форма пульсовой волны, записанная в любом месте артериального сосудистого дерева, является результатом суммирования продвижения вперед волны, рожденной сердечным выбросом левого желудочка (прямая пульсовая волна), и «эха», движущегося в обратном направлении пульсовой волны, отраженной от периферических участков артериального русла в диастолу. Возможность неинвазивного измерения АД в аорте дает метод аппланационной тонометрии с целью контурного анализа пульсовой волны.

Жесткость артерий эластического типа измерялась исходно и через 12 недель после начала лечения посредством неинвазивного метода измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью компьютеризированного автоматического прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется ЭКГ.

Все исследования проводится справа от пациента, лежащего на спине, после 5-10 минутного отдыха. Перед началом исследования изменялись АД, ЧСС в положении лежа 3-хкратно (в индивидуальную электронную карту заносились среднеарифметические данные 3-х измерений). Кроме того, индивидуальная электронная карта пациента включала возраст, пол, вес,

рост, ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), пульсовое давление. У всех пациентов точки для постановки датчика были одинаковыми. Расстояние между точками для постановки датчика определялось мерной лентой в конце исследования по расстоянию между точками по следам датчика. Датчик устанавливается на основании шеи справа при немного разогнутом состоянии головы для регистрации пульсовых волн на правой общей сонной артерии, вторая точка постановки датчика – область паховой складки у места проекции правой бедренной артерии. Далее устанавливаются 3 ЭКГ электрода на грудную клетку для II стандартного отведения.

СПВ – классический маркер артериальной жесткости. В настоящее время «золотым стандартом» измерения артериальной жесткости признано определение СПВ на каротидно-фemorальном участке [212].

СПВ на каротидно-фemorальном участке вычисляется с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ, выражается в метрах в секунду. Для этого определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Пульс, генерированный миокардом левого желудочка, распространяется по всему артериальному дереву со скоростью, определяемой эластическими и геометрическими свойствами артериальной стенки и плотностью крови.

Расстояние (D), пройденное пульсовыми волнами, измеряется вручную, как кратчайшее между 2 точками регистрации пульсовых волн, непосредственно вдоль поверхности тела. СПВ автоматически рассчитывается по формуле:

$$СПВ = D(m)/\Delta T(c),$$

где D – расстояние между двумя точками, где регистрируется пульс, а T – время, необходимое для прохождения пульсовой волной данного расстояния [212].

Учитывая, что с дыханием изменяется внутригрудное давление, а, следовательно, и напряжение стенки артерий, артериальное кровяное

давление и СПВ, анализировались около 10 успешных последовательных пульсовых волн в течение всего дыхательного цикла.

Индекс аугментации (ИА) служит комплексной оценкой отраженной пульсовой волны и системной артериальной жесткости в целом [322]. В нашем исследовании ИА рассчитывался с помощью SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), в котором для расчета используется пульсовая волна, снимаемая при помощи аппланационного тонометра (Millar®) в лучевой артерии, что обеспечивает большее удобство и лучшее качество измерения.

Расчет индекса аугментации обеспечивается за счет валидированной генерализованной функции преобразования. Все данные сохранялись в специально выделенном компьютере с датой, показателями роста, веса, артериального давления и расстояний на поверхности тела до точек измерения.

Оценка эндотелиальной дисфункции

Неинвазивную оценку эндотелиальной функции возможно провести с помощью теста поток-зависимой вазодилатации [162].

Дуплексное сканирование сонных артерий с определением ТИМ и оценка ПЗВД при проведении ультразвукового исследования плечевой артерии проводились на аппарате Aloka ProSound a7 (USA).

Исследование выполнялось в утренние часы, пациенты воздерживались от пищи, по крайней мере, 8–12 часов до исследования. Процедура проводилась в спокойной обстановке при комнатной температуре. По возможности, все вазоактивные препараты были отменены в сроки, не менее чем в 4 раза превышающие период их полувыведения. Кроме того, испытуемый 4-6 часов до тестирования воздерживался от физической нагрузки и веществ, которые могут повлиять на величину ПЗВД, таких как кофеин, жирная пища, витамин С или курение. После 10 мин. отдыха пациента в положении лежа на спине, проводилось измерение артериального давления по методу Короткова на левой руке. Затем с помощью линейного датчика UST-5524 с частотой 7 МГц (направление плоскости сканирования

было строго перпендикулярно продольной оси сосуда и сосудистой стенки) проводилось сканирование через максимальный диаметр сосуда, в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

В режиме «on-line» оценивался ход сонных артерий, состояние просвета, количественные и качественные показатели кровотока по данным доплерографии; наличие, количество, локализация и структурные характеристики атеросклеротических бляшек в общей сонной артерии, её бифуркации. Измерения выполнялись в режиме «off-line» на изображениях исследуемых артерий. В продольном сечении измерялся комплекс интима-медиа на уровне бифуркации ОСА. ТИМ оценивалась на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, и рассчитывалась как расстояние между двумя линиями интерфейса: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии. При наличии бляшки в зоне измерений анализ толщины интимы-медии выполнялся на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки.

При проведении ПЗВД правая плечевая артерия сканировалась в продольном сечении, на 3-5 см выше локтевого сгиба. Использовали нижнее наложение манжеты, на предплечье. Манжету с давлением на 30 мм.рт.ст. выше систолического накладывали на предплечье, дистальнее места сканирования артерии, затем, через 5 минут проводили резкую декомпрессию, что приводило к расслаблению артерии. В течение всего исследования изображение плечевой артерии синхронизировали с R-зубцом ЭКГ.

Измерение диаметра артерии проводилось: исходно, после 10-ти минутного отдыха пациента (фиксируется не менее 3 циклов), через 30 сек после декомпрессии манжеты (не менее 3 циклов), через 60 и 90 сек после декомпрессии манжеты (не менее 3 циклов).

Измерение диаметра просвета артерии проводили по видеозаписи с использованием двух точек: одной — на границе адвентиция-медиа передней стенки артерии, другой — на границе медиа-адвентиция задней стенки. Диаметр плечевой артерии считают среднюю величину, вычисленную по трем сердечным циклам. Изображения плечевой артерии в триплексном режиме, когда измеряется скорость кровотока, фиксировали: исходно, перед проведением теста РГ, через 0-15 сек после декомпрессии манжеты. Для исследования используется усредненная за цикл средняя скорость кровотока.

Анализируемыми показателями являлись: исходный диаметр плечевой артерии в мм (D), абсолютное изменение диаметра ПА в мм (ПЗВД dD), относительное изменение диаметра плечевой артерии в % (ПЗВД %), исходная скорость кровотока, м/с, прирост скорости кровотока в %.

Степень увеличения просвета артерии в ответ на проведение пробы зависит от области наложения манжеты. По данным Raitakari O.T., Celermajer D.S. и др. величина прироста диаметра плечевой артерии может достигать 16% при расположении манжеты в области плеча, 7-8% — в области предплечья. В настоящей работе использовалось наложение манжеты на область предплечья. В норме показатель ПЗВД по Celermajer D.S. et al., 1993 составляет $10 \pm 3,3\%$, по Sorensen K.E. et al., 1995 - $7 \pm 1\%$.

В нашем исследовании за норму принимали показатели прироста дилатации артерии на 10 %, при оценке ТИМ – до 1,0 мм принимали за норму, 1,0–1,4 мм – утолщение, более 1,4 мм расценивали как формирование атеросклеротической бляшки.

Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД в настоящей работе проводили с помощью BR-102 plus фирмы Schiller AG, Швейцария в основу работы, которого положены два принципа работы: по Короткову/аускультативный (главный) с осциллометрическим дублированием.

Регистрация АД осуществлялась в течение 25-26 часов, так как первые 1-2 часа уходят на адаптацию пациента к монитору и в анализ не включается.

Принцип работы монитора заключался в использовании классической манжеты, в которую с интервалом 15 минут днем и 30 минут ночью нагнетался воздух с помощью микрокомпрессора, подвешенного у пациента через плечо или закрепленного на поясе. Суточное мониторирование проводилось с 9 утра до 11 утра следующего дня.

Для получения качественных результатов мониторирования перед каждым исследованием проводился подробный инструктаж пациентов (устно и в виде печатных рекомендаций) о правилах ношения монитора и влияния на качество результатов мониторирования таких факторов, как напряжения мышц, смещение манжеты, изменение положения тела и движения руки во время регистрации и вибрации (поездка на транспорте). Рекомендовали заполнение ими дневников самонаблюдений, где они отмечали время и длительность физической и умственной активности, отдыха, время отхода ко сну и пробуждения, моменты приема пищи и лекарств, эпизоды курения, появление и проявление различных симптомов и т.д. Эти данные использовались для последующей интерпретации данных СМАД. Кроме того, при проведении повторных мониторирований рекомендовали всем пациентам ориентироваться на дневниковые записи, сделанные при первом СМАД для соблюдения сходного распорядка дня, что повышает воспроизводимость биоритмов и количественных параметров СМАД.

При оценке результатов СМАД проводился анализ: средних значений показателей САД, среднего АД, ДАД, ПД за разные периоды суток (сутки, день, ночь); вариабельности АД (ВАД); показателей нагрузки давлением (НСАД и НДАД); индекса времени гипертензии САД и ДАД (ИВСАД и ИВДАД); степени ночного снижения АД (суточный индекс); величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД.

Суточное мониторирование ЭКГ

При анализе данных холтеровского мониторирования подсчитывалось отношение средней дневной к средней ночной ЧСС (циркадный индекс - ЦИ). ЦИ является устойчивым показателем организации циркадного ритма сердца, среднее значение которого составляет $1,33 \pm 0,05$. Снижение циркадного индекса менее 1,2 отмечается при заболеваниях, связанных с вегетативной «денервацией» сердца. Увеличение ЦИ выше 1,5 связано с повышенной чувствительностью сердечного ритма к симпатической стимуляции. Для расчета ЦИ учитывалось время наступления сна и пробуждения, не только по дневнику больного, но и более объективно по тренду ЧСС, т.к. при некорректном учете данных периодов, можно получить неинтерпретабельные, с клинической точки зрения, значения ЦИ. За нормативные параметры ЦИ принимались значения $1,32 \pm 0,08$ (1,24—1,44).

Наличие нарушений циркадианных ритмов оценивали по следующим признакам: нарушение цикла «сон—бодрствование» в анамнезе; суточной регуляции АД по данным мониторирования (night-peaker, non-dipper, over-dipper); суточного ритма сердца по значению ЦИ.

2.2.5. Методы коррекции веса тела: диета и физические нагрузки

В связи с тем, что ожирение развивается вследствие дисбаланса между потреблением (питание) и расходом энергии (основной обмен, термогенез, физическая активность), при включении в исследование был оценен характер питания больных. Количество потребляемой энергии (ккал) и сбалансированность питания по жирам и углеводам оценивались по пищевым дневникам пациентов, которые они заполняли в течение 7 дней. Особенности пищевого поведения и пищевые привычки выяснялись при опросе.

Все пациенты получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения, рекомендации по ведению пищевого дневника и увеличению физической активности (рекомендовалась как

минимум активная ходьба быстрым шагом 30-40 минут в день до состояния усталости, рекомендованный уровень физической активности – минимум 150 мин в неделю).

С целью снижения массы тела в данном исследовании использовалась сбалансированная рациональная гипокалорийная диета. Сначала рассчитывался суточный расход энергии (СРЭ) по формуле ВОЗ (1985), в которой учитывается скорость основного обмена, реальный вес, пол, возраст пациента и уровень физической активности (ФА), которая ранжируется с помощью коэффициента ФА (КФА). Низкому уровню ФА соответствует значение КФА равное 1,1; умеренному уровню ФА - 1,3; высокому уровню ФА - 1,5.

Женщины

18 - 30 лет $(0,0621 \times \text{вес в кг} + 2,0357) \times 240$ (ккал)
 31 - 60 лет $(0,0342 \times \text{вес в кг} + 3,5377) \times 240$ (ккал)
 > 60 лет $(0,0377 \times \text{вес в кг} + 2,7545) \times 240$ (ккал)

Мужчины

18-30 лет $(0,0630 \times \text{вес в кг} + 2,8957) \times 240$ (ккал)
 31-60 лет $(0,0484 \times \text{вес в кг} + 3,6534) \times 240$ (ккал)
 >60 лет $(0,0491 \times \text{вес в кг} + 2,4587) \times 240$ (ккал)

1,0 - низкая физ.
активность



1,3 - умеренная физ.
активность

1,5 - высокая физ.
активность

Для снижения веса рекомендовалось достигнуть дефицит калорий в размере 500-750 ккал/сут или около 30% от общей калорийности, рассчитанной для пациента. При этом суточная калорийность пищи для женщин была не менее 1200 ккал, а для мужчин не менее 1500 ккал. Кроме того, диета была сбалансирована по жирам (25-30%), белкам (10-15%) и углеводам (55-60%), согласно рекомендациям [NCEP, АНА]. Таким образом, каждому пациенту были рассчитаны суточная калорийность питания и количество жиров необходимых для успешного снижения массы тела.

Так же были даны рекомендации по кратности питания, ограничению потребления легкоусвояемых углеводов и увеличению потребления фруктов, овощей и злаков:

- Ограничение потребления пищи с высокой энергетической плотностью (включая пищу, содержащую животные жиры, другие продукты с высоким содержанием жиров, кондитерские изделия, сладкие напитки и т.д.) и выбор пищи с низкой энергетической плотностью (например, крупы, фрукты, овощи);

- Прекращение употребления пищи быстрого приготовления и продукции сетей быстрого питания;

- Ограничение употребления алкоголя.

Пациенты были обучены методике подсчета калорийности пищи и содержанию жира в пищевом рационе. Соблюдение диеты контролировалось по пищевым дневникам на протяжении всего исследования.

Общие рекомендации включали в себя следующие ключевые моменты:

- Насыщенные жирные кислоты не более $<10\%$ от общего потребления энергии, остальная часть жиров должна потребляться в виде полиненасыщенных жирных кислот;

- Транс-жиры: как можно меньше, предпочтительно потребление менее обработанной пищи, и не более $<1\%$ от общего потребления энергии;

- <5 г соли в день;

- 30-45 г клетчатки в день, из цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей;

- 200 г фруктов в день (2-3 порции);

- 200 г овощей в день (2-3 порции);

- Рыба по крайней мере два раза в неделю;

- Потребление алкогольных напитков в пересчете на чистый спирт должно быть ограничено 20 г / сут для мужчин и 10 г / сут для женщин.

2.2.6 Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273).

Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин при межгрупповом сравнении, в зависимости от параметров распределения, применяли непарный t – критерий Стьюдента или U – критерий Манна-Уитни. Непрерывные количественные данные выражались в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – среднеквадратическое отклонение. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) – число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Для определения различий качественных переменных производился анализ таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). При анализе взаимосвязей порядковых признаков с количественным пользовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмана (R).

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. В случае p более 0,05, но менее 0,1 говорили о тенденции к достоверности различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛАВА III. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ С ЦИРКАДНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

3.1. Общая характеристика исследуемой популяции пациентов

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии ФУВ (зав. кафедрой профессор С.В. Недогода) в период с 2014 по 2017 год.

Обследовано 323 человека (174 женщины и 149 мужчин; средний возраст $53,8 \pm 6,8$ лет). В соответствии с целью и задачами исследования, при выборе пациентов были определены следующие критерии включения: наличие МС в соответствии с критериями IDF 2005 г., АГ 1-2 степени, нарушения сомнологического статуса по данным анкетирования (суммарный балл менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна), добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к исследуемым препаратам; участие пациента в другом исследовании в настоящее время; недостаточность кровообращения II и более ФК по NYHA; ИБС, стенокардия II и более ФК; острый инфаркт миокарда или перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; паренхиматозные заболевания почек; симптоматическая АГ или АГ 3 степени; почечная недостаточность: креатинин >160 мкмоль/л, гиперкалиемия; печеночная недостаточность, превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более; СД 1 типа; СД 2 типа; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; АВ блокада II-III степени; дыхательная недостаточность II и более степени; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо не компенсированный гипотиреоз); регулярное

использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов; неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания; онкологические заболевания в течение последних 5 лет.

Критерием разделения пациентов на группы служил исходный уровень АД. Пациенты были разделены на 2 группы:

1. 238 пациентов с диагнозом МС, суммарным баллом менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, АГ 1-2 степени, **достигшие** целевых уровней АД на фоне текущей гипотензивной терапии;
2. 55 пациентов с диагнозом МС, суммарным баллом менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, АГ 1-2 степени, **не достигшие** целевых уровней АД на любой предшествующей АГТ.

30 практически здоровых пациентов (15 мужчин и 15 женщин; средний возраст $53,1 \pm 4,7$ лет) без выявленных метаболических и циркадных нарушений рассматривались в качестве группы сравнения (Таблица 3.1.).

Таблица 3.1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	Группа 1 (достигшие целевого АД) n=238	Группа 2 (не достигшие целевого АД) n=55	Контроль n=30
Возраст, лет	$52,5 \pm 5,9$	$56,1 \pm 7,9$	$53,1 \pm 4,7$
Пол (М/Ж)	107/131	27/28	5/5
Рост, см	$172,1 \pm 7,1$	$172,7 \pm 8,2$	$170,1 \pm 6,3$
Вес, кг	$100,1 \pm 14,0^*$	$91,2 \pm 12,3^*$	$69,4 \pm 8,5$
ОТ, см	$109,2 \pm 10,7^*$	$103,3 \pm 11,5^*$	$83,3 \pm 6,8$

ОБ, см	108,5 $\pm$ 9,5*	106,3 $\pm$ 9,8*	92,2 $\pm$ 6,1
ИМТ, кг/м²	33,8 $\pm$ 4,0*	30,5 $\pm$ 3,0*	23,9 $\pm$ 1,6
% жм	34,2 $\pm$ 5,2*	33,8 $\pm$ 5,0*	25,3 $\pm$ 2,5
ОТ/ОБ	1,01 $\pm$ 0,08*	0,97 $\pm$ 0,09	0,91 $\pm$ 0,12
САД офисное, мм рт. ст.	136,5 $\pm$ 7,6	156,9 $\pm$ 11,9*	125,1 $\pm$ 4,5
ДАД офисное, мм рт. ст.	85,6 $\pm$ 5,5	90,7 $\pm$ 10,8*	79,2 $\pm$ 5,6
ЧСС, в мин	78,5 $\pm$ 9,0*	77,4 $\pm$ 6,9*	71,3 $\pm$ 6,2
Анкета БОСХС, баллы	16,3 $\pm$ 2,1*	16,5 $\pm$ 2,1*	25,3 $\pm$ 2,0
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$			

При анализе данных анамнеза наличие сопутствующих заболеваний зарегистрировано у 183 из 293 включенных в исследование пациентов с МС (62%). В структуре сопутствующей патологии лидировали болезни дыхательной системы (ХОБЛ, БА), органов пищеварения (НАЖБП, неязвенная диспепсия, ЖКБ), костно-мышечной системы (ДОО крупных суставов) и нервной системы (остеохондроз позвоночника, ВСД). Перечисленные заболевания могли вносить свой вклад в развитие циркадных нарушений у пациентов.

Анализ семейного анамнеза показал, что наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии имели 210 из 303 участников исследования (69%); к ожирению – 146 (48%); к СД 2 типа – 49 (16%). При анализе наследственной предрасположенности учитывались родственники первой степени родства.

Анализ аддиктивного поведения выявил, что 72 пациента (23,8%) в настоящее время являются курильщиками, среднее количество выкуриваемых сигарет – 7 в сутки, 53 пациента курили в прошлом, однако в настоящее время избавились от вредной привычки. Оставшиеся 178 пациентов никогда не курили.

Все пациенты в течение исследования не превышали рекомендуемый лимит употребления алкоголя (не более 21 алкогольных единиц в неделю).

Все обследованные пациенты с подтвержденным диагнозом МС сообщали о нарушениях пищевого режима. Анализ пищевых дневников, проведенный в начале исследования, обнаружил превышение расчетной нормы суточной калорийности рациона у всех пациентов. Отмечено, что употребление жиров составляло до 55-60% энергетической ценности суточного рациона (в основном за счет продуктов, содержащих скрытые, а также гидрогенизированные растительные жиры). Кроме того, более половины пациентов с МС злоупотребляли простыми углеводами. Объем порций при приеме пищи зачастую превышал 300-350 г.

Ошибки допускались пациентами не только в выборе продуктов питания, но и в кратности приемов пищи. Так, большое количество пациентов с МС (188 человек, что составляет 64%) принимали пищу только 2 раза в день, пропуская завтрак или обед по причине отсутствия аппетита или занятости по работе, при этом ужин у подавляющего большинства обследованных (267 человек, что составляет 91%) являлся самым обильным и калорийным. Любопытно, что у 144 пациентов (49%) промежуток времени между вечерним приемом пищи и сном составлял менее 2 часов. Более того, у 97 пациентов (33%) отмечался так называемый «синдром ночной еды».

Среди исследуемой группы пациентов с МС у 173 человек (59%) при опросе выявлены нарушения гигиены сна, среди которых самыми распространенными были: прием пищи, употребление кофе, курение, физическая и психическая нагрузка в вечернее/ночное время, использование яркого света в спальне, работа за компьютером/просмотр телевизора перед сном, использование мобильных телефонов и других гаджетов непосредственно перед сном. Сменный график работы, подразумевающий работу в ночное время, имели 47 пациентов с МС, т.е. всего лишь 16% респондентов. Длительность диссомнических расстройств в исследуемой когорте пациентов варьировала от 3 месяцев до 15 лет.

3.2. Антропометрические характеристики исследуемых групп пациентов

Общие антропометрические характеристики пациентов с МС и нарушениями сна в сравнении с контрольной группой представлены на Таблице 3.2.

Таблица 3.2. Анализ антропометрических показателей исследуемых групп пациентов.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна n=293	Контроль n=30
Возраст, лет	53,9±6,9	53,1±4,7
Рост, см	172,3±7,5	170,1±6,3
Вес, кг	96,7±14,0*	69,4±8,5
ОТ, см	106,9±11,3*	83,3±6,8
ОБ, см	107,7±9,6*	92,2±6,1
ИМТ, кг/м ²	32,5±4,0*	23,9±1,6
% жм	34,0±5,1*	25,3±2,5
ОТ/ОБ	1,0±0,08*	0,9±0,12
Примечание: *- p<0,05 при сравнении групп		

Анализ антропометрических данных выявил достоверно более высокие значения массы тела и ИМТ в группе пациентов с верифицированным МС по сравнению со здоровыми добровольцами (Рисунок 3.1.).

Статистически значимое отклонение от нормальных значений зарегистрировано и у средних показателей окружности талии и бедер (106,9±11,3 и 107,7±9,6 см, соответственно) (p<0,05), тогда как в группе контроля средние значения ОТ и ОБ составили 83,3±6,8 и 92,2±6,1 см, соответственно. Высокие значения показателей ОТ и ОБ у пациентов с МС обусловили достоверное увеличение индекса ОТ/ОБ до 1,0±0,08 в этой

группе, что свидетельствует о висцеральном типе ожирения у данной категории больных. В группе контроля отношение ОТ/ОБ составило $0,9 \pm 0,12$, что говорит о нормальном распределении жира (Таблица 3.2.).

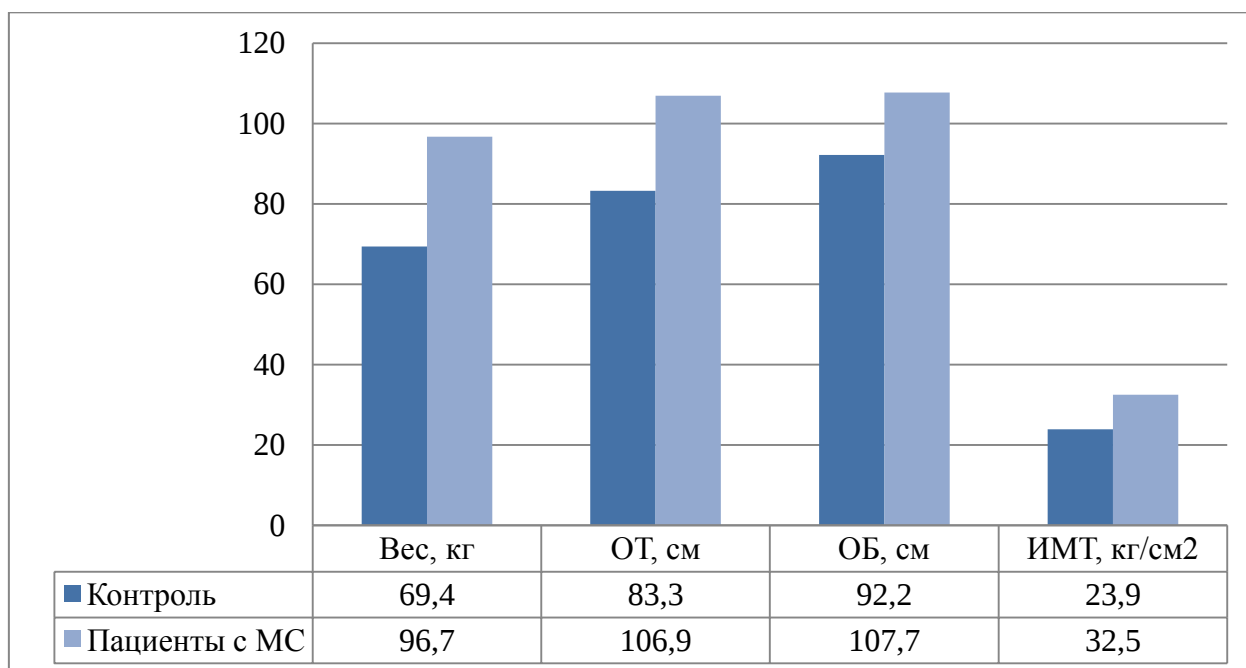


Рисунок 3.1. Сравнительная оценка антропометрических показателей в группе пациентов с МС и в группе здоровых лиц.

Биоимпедансный анализ состава тела выявил избыточное количество жировой ткани у пациентов с МС. Её удельный вес в общей массе тела в среднем составлял $34,0 \pm 5,1\%$. В контрольной группе средний показатель процентного содержания жира в организме составил $25,3 \pm 2,5\%$ (Рисунок 3.2.).

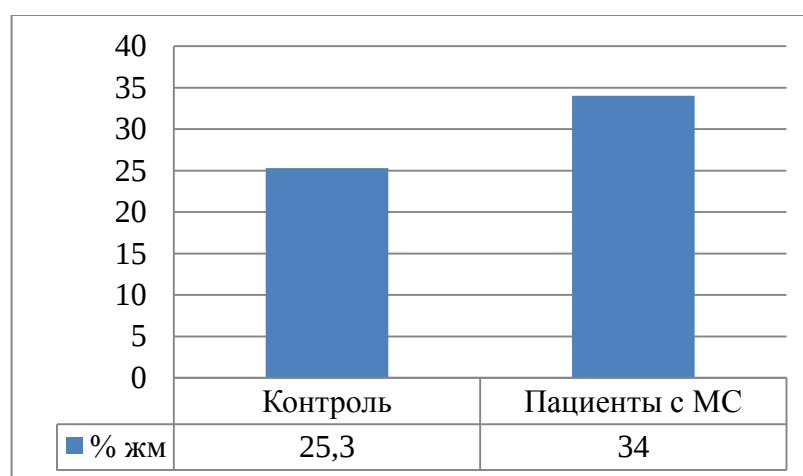


Рисунок 3.2. Сравнительная оценка результатов биоимпедансометрии в

группах терапии и контроля, %.

3.3. Оценка сомнологического статуса исследуемых групп пациентов

Одним из критериев включения в проводимое исследование было наличие диссомнии (по критериям Международной классификации расстройств сна 2005 г., МКРС-2 [45]), проявлявшейся наличием трудностей засыпания или поддержания сна, трудностей дневного функционирования, связанных с плохим сном, или вышеперечисленных жалоб в любых сочетаниях. Для выявления нарушений сна на этапе скрининга использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна: наличие низкого суммарного балла (менее 19) свидетельствовало о клинически значимом снижении качества сна [13].

В Таблице 3.3. отражены результаты анкетирования пациентов с МС, имеющих те или иные нарушения сна в анамнезе, а также здоровых добровольцев. Средний балл, зафиксированный в группе пациентов с МС, оказался достоверно ниже, чем в группе контроля, и составил $16,4 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), что соответствует выраженным нарушениям сна.

Таблица 3.3. Результаты балльной оценки субъективных характеристик сна респондентами исследуемых групп.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна в анамнезе n=293	Контроль n=30
Балльная оценка субъективных характеристик сна	$16,4 \pm 2,1^*$	$25,3 \pm 2,0$
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$		

Наиболее частыми причинами нарушений сна, по мнению пациентов, были: в 58 % случаев — стресс, привычное ночное бодрствование — 43%,

сопутствующие хронические заболевания — 25%, сменный график работы — 19% и другие причины, а также их сочетания.

В клинической картине диссомнических расстройств у всех пациентов отмечалось сочетание нескольких видов жалоб на нарушения сна. Так, 76% опрошенных пациентов с МС испытывали затруднения при засыпании, трудности поддержания сна беспокоили около 88% респондентов, на преждевременное пробуждение предъявляли жалобы 62%, а на дневную сонливость — 40% пациентов.

В Таблице 3.4. представлено распределение по относительному числу пациентов с жалобами на нарушения сна той или иной выраженности согласно рангам анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, где рангу 1 анкеты соответствуют самые плохие, а рангу 5 — наилучшие показатели соответствующей характеристики сна.

Таблица 3.4. Частота оценки различных характеристик ночного сна респондентами исследуемых групп соответственно рангам анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна.

Субъективная характеристика сна	Группы пациентов	Ранг, %				
		1	2	3	4	5
Количество ночных пробуждений	Пациенты с МС, n=293	15,1*	46,8*	33,2	3,9	0
	Контроль, n=30	0	0	10	60*	30*
Количество сновидений	Пациенты с МС, n=293	4,7	50,8*	25,4	18,2	0,9
	Контроль, n=30	0	0	30	50*	20*
Время засыпания	Пациенты с МС, n=293	3,2	33,2*	38,1	24,6	0,9
	Контроль, n=30	0	0	40	10	50*
Продолжительность сна	Пациенты с МС, n=293	3,2	34,1*	45,2*	17,5	0

	Контроль, n=30	0	0	0	60*	40*
Качество сна	Пациенты с МС, n=293	3,9	31,8*	29,4*	34,9	0
	Контроль, n=30	0	0	0	70*	30*
Качество утреннего пробуждения	Пациенты с МС, n=293	10,3	21,4*	38,9*	23,8	5,6
	Контроль, n=30	0	0	10	40	50*
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении групп						

Рисунок 3.3 иллюстрирует статистически значимое снижение качества всех оцениваемых характеристик сна по мнению пациентов с МС по сравнению со здоровыми лицами.

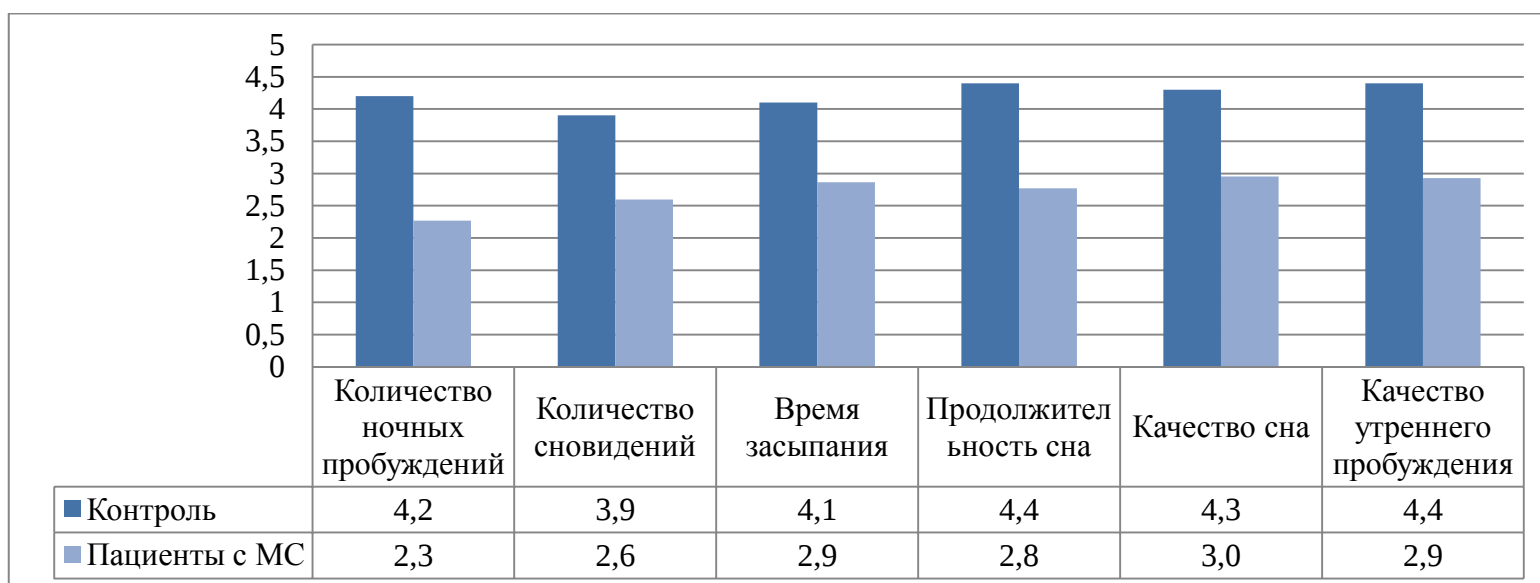


Рисунок 3.3. Субъективная оценка качества сна пациентами с МС и лицами контрольной группы, баллы.

При проведении корреляционного анализа в исследуемой группе пациентов с МС и нарушениями сна, обнаружена достоверная отрицательная связь между возрастом и средним баллом по шкале АБОСХС ($r = -0,67$, $p < 0,05$). Кроме того, выраженность нарушений сна прямо коррелировала с уровнем лептина ($r = 0,70$, $p < 0,05$), соотношением ОТ/ОБ ($r = 0,53$, $p < 0,05$) и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = 0,74$, $p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил выраженную связь между снижением качества сна у пациентов с МС и уровнем депрессии по данным опросника HADS ($r=0,77$, $p<0,05$), а также менее сильную, но тем не менее отчетливую, – с уровнем тревоги ($r=0,46$, $p<0,05$). Качество жизни, по данным опросника SF-36, достоверно отрицательно коррелировало со степенью нарушений сна ($r=-0,81$, $p<0,05$).

3.4. Анализ показателей эластичности сосудов и АД у пациентов с МС в сравнении с группой контроля

В ходе анализа показателей офисного АД и ЧСС отмечено, что в группе пациентов с МС и нарушениями сна среднее значение офисного САД достоверно выше, чем в группе контроля, и составляет $144,3 \pm 13,7$ мм рт. ст. против $125,1 \pm 4,5$ мм рт. ст., соответственно ($p<0,05$). Средний уровень офисного ДАД у пациентов с МС так же достоверно превосходил таковой в группе здоровых лиц, составив $87,6 \pm 8,3$ мм рт. ст. против $79,2 \pm 5,6$ мм рт. ст. ($p<0,05$).

Средний уровень ЧСС в группе пациентов с МС и циркадными нарушениями достоверно превышал аналогичный показатель в группе контроля (Таблица 3.5.).

Таблица 3.5. Показатели САД, ДАД и ЧСС в группе пациентов с МС и в группе здоровых лиц.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна n=293	Контроль n=30
САД офисное, мм рт. ст.	$144,3 \pm 13,7^*$	$125,1 \pm 4,5$
ДАД офисное, мм рт. ст.	$87,6 \pm 8,3^*$	$79,2 \pm 5,6$
ЧСС, уд в мин	$78,1 \pm 8,2^*$	$71,3 \pm 6,2$
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p<0,05$		

Согласно дизайну исследования, группа пациентов с МС и АГ была

разделена на 2 подгруппы в зависимости от достижения/недостижения ими целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. на момент включения в исследование. При анализе показателей офисных САД, ДАД и ЧСС в полученных подгруппах выявлено, что средние значения офисных САД и ДАД у пациентов, достигших целевого уровня АД, были выше, чем в группе контроля, но не превышали нормальных значений, при этом отмечалась тенденция к повышению уровня ДАД (Таблица 3.6.).

Таблица 3.6. Сравнительный анализ офисных показателей САД, ДАД и ЧСС у пациентов с МС, достигших и не достигших целевого АД, и в группе контроля.

Показатель	Группа 1 (достигшие целевого АД) n=238	Группа 2 (не достигшие целевого АД) n=55	Контроль n=30
САД офисное, мм рт. ст.	136,5±7,6	156,9±11,9*	125,1±4,5
ДАД офисное, мм рт. ст.	85,6±5,5	90,7±10,8*	79,2±5,6
ЧСС, уд в мин	78,5±9,0*	77,4±6,9*	71,3±6,2
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$			

В подгруппе пациентов, не достигших целевого АД, средний показатель САД превосходил аналогичный в группе контроля на 25% и на 14,9% в группе пациентов, достигших целевого АД ($p < 0,05$). Показатель ДАД также достоверно был выше, чем в группе контроля на 14,5% и в группе пациентов, достигших целевого АД на 5,9%.

Уровни ЧСС в обеих исследуемых группах достоверно превышали аналогичный показатель в группе контроля, что может быть обусловлено гиперсимпатикотонией на фоне МС и имеющихся циркадных нарушений

(Рисунок 3.4.).

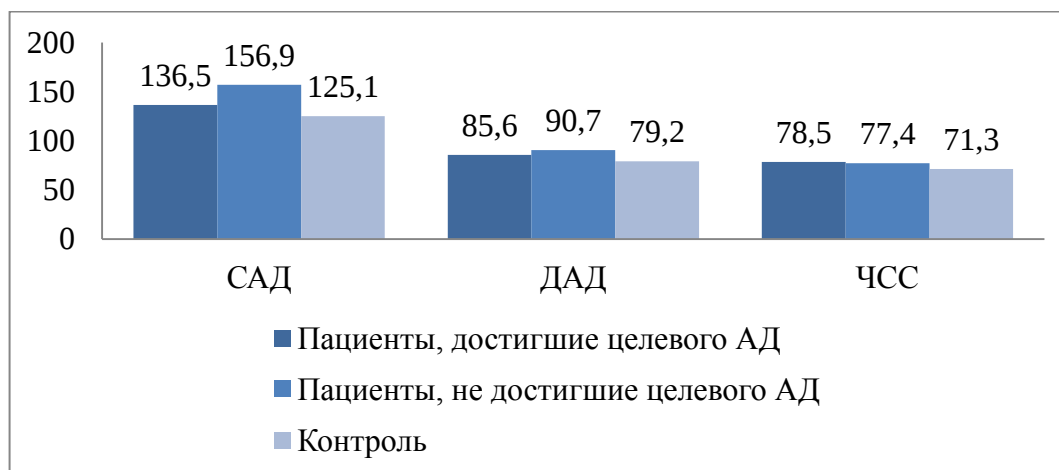


Рисунок 3.4. Сравнительная оценка показателей САД, ДАД и ЧСС у пациентов с МС, достигших и не достигших целевого АД, и в группе контроля, %.

В процессе анализа параметров эластичности сосудов (Таблица 3.7.) выявлено статистически значимое повышение уровня таких показателей, как СПВ КФ на 22,8%, аортального САД на 18%, центрального ПД на 37,7%, индекса аугментации на 35% в группе пациентов с МС и нарушениями сна относительно здоровых лиц ($p < 0,05$). Скорость ПЗВД плечевой артерии была достоверно ниже на 29% у пациентов с МС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что толщина комплекса «интима-медиа» был статистически значимо выше в группе больных МС ($p < 0,05$), у большинства пациентов (89%) этот показатель не выходил за границу референсных значений.

Таблица 3.7. Сравнительная оценка показателей эндотелиальной функции и эластичности сосудов у пациентов с МС по сравнению с группой контроля.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна n=293	Контроль n=30
ТИМ, мм	0,90±0,21#	0,65±0,09

СПВ КФ, м/с	10,2±2,7*	8,3±1,3
цСАД, мм рт. ст.	138,0±14,9*	116,7±3,9
цПД, мм рт. ст.	46,0±12,2*	33,4±3,3
Индекс аугментации	22,2±9,0*	16,4±1,0
ПЗВД, %	6,0±1,8*	8,5±0,7
Сосудистый возраст, годы	57,4±10,5#	50,3±6,4

Примечание:

*** - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$**

#- достоверные различия между группами, $p < 0,05$

Тем не менее, сопоставление показателей биологического и сосудистого возраста в группе пациентов с МС и группе контроля (Рисунок 3.6.) выявило статистически значимое превышение сосудистого возраста в среднем на 3,5 лет относительно биологического у пациентов с МС ($p < 0,05$).

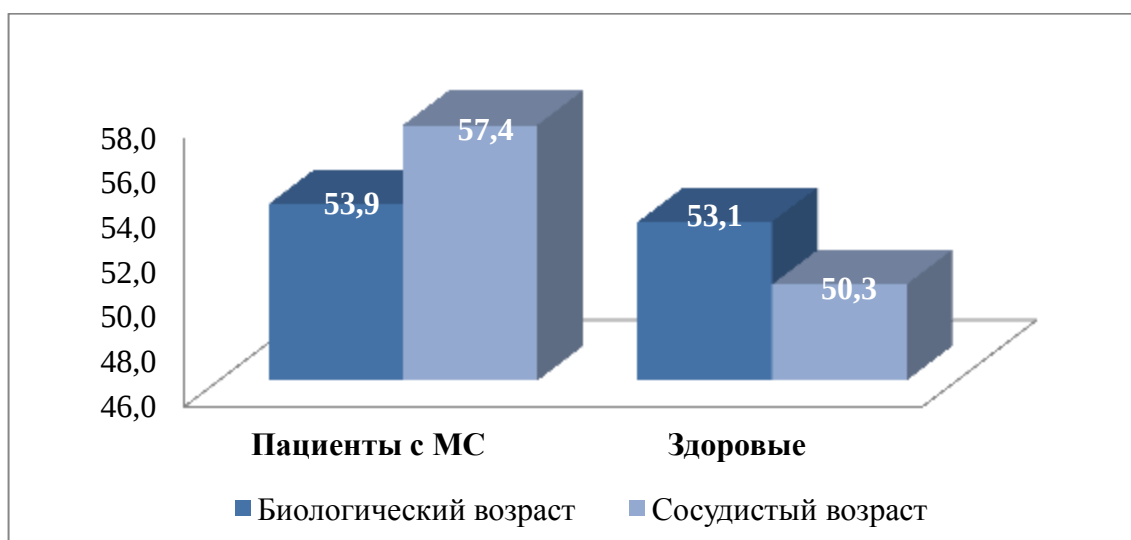


Рисунок 3.6. Сравнительная оценка уровней биологического и сосудистого возраста у пациентов с МС и в группе контроля, годы.

Кроме того, значение сосудистого возраста пациентов с МС было достоверно выше на 7,1 лет, чем значение аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ обнаружил выраженную

отрицательную связь между степенью нарушения сна у исследуемой группы пациентов и скоростью ПЗВД плечевой артерии ($r=-0,65$, $p<0,05$).

3.5. Анализ показателей липидного обмена у исследуемой группы пациентов и группы контроля

Исходно всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено биохимическое исследование крови с определением плазменной концентрации ОХ, ТГ, ЛПВП и ЛПНП. Полученные результаты представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8. Сравнительная оценка показателей липидного обмена у пациентов с МС и в группе контроля.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна n=293	Контроль n=30
ОХ, ммоль/л	5,6 $\pm$ 1,2*	4,4 $\pm$ 0,5
ЛПНП, ммоль/л	3,5 $\pm$ 1,0*	2,6 $\pm$ 0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,2
ТГ, ммоль/л	1,9 $\pm$ 0,9*	1,3 $\pm$ 0,3
ТГ/ЛПВП	1,9 $\pm$ 1,3*	1,0 $\pm$ 0,2
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p<0,05$		

Как видно из представленной таблицы, в группе пациентов с МС регистрировался достоверно более высокий уровень ОХ, чем в контрольной группе: 5,6 $\pm$ 1,2 ммоль/л против 4,4 $\pm$ 0,5 ммоль/л ($p<0,05$). При этом у подавляющего большинства пациентов с МС (82,5%) содержание ОХ в крови превышало 4,5 ммоль/л.

Кроме того, пациенты с МС имели достоверно более высокий уровень ТГ - 1,9 $\pm$ 0,9 ммоль/л – по сравнению с 1,3 $\pm$ 0,3 ммоль/л у здоровых лиц ($p<0,05$), причем у 42,8% больных МС значение ТГ превышало 1,7 ммоль/л.

В крови пациентов с МС регистрировалось и более высокое содержание холестерина ЛПНП – $3,5 \pm 1,0$ ммоль/л против $2,6 \pm 0,5$ ммоль/л в группе контроля ($p < 0,05$). Отметим, что у 61,9% пациентов с МС уровень ЛПНП превышал 3,0 ммоль/л.

У 35,7% обследованных пациентов с МС уровень ЛПВП был снижен менее 1,0 ммоль/л, в отличие от здоровых добровольцев. Следует отметить, что между уровнями ЛПВП и адипонектина в крови больных МС нами обнаружена прямая корреляция ($r = 0,59$, $p < 0,05$).

Структура нарушений липидного спектра у пациентов с МС представлена на Рисунке 3.7.

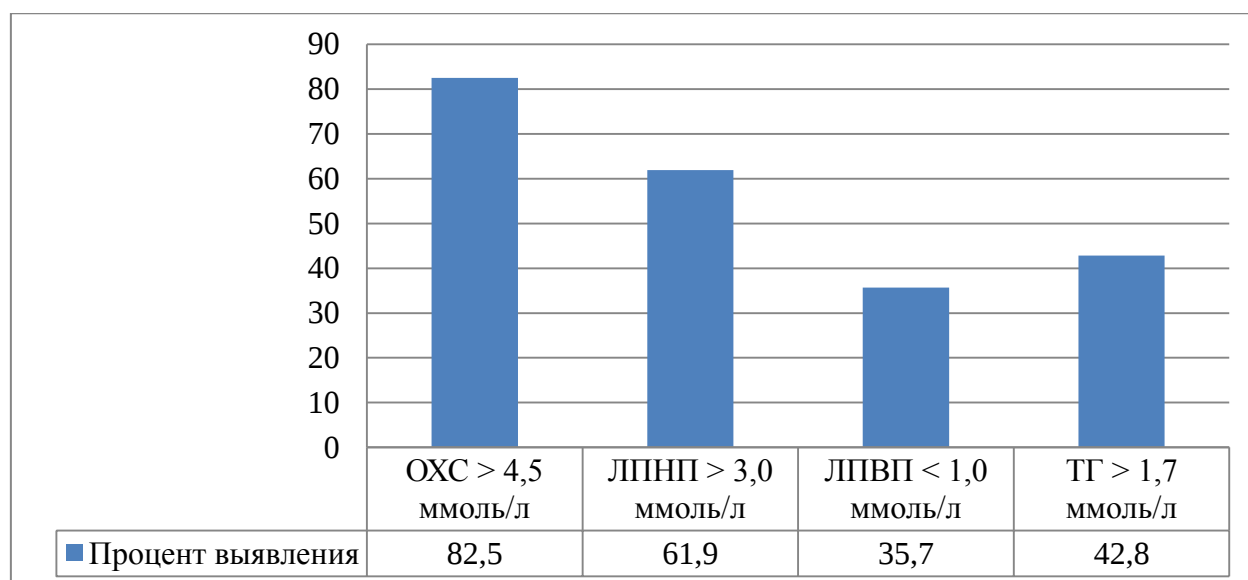


Рисунок 3.7. Структура нарушений липидного профиля у пациентов с МС, %.

Соотношение ТГ/ЛПВП, являющееся важным маркером инсулинорезистентности, было достоверно выше в исследуемой группе пациентов с МС и нарушениями сна, чем у здоровых лиц, составив $1,9 \pm 1,3$. При корреляционном анализе была установлена корреляционная зависимость между этим показателем и значением индекса НОМА ($r = 0,72$, $p < 0,05$).

3.6. Анализ показателей углеводного обмена в группе пациентов с МС и группе контроля

При анализе параметров углеводного обмена статистически значимых

различий между уровнями тощаковой гликемии и HbA1c у больных МС и группы контроля зафиксировано не было (Таблица 3.9).

Тем не менее, у 36,5% обследованных пациентов с МС встречались нарушения углеводного обмена, представленные НТГ и НГН (HbA1c 6,0-6,4%).

Таблица 3.9. Сравнительная оценка показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности у пациентов с МС и в группе контроля.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна n=293	Контроль n=30
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6±0,8	5,3±0,6
HbA1c, %	5,7±0,5	5,2±0,3
Инсулин, мкЕд/мл	16,1±6,3*	5,5±1,8
Индекс НОМА, мкЕд/мл	3,7±1,7*	1,3±0,5
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p<0,05$		

Несмотря на отсутствие нарушений углеводного обмена у пациентов с МС, у 78% представителей этой группы наблюдалась гиперинсулинемия. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR превышал 2,7 мкЕд/мл у 72% больных.

При сравнительном анализе показателей инсулинорезистентности обнаружено, что уровень инсулина в группе пациентов с МС достоверно выше и составляет 16,1±6,3 мкЕд/мл по сравнению с 5,5±1,8 мкЕд/мл в контрольной группе ($p<0,05$), так же, как и значение индекса НОМА у больных МС оказалось достоверно выше, чем у здоровых лиц: 3,7±1,7 мкЕд/мл против 1,3±0,5 мкЕд/мл ($p<0,05$).

Уровень базальной инсулинемии пациентов с МС и циркадными нарушениями достоверно коррелировал с массой тела ($r=0,67$, $p<0,05$) и ИМТ

($r=0,60$, $p<0,05$), а также значениями ОТ ($r=0,50$, $p<0,05$) и соотношения ОТ/ОБ ($r=0,89$, $p<0,05$). Помимо этого, обнаружена прямая корреляция между инсулином, индексом НОМА и значением индекса аугментации ($r=0,49$ и $r=0,55$, соответственно, $p<0,05$).

3.7. Анализ суточного профиля АД и ЦИ у пациентов с МС и группы контроля

При анализе результатов суточного мониторингирования АД в исследуемых группах (Таблица 3.10.) установлено, что в группе пациентов с МС показатели средних цифр САД за дневные часы на 17%, а за ночные часы на 14% выше соответствующих показателей группы контроля ($p<0,05$). Кроме того, у пациентов с МС отмечались достоверно более высокие уровни ДАД, чем в контрольной группе: как за дневные часы, так и за ночные часы они были выше на 15% ($p<0,05$).

Таблица 3.10. Сравнительная оценка показателей мониторингирования АД у пациентов с МС и в группе контроля.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна n=293	Контроль n=30
САД день, мм рт. ст.	142,6 $\pm$ 12,9*	121,5 $\pm$ 3,7
ДАД день, мм рт. ст.	85,1 $\pm$ 9,2*	74 $\pm$ 4,6
ЧСС день, в мин	73,4 $\pm$ 9,7	69,7 $\pm$ 6,2
Индекс времени САД день, %	52,6 $\pm$ 27,5*	7,85 $\pm$ 7,5
Индекс времени ДАД день, %	35,2 $\pm$ 26,7*	3,66 $\pm$ 3,2
САД ночь, мм рт. ст.	131,7 $\pm$ 13,2*	115,1 $\pm$ 7,1
ДАД ночь, мм рт. ст.	76,6 $\pm$ 9,2*	66,4 $\pm$ 5,9
ЧСС ночь, в мин	66,2 $\pm$ 10,0	60,2 $\pm$ 7,4
Индекс времени САД	61,7 $\pm$ 33,7*	5,62 $\pm$ 6,5

ночь, %		
Индекс времени ДАД ночь, %	50,6±30,6*	3,64±7,3
Индекс времени САД сутки, %	52,8±26,9*	6,56±6,8
Индекс времени ДАД сутки, %	37,3±24,5*	3,49±4,2
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p < 0,05$		

На Рисунке 3.8. представлен сравнительный анализ данных СМАД по подгруппам пациентов с МС, достигших и не достигших целевых цифр АД, в сравнении с контрольной группой.

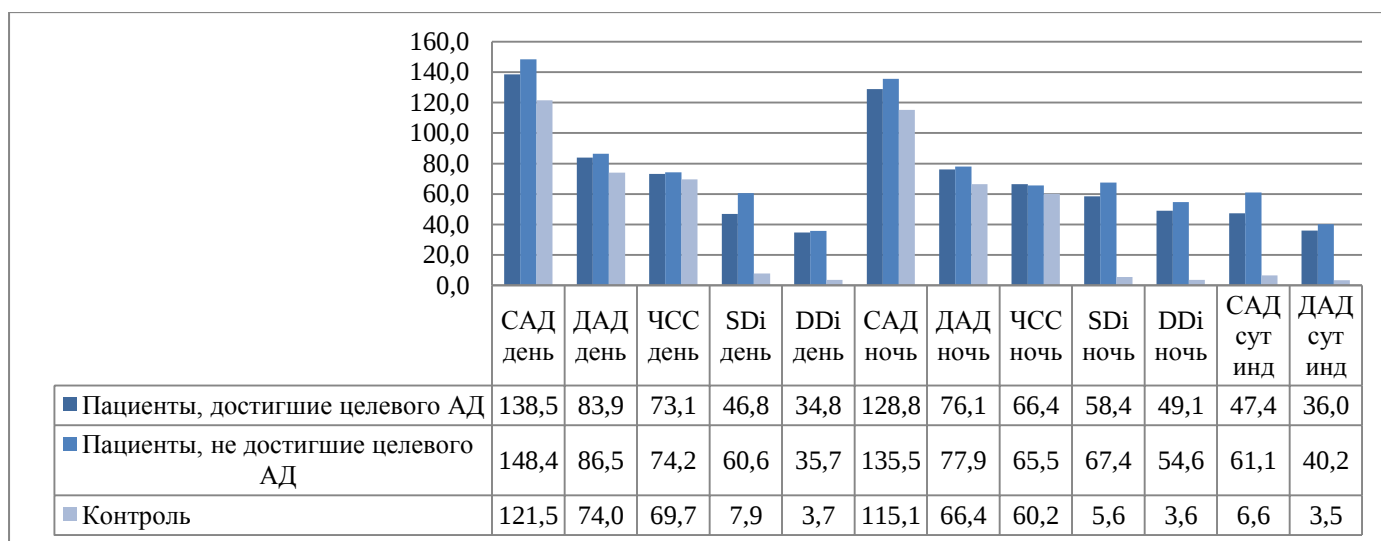


Рисунок 3.8. Сравнительный анализ суточных профилей АД в группе пациентов с МС, достигших и не достигших целевого АД, а также в группе контроля.

В подгруппе пациентов с МС, достигших целевых уровней АД, по сравнению с группой контроля отмечается статистически значимое повышение средних цифр дневного и ночного уровней САД на 14% и 12%, соответственно ($p < 0,05$), а также дневного и ночного уровней ДАД на 13% и 15%, соответственно ($p < 0,05$).

В подгруппе пациентов с МС, не достигших целевых уровней АД, по сравнению с группой контроля отмечается статистически значимое повышение средних цифр дневного и ночного уровней САД на 22% и 18%, соответственно ($p < 0,05$), а также дневного и ночного уровней ДАД на 16,9% и 17,3%, соответственно ($p < 0,05$).

При сравнительной оценке степени ночного снижения АД обнаружено значительное различие по структурам групп контроля и гипертоников (Рисунок 3.9.)

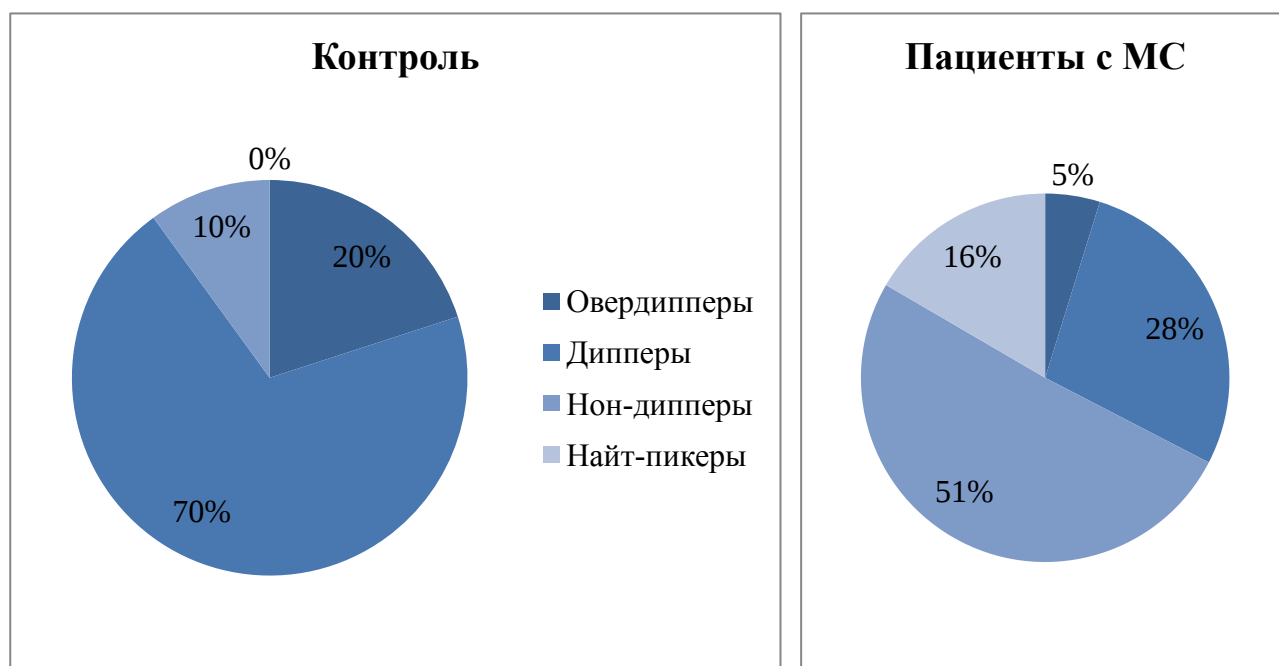


Рисунок 3.9. Различия группы пациентов с МС и нарушениями сна и группы контроля в зависимости от степени ночного снижения АД.

В структуре группы пациентов с МС и нарушениями сна, по сравнению с группой контроля, относительное количество «дипперов» (пациентов, у которых ночное снижение АД составило 10-20%) ниже на 42% ($p < 0,05$); количества «нон-дипперов» (пациентов, у которых ночное снижение АД составляет 0-10%) выше на 41% ($p < 0,05$); количество «овер-дипперов» (пациентов, у которых ночное снижение АД которых составляет более 20%) ниже на 15% ($p < 0,05$); количество «найт-пикеров» (пациентов, у которых наблюдается устойчивое повышение ночного уровня АД – суточный индекс менее 0%) выше на 16% ($p < 0,05$).

Примечательно, что при проведении корреляционного анализа, нами обнаружена положительная связь показателей степени ночного снижения АД со скоростью ПЗВД плечевой артерии ($r=0,69$, $p<0,05$) и отрицательная – с индексом аугментации ($r=-0,78$, $p<0,05$). Кроме того, степень ночного снижения АД прямо коррелировала с количеством баллов по шкале субъективной оценки качества сна ($r=0,52$, $p<0,05$).

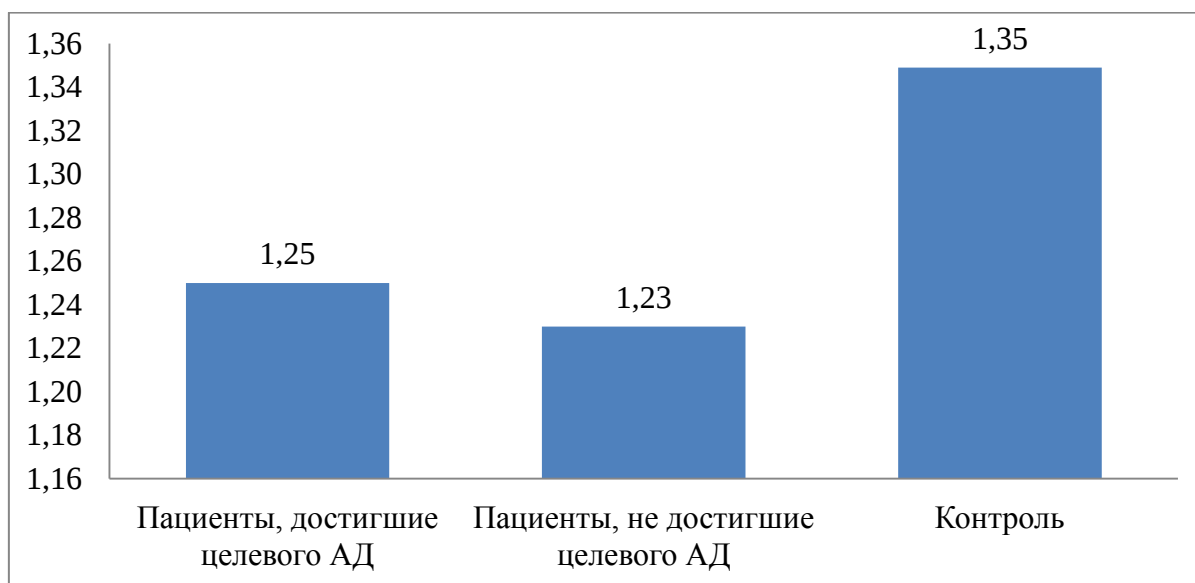


Рисунок 3.10. Сравнительная оценка значения циркадного индекса в группе пациентов с МС (достигших и не достигших целевого АД) и контрольной группе.

Рисунок 3.10. иллюстрирует средний уровень ЦИ по результатам холтеровского мониторингирования в подгруппах пациентов с МС, достигших и не достигших целевого АД, и в контрольной группе. Обнаружено, что ЦИ достоверно снижен по сравнению со здоровыми добровольцами как у пациентов с МС и нарушениями сна в целом, так и по подгруппам, составляя $1,23 \pm 0,11$ ($1,25 \pm 0,12$ у достигших целевого уровня АД и $1,23 \pm 0,09$ у не достигших целевого уровня АД) против $1,35 \pm 0,04$ у контрольной группы ($p<0,05$).

Значение ЦИ обратно коррелировало с возрастом пациентов, страдающих МС и диссомнией, ($r=-0,71$, $p<0,05$). Также при проведении

корреляционного анализа обнаружена прямая связь значения ЦИ с суммарным баллом по шкале АБОСХС ($r=0,85$, $p<0,05$).

3.8. Анализ адипокинового статуса у пациентов с МС и группы контроля

В Таблице 3.11. представлены исходные показатели адипокинового статуса в исследуемых группах пациентов.

Таблица 3.11. Адипокиновый статус пациентов с МС и группы контроля.

Показатель	Пациенты с МС и нарушениями сна n=293	Контроль n=30
Лептин, нг/мл	45,7 $\pm$ 20,4*	17,6 $\pm$ 11,3
Адипонектин, мкг/мл	8,0 $\pm$ 3,8*	12,5 $\pm$ 4,4
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,4 $\pm$ 3,5*	6,2 $\pm$ 1,8
вчСРБ, мг/л	2,9 $\pm$ 2,4*	1,0 $\pm$ 0,6
Примечание: * - достоверные отклонения от нормальных значений, $p<0,05$		

При сравнительной оценке показателей адипокинового статуса в группе пациентов с МС обращает на себя внимание статистически значимое повышение уровня лептина на 159,9% относительно группы контроля, повышение уровня вчСРБ на 189,8%, повышение уровня гомоцистеина на 82,7%, а также снижение уровня адипонектина на 36,5% ($p<0,05$).

Выполненный нами корреляционный анализ обнаружил достоверную прямую связь повышения уровней лептина и вчСРБ с выраженностью нарушений сна у пациентов с МС ($r=0,70$ и $r=0,27$, соответственно, $p<0,05$). Уровень адипонектина при этом отрицательно коррелировал со снижением качества сна у пациентов ($r=-0,58$, $p<0,05$).

3.9. Анализ распространенности психоэмоциональных расстройств в группе пациентов с МС и группе контроля

Сравнительная оценка данных, полученных при заполнении пациентами с МС и нарушениями сна, а также здоровыми добровольцами, опросника HADS выявила достоверные различия по структуре встречающихся психоэмоциональных расстройств.

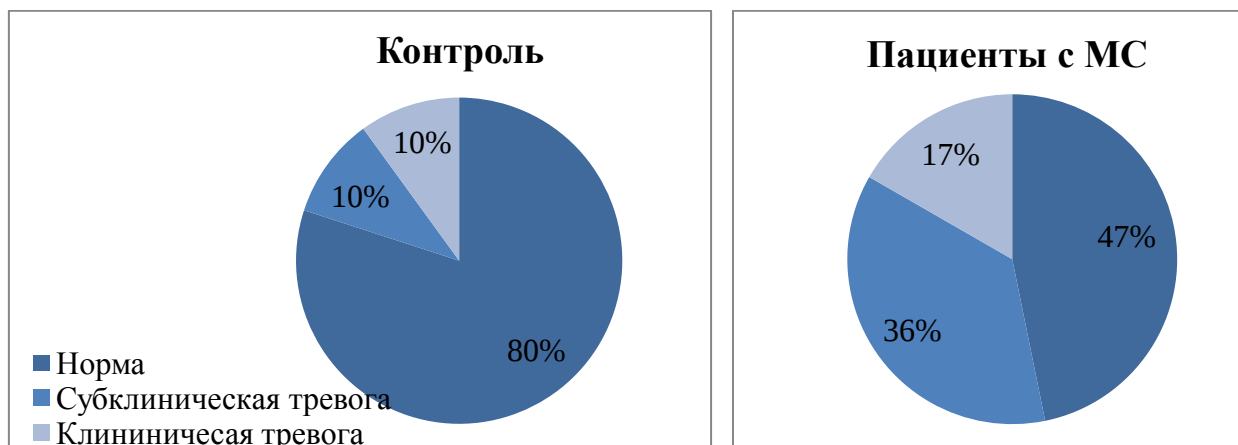


Рисунок 3.11. Сравнительная оценка распространенности тревоги согласно опроснику HADS у пациентов с МС и в группе контроля.

Как видно из Рисунка 3.11., у пациентов с МС по сравнению с представителями контрольной группы чаще отмечались проявления

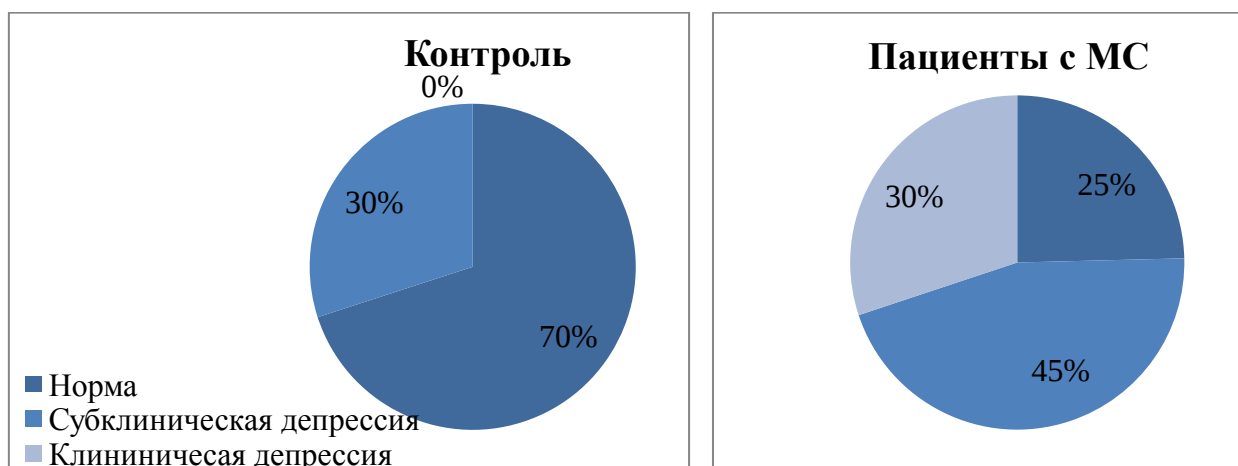


Рисунок 3.12. Сравнительная оценка распространенности депрессии согласно опроснику HADS у пациентов с МС и в группе контроля.

субклинической (на 26%) и клинической (на 7%) тревоги, при этом нормальные суммарные значения по шкале тревоги набрали 47% пациентов с МС против 80% здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

На Рисунке 3.12., иллюстрирующем результаты анкетирования по шкале депрессии опросника HADS, видно, что у пациентов с МС и

диссомнией, по сравнению с представителями контрольной группы, чаще отмечались проявления субклинической (на 15%) и клинической (на 30%) депрессии, при этом нормальные суммарные значения по шкале депрессии набрали лишь 25% пациентов с МС против 70% здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

3.10. Субъективная оценка качества жизни в группе пациентов с МС и группе контроля

Анализ результатов анкетирования исследуемой группы пациентов по опроснику SF-36 выявил статистически достоверное снижение интегрального показателя качества жизни пациентов с МС и нарушениями сна по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,05$).

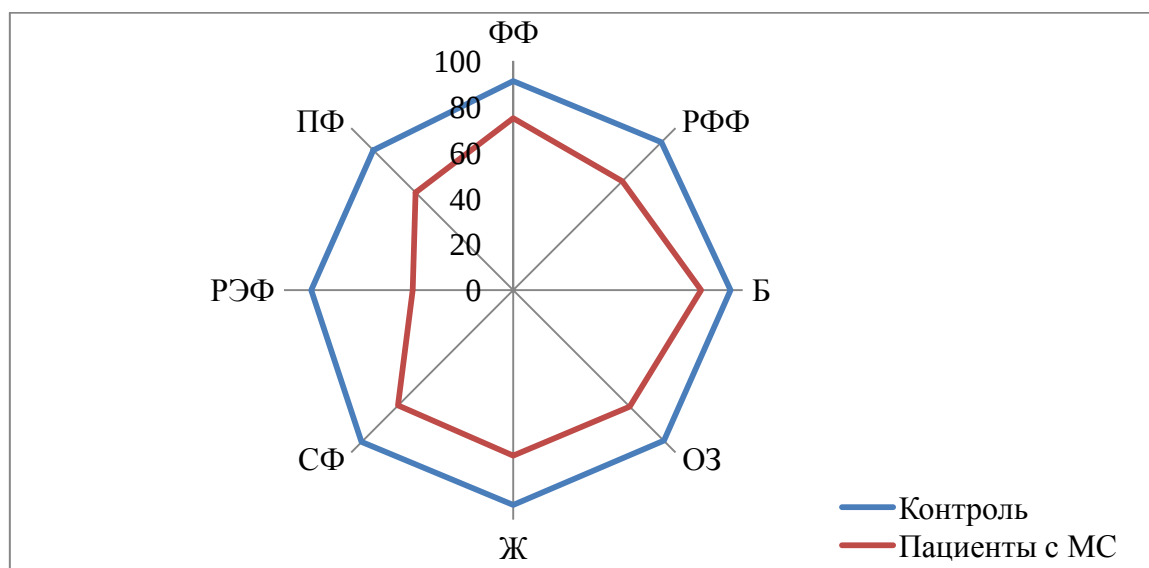


Рисунок 3.13. Результаты тестирования пациентов с МС и здоровых лиц по опроснику SF-36.

Статистически значимое снижение показателей было зафиксировано по шкалам (Рисунок 3.13): ролевого физического функционирования (РФФ) на 26%, социального функционирования (СФ) на 24%, ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) на 50%, а также психологического функционирования (ПФ) на 30%.

3.11. Заключение

1. При сравнении результатов обследования группы пациентов с МС и циркадными нарушениями и группы контроля выявлено наличие

статистически достоверных различий по ряду антропометрических параметров, биохимических показателей, характеризующих нарушения липидного и углеводного обмена, офисным значениям и суточным колебаниям САД и ДАД, ЦИ, а также по показателям, характеризующим эндотелиальную функцию и упруго-эластические свойства сосудистой стенки.

2. Длительно персистирующие нарушения сна, подтвержденные данными анамнеза и результатами тестирования по шкале АБОСХС, а также выявленные на этапе скрининга патологические изменения ЦИ и суточного профиля АД, свидетельствуют о наличии у исследуемой группы пациентов десинхроноза, по данным литературы характеризующегося сдвигом акрофазы секреции мелатонина.

3. При анализе сомнологического статуса пациентов с МС, включенных в исследование, выявлено, что снижение качества сна было обусловлено не только возрастом, но и метаболическими нарушениями, которые, были связаны с изменениями ритма выработки мелатонина. В результате корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между степенью диссомнических расстройств и выраженностью метаболических нарушений.

4. Выявленная достоверная корреляция между суммарным баллом Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна и уровнем депрессии по шкале HADS позволяет предположить, что у пациентов с МС нарушения сна являются предикторами риска развития депрессии и тревоги. Наличие расстройств сна у больных ожирением ассоциировано с большей выраженностью аффективных нарушений, личностными особенностями (склонность к соматизации тревоги, пессимистичности, эмотивности), с нарушением пищевого поведения по эмоциогенному типу, расстройством пищевого поведения по типу синдрома «ночной еды», значительным ухудшением качества жизни, что затрудняет снижение массы тела.

5. Обнаруженная корреляционная связь между нарушениями в липидном профиле, ЦИ и снижением качества сна по шкале АБОСХС подтверждает роль циркадных расстройств выработки мелатонина в патогенезе дислипидемии при МС.

6. Несмотря на отсутствие грубых нарушений углеводного обмена у пациентов с МС, у подавляющего большинства представителей этой группы наблюдалась тощаковая гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, в отличие от представителей контрольной группы. Обнаруженная прямая корреляционная связь между выраженностью инсулинорезистентности и степенью нарушений сомнологического статуса подтверждает наличие связи между нарушениями выработки мелатонина при диссомнии и развитием резистентности тканей к инсулину.

7. Плазменные концентрации провоспалительных адипоцитокинов у пациентов с МС и нарушениями сна были достоверно выше, а противовоспалительных - ниже, чем в группе контроля. Патологические сдвиги в адипокиновом статусе пациентов прочно коррелировали с выраженностью диссомнии, что подтверждает имеющиеся данные о вовлеченности нарушений суточного ритма выработки мелатонина в генез хронического неиммунного воспаления жировой ткани при АО.

8. В нашем исследовании была обнаружена статистически значимая корреляция показателей АД с показателями, характеризующими степень инсулинорезистентности и циркадных нарушений при МС. Выявленная взаимосвязь между отсутствием ночного снижения АД с нарушениями сна по данным анкетирования, а также снижением ЦИ, свидетельствует о непосредственном влиянии циркадных нарушений на суточные колебания АД у лиц с МС. Поскольку ночной пик синтеза мелатонина в данной популяции пациентов существенно ниже, чем в популяции пациентов с нормальной массой тела, его коррекция (терапия препаратами мелатонина, уменьшение степени АО, изменение образа жизни, косвенно повышающее ночную выработку эндогенного мелатонина) может играть существенную

роль в улучшении восприимчивости пациентов с МС и АГ к гипотензивной терапии.

9. При анализе показателей эластичности сосудов выявлены достоверные отличия от группы контроля по показателям СПВ, ПЗВД, индекса аугментации, цСАД и цПД. Обнаруженная взаимосвязь скорости ПЗВД с тяжестью нарушений сна у пациентов свидетельствует о важной роли десинхроноза в генезе эндотелиальной дисфункции при МС. При анализе влияния на СПВ различных показателей у пациентов с МС и циркадными нарушениями выявлена сильная взаимосвязь между показателями, отражающими степень ИР, и состоянием сосудистой стенки. Помимо этого, выявленная корреляция выраженности нарушений сна с уровнем инсулинорезистентности, нарушениями адипокинового статуса, а также степенью гемодинамических расстройств, позволяет подтвердить существование порочного круга взаимосвязи между нарушенным ритмом выработки мелатонина, МС и АГ.

10. Данные, полученные при заполнении пациентами с МС и циркадными нарушениями анкеты SF-36, подтвердили весомый вклад нарушений сна и висцерального ожирения в общее снижение качества жизни таких больных.

ГЛАВА IV.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕСИНХРОНОЗОМ

4.1. Общая характеристика исследования

В исследование были включены 160 пациентов (71 мужчина и 89 женщин, средний возраст $52,7 \pm 6,5$ лет) с верифицированным диагнозом МС по критериям IDF (2005 г.), АГ 1-2 ст. (на основании медицинской документации), достигшие целевых уровней АД на стабильной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов, хронической диссомнией по критериям МКРС-2 (2005 г.), а также набравшие менее 19 баллов по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, имеющие хроническую болезнь почек со снижением СКФ менее 45 мл/мин/1.73м², повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 2 раза, принимавшие глюкокортикоиды менее чем за 3 месяца до включения, а также имеющие другие

противопоказания к применению метформина, указанные в аннотации к его применению.

Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров (1200-1800 ккал/сутки, расчет суточной калорийности рациона проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ (1998 г.), для каждого пациента индивидуально), также были даны рекомендации по расширению объема физической активности (ходьба по 30-45 мин ежедневно) и гигиене сна.

Сопутствующая терапия не подвергалась изменениям.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

Пациентам группы 1 (37 мужчин и 43 женщины, средний возраст $53,1 \pm 6,7$ лет), на 12 недель был назначен метформин 1000 мг 2 раза в сутки в течение всего периода исследования (Глюкофаж®, Merck Sante). Начальная доза метформина составила 1000 мг/сут (1 таблетка во время ужина). Через неделю, согласно инструкции, доза препарата была увеличена до 2000 мг/сут (вторая таблетка назначалась утром во время завтрака). Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациентов до конца исследования.

Пациенты, у которых на протяжении 12 недель терапию метаболического синдрома проводили путем изменения образа жизни без фармакотерапевтической коррекции, составили группу сравнения (34 мужчины и 46 женщин, средний возраст $52,3 \pm 6,3$ лет).

4.2. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	Метформин	Группа сравнения
------------	-----------	------------------

	(n=80)	(n=80)
Возраст, годы	53,1±6,7	52,3±6,3
Пол (М/Ж)	37/43	34/46
Рост, см	172,8±5,4	174,6±5,3
Вес, кг	101,3±11,5	99,7±10,1
ИМТ, кг/м²	33,9±2,9*	32,7±3,0*
ОТ, см	111,5±10,0*	110,3±8,3*
% жировой массы	34,2±5,7*	33,6±3,8*
САД офисное, мм рт. ст.	134,3±4,1	132,8±6,6
ДАД офисное, мм рт. ст.	85,8±4,8	85,5±3,2
АБОСХС, баллы	16,4±2,1*	16,2±2,2*
Примечание: * - $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы		

Как видно из Таблицы 4.1., исследуемые группы пациентов были сопоставимы по всем показателям, включая возраст, пол, рост, вес, ИМТ, показатели офисного измерения АД, нарушения сна ($p > 0,05$).

Завершили исследование 160 пациентов, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

4.3. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения

В Таблице 4.2 отражена динамика антропометрических показателей в группе активной терапии и сравнения.

Таблица 4.2. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения.

Показатель	Метформин (n=80)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
Вес, кг	101,3±11,5	95,8±12,3	-5,4* [#]	99,7±10,1	97,9±9,3	-1,8

ИМТ, кг/м²	33,9±2,9	32,0±3,4	-5,4*[#]	32,7±3,0	32,1±2,9	-1,8
ОТ, см	111,5±10,0	109,6±10,0	-1,7[#]	110,3±8,3	109,3±8,2	-0,9
ОБ, см	109,8±11,3	108,6±10,5	-1,1	107,3±5,4	107,0±4,9	-0,3
ОТ/ОБ	1,02±0,06	1,01±0,07	-0,63	1,03±0,08	1,02±0,08	-0,58
% жировой массы	34,2±5,7	33,4±5,9	-2,4[#]	33,6±3,8	33,3±4,2	-0,9

Примечание:

***- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями**

#- $p < 0,05$ различие между группами

Как видно из представленных данных, в группах метформина и коррекции образа жизни снижение веса составило 5,4% и 1,8% соответственно. Уменьшение массы тела на фоне монотерапии метформином статистически значимо превосходило таковое в группе сравнения ($p < 0,05$). Отмеченное снижение веса в обеих группах подтверждает эффективность мероприятий, посвященных рациональному питанию и физической активности в борьбе с ожирением (Рисунок 4.1).

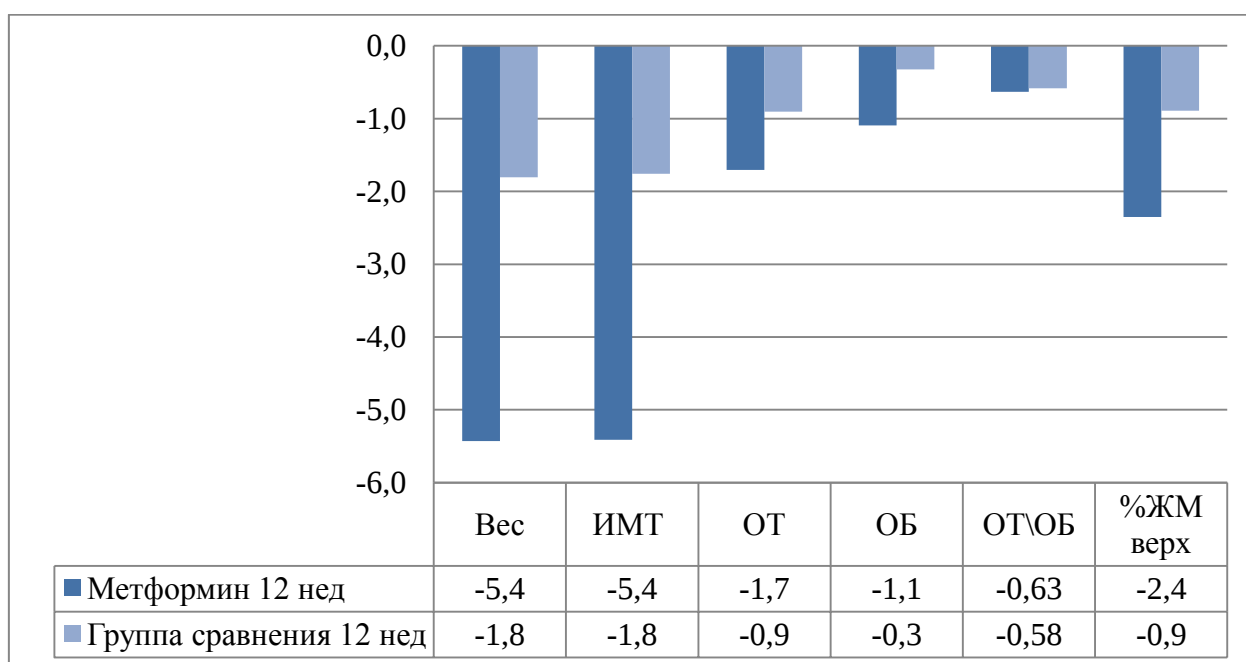


Рисунок 4.1. Динамика антропометрических параметров в группе активной терапии и группе сравнения через 12 недель от начала исследования, %.

При анализе данных биоимпедансометрии в группах метформина и контроля снижение процента жировой ткани было незначительным –2,4% и 0,9%, соответственно. Межгрупповые различия во влиянии на снижение удельного веса жировой ткани были статистически достоверны ($p<0,05$), что подтверждает положительное воздействие приема метформина на уменьшение массы висцерального жира (Рисунок 4.1).

Антропометрические параметры ОТ и ОБ, а также важный маркер абдоминального ожирения - соотношение ОТ/ОБ – в обеих исследуемых группах снизились, однако снижение не достигло уровня статистической значимости.

4.4. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

В Таблице 4.3 представлена динамика биохимических показателей на фоне различных вариантов лечения.

Таблица 4.3. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения.

Показатель	Метформин (n=80)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
ОХ, ммоль/л	5,8±1,3	5,7±1,2	-3,3 [#]	5,3±0,8	5,3±0,8	-0,5
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,2	1,0±0,1	9,6* [#]	0,9±0,3	1,0±0,2	2,2
ТГ, ммоль/л	2,1±0,9	2,0±1,0	-4,4 [#]	2,32±1,0	2,29±0,97	-1,4
ТГ\ЛПВП	2,4±1,2	2,1±1,3	-13,5* [#]	2,7±1,4	2,5±1,2	-6,8*
ЛПНП, ммоль/л	4,0±1,1	3,8±1,1	-6,0* [#]	3,3±0,8	3,4±0,7	2,7

АЛТ, Е/л	31,2±13,4	27,6±9,3	-11,6*[#]	31,7±13,5	31,4±13,5	-1,0
АсАТ, Е/л	24,8±8,6	23,3±8,1	-6,0[#]	25,5±7,0	25,2±5,7	-1,2
Мочевая кислота, ммоль/л	368,6±57,7	345,1±40,0	-6,4*[#]	357,7±63,2	356,5±48,6	-0,3
Креатинин, мкмоль/л	84,4±16,0	82,7±13,2	-2,1	85,2±11,9	84,4±12,4	-0,9
СКФ по СКД- ЕРІ, мл/мин/1,73м²	92,3±13,2	93,6±11,4	1,4	90,4±11,2	91,0±11,5	0,7
Примечание: *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями #- p<0,05 различие между группами						

Как видно из Таблицы 4.3., прием метформина сопровождался улучшением показателей липидного спектра и нормализацией активности печеночных аминотрансфераз в крови обследованных пациентов через 12 недель терапии.

Уровень АЛТ в сыворотке крови достоверно снизился на 11,6%, а АСТ на 6,0% к 12 неделе терапии (p<0,05), что свидетельствует о снижении инсулинорезистентности у пациентов с МС. В группе активной терапии не зарегистрировано повышения активности печеночных трансаминаз. В группе сравнения статистически значимых изменений активности печеночных ферментов не зарегистрировано.

В ходе анализа динамики показателей липидного спектра выявлено, что в группе метформина к концу терапии отмечено статистически значимое (p<0,05) увеличение уровня ЛПВП на 9,6% (против 2,2% в группе контроля). При соблюдении пациентами рекомендованного режима питания, уровни ОХ и ТГ в обеих исследуемых группах снизились относительно исходных значений, но их снижение не достигло уровня статистической достоверности,

хотя в группе активной терапии было более выраженным. Кроме того, в группе монотерапии метформином отмечено достоверное снижение уровня ЛПНП на 6% от исходного ($p<0,05$), в группе сравнения этот показатель к концу исследования, напротив, повысился на 2,7%.

Рисунок 4.4. отражает динамику показателей липидного обмена в исследуемых группах пациентов.

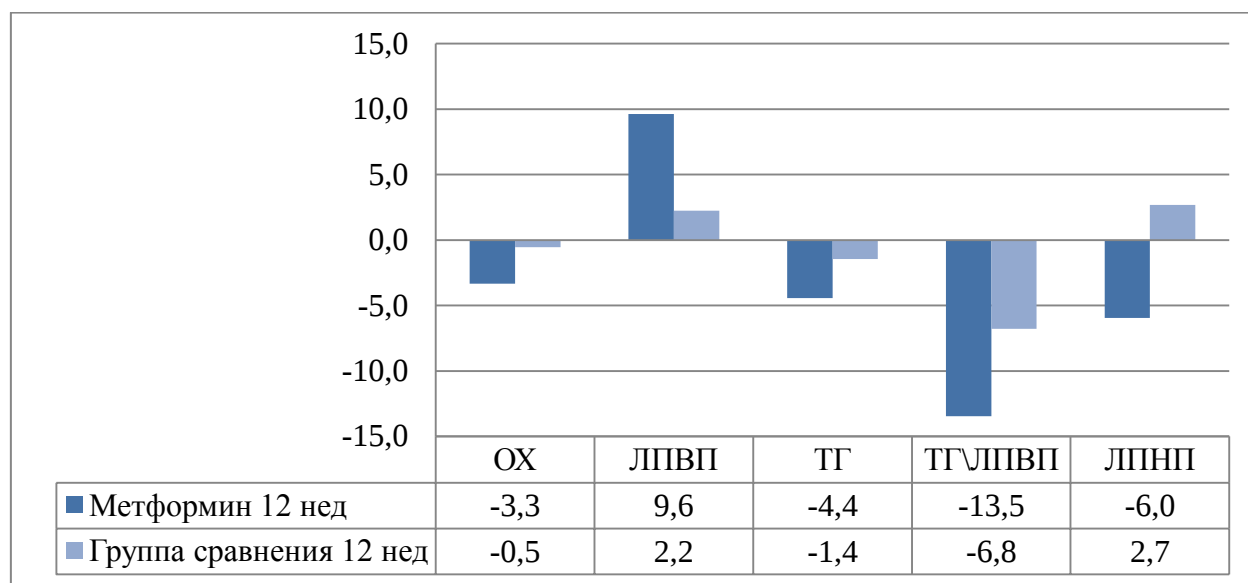


Рисунок 4.2. Динамика показателей липидного обмена на фоне сравниваемых режимов терапии, %.

Помимо анализа основных параметров липидного спектра, нами также была исследована динамика соотношения ТГ/ЛПВП, являющегося одним из наиболее простых в определении маркеров инсулинорезистентности. Выяснено, что в группе, получающей терапию метформином, по сравнению с группой, где дополнительная фармакотерапевтическая коррекция не применялась, снижение ТГ/ЛПВП было достоверно более выраженным и составило 13,5% ($p<0,05$).

При оценке влияния на уровень мочевой кислоты, её уровень достоверно снизился с $368,6 \pm 57,7$ ммоль/л до $345,1 \pm 40,0$ ммоль/л в группе активной терапии, в группе сравнения статистически достоверных изменений этого показателя не выявлено.

Сравнение динамики уровня креатинина и СКФ в группах метформина и коррекции образа жизни статистически значимых изменений не выявлено.

4.5. Динамика показателей углеводного обмена при различных вариантах лечения

При анализе динамики тощаковой гликемии в группе монотерапии метформином было отмечено незначительное, но статистически достоверное снижение уровня глюкозы на 4,9% ($p < 0,05$). На фоне проведенного лечения уровень глюкозы плазмы натощак снизился с $5,4 \pm 0,7$ ммоль/л до $5,2 \pm 0,7$ ммоль/л. В группе контроля статистически достоверных изменений выявлено не было (Таблица 4.4.).

Таблица 4.4. Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах.

Показатель	Метформин (n=80)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$5,4 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,7$	-4,9*#	$5,3 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,6$	-1,3
HbA1c, %	$5,7 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,4$	-3,7#	$5,7 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,4$	-0,9
Инсулин, мкЕд/мл	$19,4 \pm 4,0$	$16,3 \pm 4,9$	-15,6*#	$17,1 \pm 3,8$	$16,8 \pm 3,6$	-1,6
Индекс НОМА, мкЕд/мл	$4,2 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,4$	-22,6*#	$3,5 \pm 1,2$	$3,4 \pm 0,9$	-2,9
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями # - $p < 0,05$ различие между группами						

Снижение среднего уровня гликированного гемоглобина на 3,7% у пациентов, получавших метформин, не достигло уровня статистической

значимости, однако достоверно превосходило динамику данного показателя в группе сравнения ($p<0,05$).

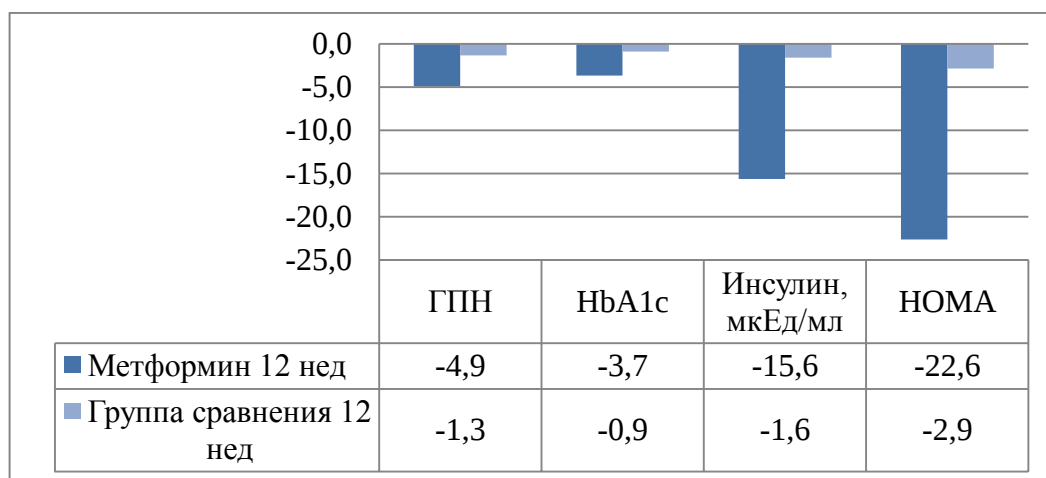


Рисунок 4.3. Динамика показателей углеводного обмена при различных вариантах лечения.

Значимые изменения произошли с показателями инсулинорезистентности в группе активной терапии: через 12 недель отмечено достоверное снижение уровня инсулина в крови на 15,6% и индекса НОМА-IR на 22,6% ($p<0,05$), тогда как в группе коррекции образа жизни снижение этих показателей не достигло уровня статистической достоверности (Рисунок 4.3.).

4.6. Динамика адипокинового статуса при различных вариантах лечения

Достоверные различия обнаружены при анализе динамики адипоцитокинов и медиаторов хронического неиммунного воспаления в группе активной терапии ($p<0,05$). Полученные данные отражены в Таблице 4.6.

Таблица 4.5. Динамика адипокинового статуса при различных вариантах лечения

Показатель	Метформин (n=80)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
Лептин, нг/мл	44,5±20,0	38,1±12,3	-14,4*#	43,6±21,3	41,5±20,1	-4,8*

Адипонектин, мкг/мл	7,0±2,8	7,7±2,7	9,9*#	7,6±3,3	8,0±3,2	4,6
вчСРБ, мг/л	1,90±0,80	1,76±0,75	-7,0*#	1,91±1,09	1,82±1,15	-5,2*
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,9±3,5	10,3±2,8	-6,0#	9,4±3,9	9,1±3,4	-3,1
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

Наблюдается отчетливое положительное влияние метформина на уровни провоспалительных и противовоспалительных адипокинов. Так, уровень лептина через 12 недель терапии метформином достоверно снизился на 14,4%, уровень С-РБ снизился на 7%, а уровень адипонектина, напротив, возрос на 9,9% ($p < 0,05$).

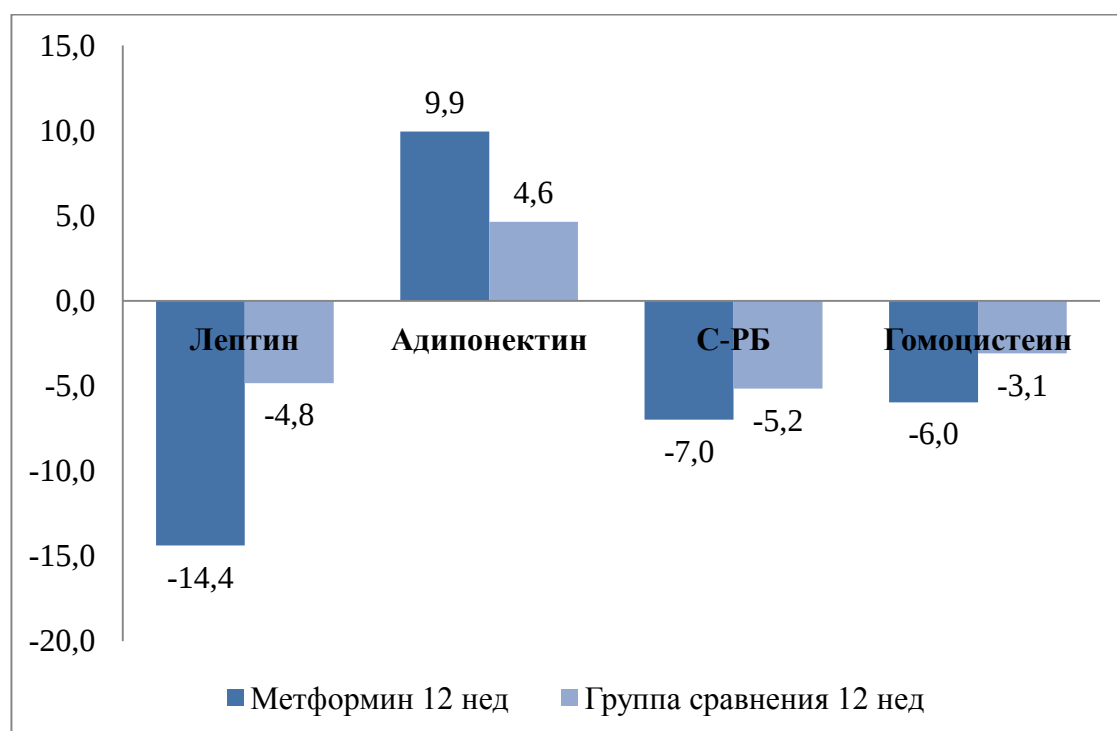


Рисунок 4.4. Влияние сравниваемых режимов терапии на уровень адипоцитокинов крови, %.

В группе сравнения за время наблюдения было получено статистически значимое снижение уровней С-РБ на 5,2% и лептина на 4,8% ($p < 0,05$), подтверждающее важность коррекции образа жизни и питания при борьбе с ожирением.

Таблица 4.6. Динамика показателей АД и эластичности сосудов при различных вариантах лечения.

Показатель	Метформин (n=80)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
САД, мм рт. ст.	134,3±4,1	132,1±4,8	-1,6	132,8±6,6	132,7±3,8	-0,1
ДАД, мм рт. ст.	85,8±4,8	84,2±10,0	-1,9	85,5±3,2	88,5±8,9	3,5
ЧСС, в мин	70,9±7,2	70,8±5,1	-0,2	77,1±11,3	74,0±8,7	-4,1
ТИМ, мм	0,80±0,18	0,79±0,18	-0,3	0,88±0,22	0,89±0,22	1,1
ПЗВД,%	6,2±2,1	6,8±1,6	8,8*#	5,6±1,7	5,7±1,6	0,7
СПВ КФ, м/с	9,3±2,8	9,1±2,8	-2,2#	10,35±3,01	10,5±3,07	1,5
цСАД, мм рт. ст.	133,0±12,0	131,2±10,2	-1,4	134,3±10,9	133,8±9,0	-0,4
цПД, мм рт. ст.	47,4±8,7	46,4±8,7	-2,1	43,0±8,2	42,9±7,0	-0,2
Индекс аугментации	18,7±9,1	16,98,1	-9,4*#	20,1±11,0	20,5±10,3	2,2
Сосудистый возраст, годы	54,9±10,3	51,6±8,6	-6,0*#	54,8±10,8	52,2±9,6	-4,7*
Примечание:						
*- p<0,05 в сравнении с исходными значениями						
#- p<0,05 различие между группами						

За период наблюдения у пациентов обеих групп не отмечено статистически значимых изменений показателей офисного АД и ЧСС.

При анализе изменений параметров сосудистой жесткости обращает на себя внимание достоверный прирост скорости поток-зависимой дилатации плечевой артерии на 8,8%, а также снижение индекса аугментации на 9,4% ($p < 0,05$). В группе контроля данные показатели достоверно не изменились.

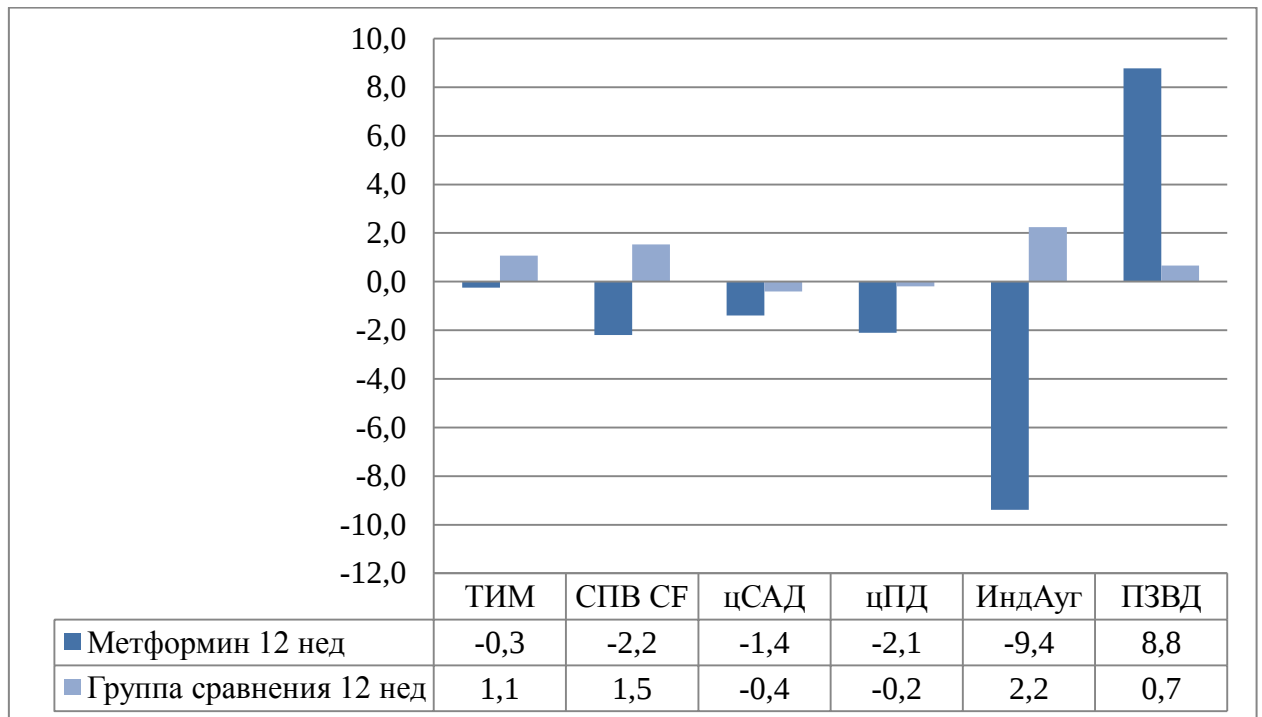


Рисунок 4.5. Динамика показателей эластичности сосудов при различных вариантах лечения, %.

Стоит отметить, что в группе активной терапии также обнаружено небольшое снижение СПВ КФ на 2,2%, которое не достигло уровня статистической достоверности относительно исходного значения, однако достоверно превосходило динамику аналогичного показателя в группе сравнения, где отмечен рост СПВ КФ на 1,5%.

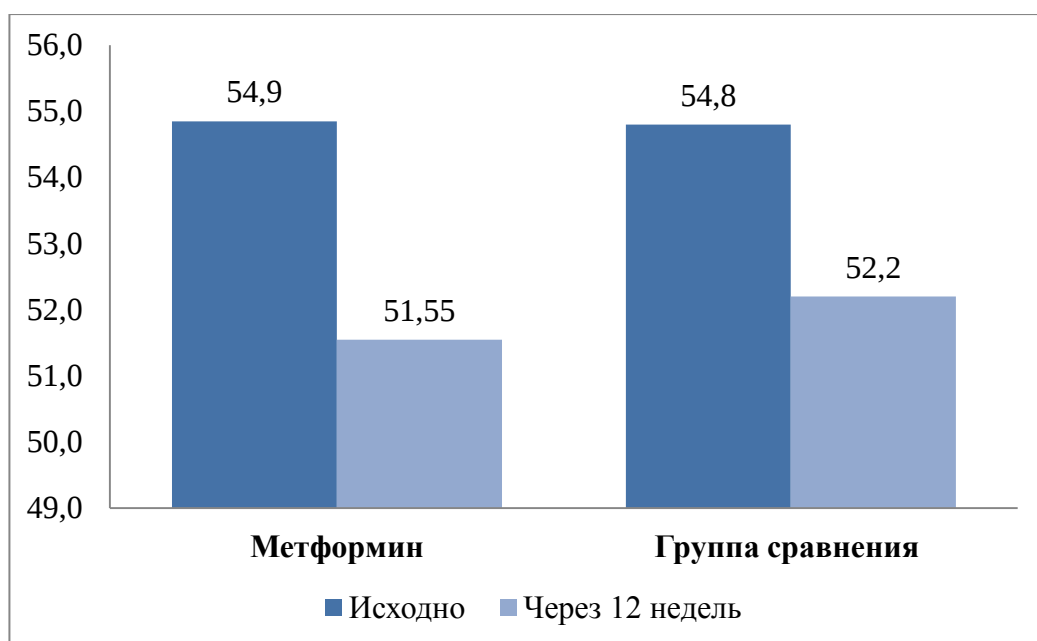


Рисунок 4.6. Динамика значений сосудистого возраста при различных вариантах лечения, годы.

На фоне 12 недель монотерапии метформином у пациентов отмечено достоверное снижение важного прогностического показателя – сосудистого возраста – на 6% от исходного значения ($p < 0,05$). В группе немедикаментозной коррекции МС этот показатель так же снизился на 4,7% ($p < 0,05$).

4.8. Динамика суточного профиля АД и ЦИ при различных вариантах лечения

Анализ данных СМАД выявил достоверные различия в ходе терапии ($p < 0,05$). Наблюдается небольшое, но отчетливое положительное влияние терапии метформином на среднедневные и средненочные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем. Кроме того, отмечено достоверное снижение индексов времени САД и ДАД на 13,5% и 13,6%, соответственно, что говорит об общем снижении нагрузки на органы-мишени, оказываемой повышенным давлением в течение суток (Рисунок 4.7.).

В группе сравнения отмечено незначительное, статистически не значимое, ночное повышение уровня ДАД и индекса времени ДАД.

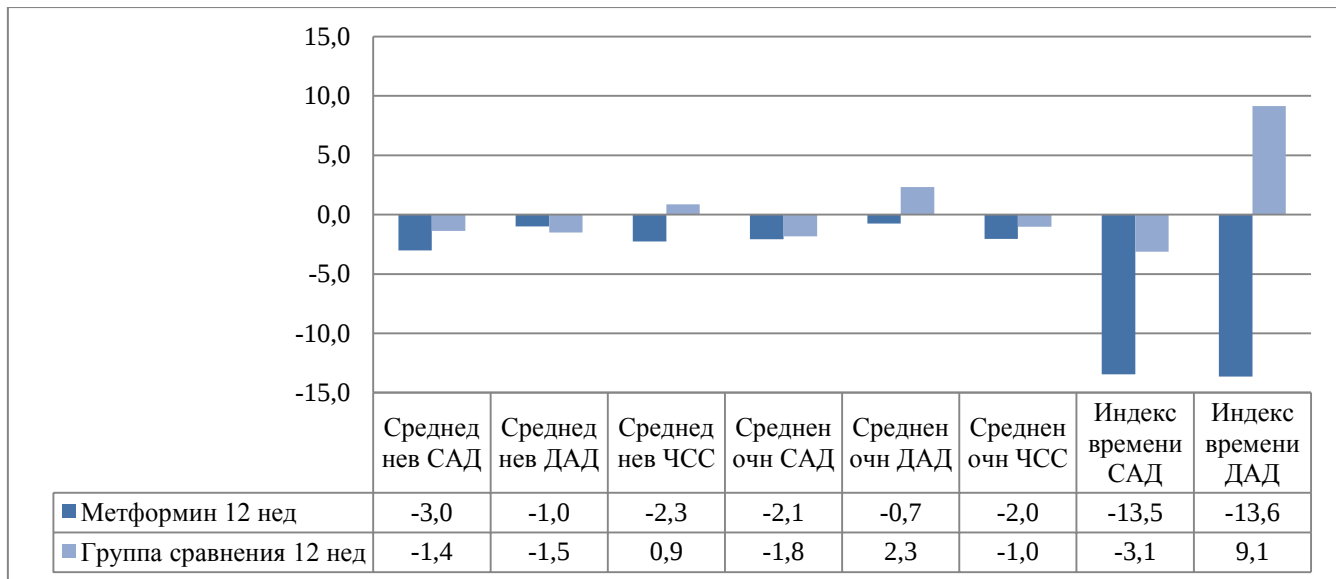


Рисунок 4.7. Влияние сравниваемых режимов терапии на суточные колебания АД.

Достоверных изменений циркадного индекса в обеих исследуемых группах зафиксировано не было.

4.9. Динамика субъективной оценки качества сна при различных вариантах лечения

По окончании исследования нами была проанализирована динамика оценки субъективных характеристик сна пациентами исследуемых групп (Рисунок 4.8.).

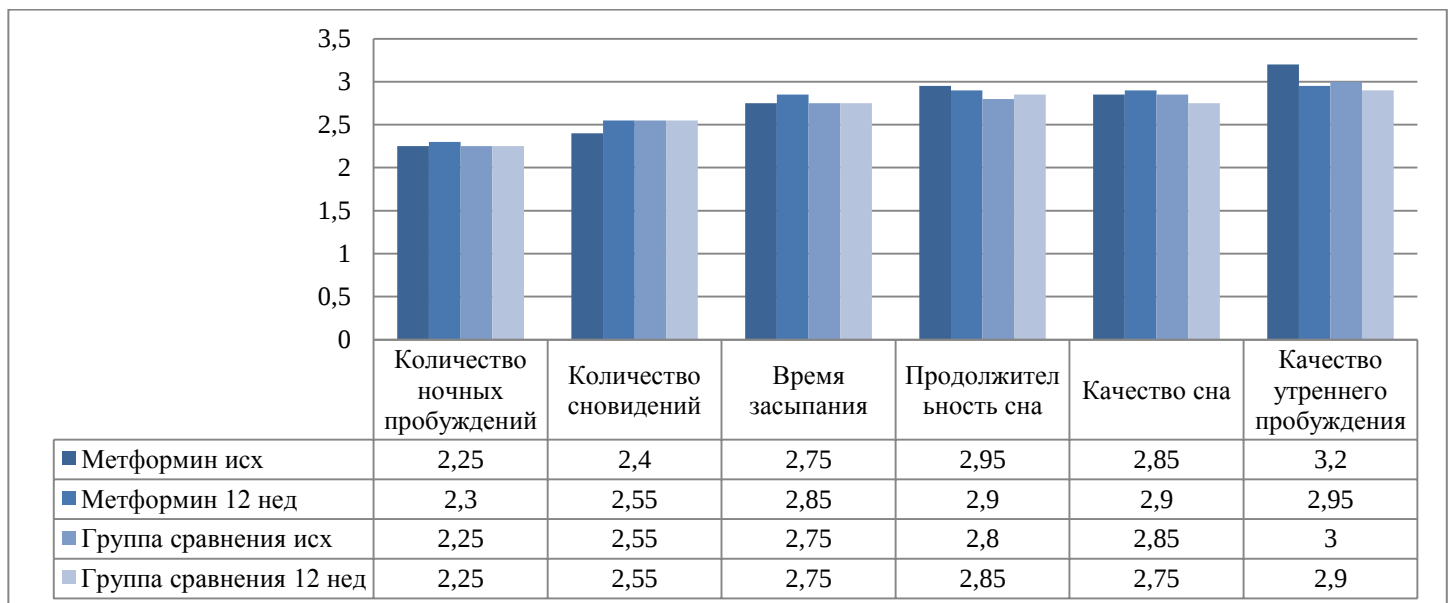


Рисунок 4.8. Влияние сравниваемых режимов терапии на качество сна пациентов с МС, баллы.

Как видно из Рисунка 4.8. достоверных изменений ни с одним из оцениваемых показателей сомнологического статуса в обеих группах не произошло. Общий балл по шкале субъективной оценки качества сна в группе немедикаментозной коррекции МС снизился с $16,2 \pm 2,2$ до $16,1 \pm 2,3$. В группе же терапии метформином отмечен незначительный прирост с $16,4 \pm 2,1$ до $16,5 \pm 2,0$ балла. В целом, полученные результаты говорят об отсутствии влияния сравниваемых режимов терапии на качество сна пациентов с МС.

4.10. Динамика психоэмоциональных показателей, а также показателей качества жизни при различных вариантах лечения

Проводя оценку психоэмоциональных показателей при различных вариантах лечения необходимо помнить, что на субъективную оценку своего состояния пациентом при анкетировании могут повлиять такие факторы, как отношение врача и количество уделенного пациенту времени, сам факт проводимого лечения. На Рисунке 4.8. представлена динамика изменения психо-эмоционального состояния пациентов на фоне сравниваемых режимов терапии.

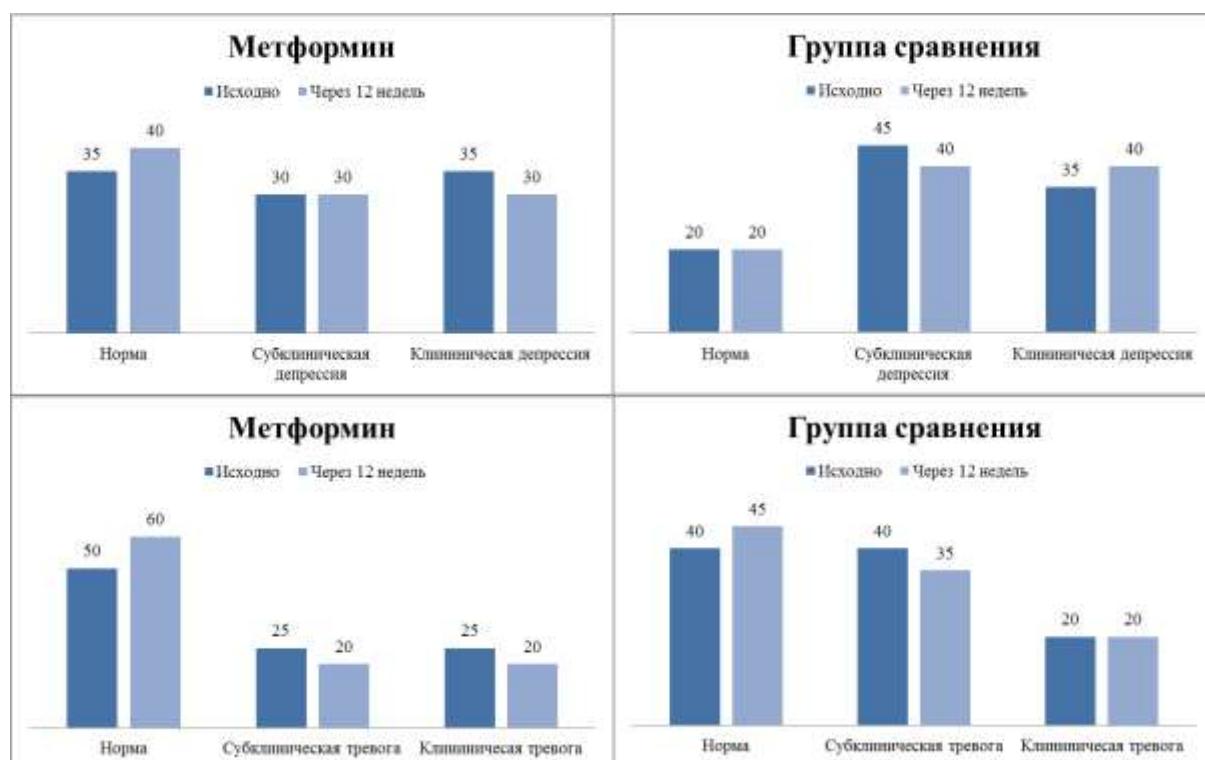


Рисунок 4.8. Сравнительная оценка динамики распространенности тревоги и депрессии согласно опроснику HADS при различных

вариантах лечения, %.

Динамика параметров эмоционального состояния пациентов показала незначительное, однако статистически достоверное, уменьшение клинически значимой тревожности и депрессии по соответствующим шкалам в группе метформина ($p < 0,05$). В группе сравнения доля субклинической тревоги и депрессии снизилась в структуре психоэмоциональных расстройств, но клинически значимая тревожность не уменьшилась, а депрессия даже возросла на 5%.

Анализ опросника SF-36 выявил достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей качества жизни в группе активной терапии по ряду шкал: улучшение физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, улучшение общего состояния здоровья и жизненной активности (Рисунок 4.9.).

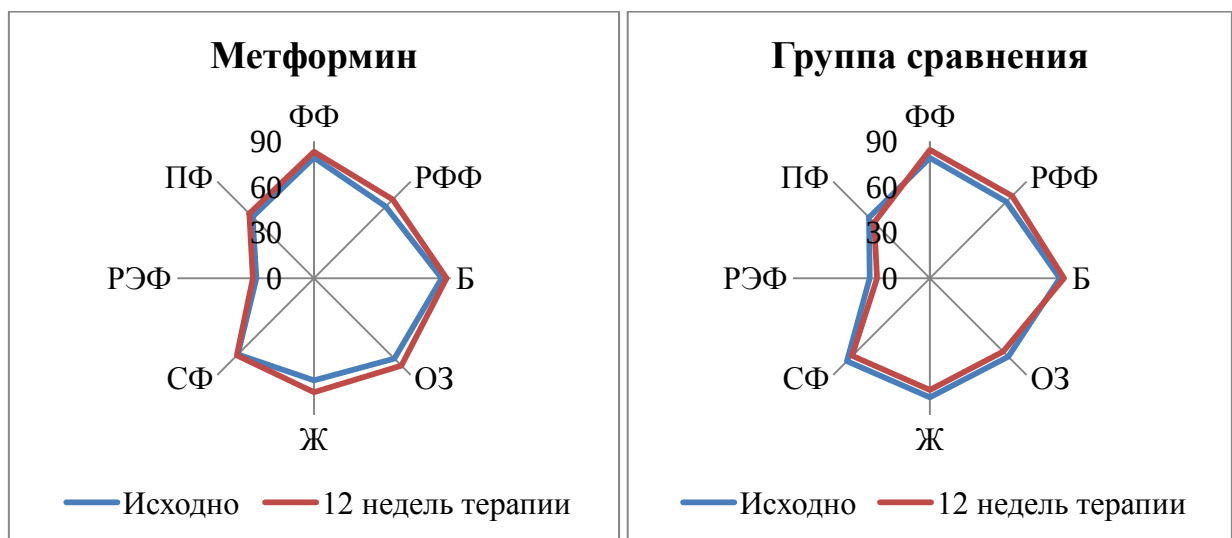


Рисунок 4.9. Влияние сравниваемых режимов терапии на качество жизни пациентов с МС и циркадными нарушениями.

Несмотря на улучшение показателей физического компонента здоровья в группе, получавшей метформин, статистически значимых изменений с показателями психического здоровья не произошло, что связано с сохраняющимися нарушениями сна у данной категории пациентов. В группе сравнения статистически значимого улучшения показателей качества жизни не отмечено.

За весь период наблюдения у пациентов на фоне приема метформина было отмечено 5 случаев развития нежелательных явлений (диспепсия), ни одно из которых не соответствовало категории «серьезные» и не повлекло за собой изменения дозы препарата или его отмены.

4.11. Заключение

1. Анализ влияния метформина на антропометрические показатели выявил незначительное, но достоверное снижение веса и ИМТ, а также содержания висцеральной жировой ткани за 12 недель терапии. В группе контроля динамика этих параметров была статистически недостоверной.

2. При оценке влияния метформина на липидный обмен отмечены благоприятные сдвиги в липидном спектре, что соответствует имеющимся данным о положительных плеiotропных эффектах метформина, в частности его способности потенцировать повышение уровня ЛПВП.

3. Анализ эффективности метформина в коррекции нарушений углеводного обмена при МС в условиях десинхроноза показал его благоприятное воздействие на инсулинорезистентность, как основной механизм возникновения и прогрессирования МС. Кроме того, наблюдалось более выраженное снижение показателя ТГ/ЛПВП в группе метформина по сравнению с группой контроля.

4. Терапия метформином привела к достоверному снижению уровня провоспалительных адипоцитокинов, наряду с повышением противовоспалительных, что свидетельствует о влиянии метформина на еще одно важное звено патогенеза МС – хроническое цитокиновое воспаление.

5. Выявлено достоверное благоприятное воздействие метформина на функцию печени. Показатели активности АЛТ и АСТ в крови пациентов, получавших активную терапию, снизились к 12 неделе терапии. На фоне терапии не зарегистрировано ни одного случая даже кратковременного повышения уровня аминотрансфераз.

6. Через 12 недель лечения у пациентов в группе метформина отмечалось увеличение скорости ПЗВД, а также снижение индекса

аугментации и СПВ на каротидно-феморальном отрезке, что подтверждает благоприятное влияние метформина на эндотелиальную функцию. В группе контроля данные показатели достоверно не изменились.

7. Ни в группе активной терапии метформином, ни в группе сравнения не зарегистрировано динамики по шкале субъективной оценки качества сна, что говорит об отсутствии влияния сравниваемых режимов терапии на сомнологический статус пациентов с циркадными нарушениями, несмотря на улучшение метаболических показателей.

8. Оценка психоэмоционального состояния пациентов зафиксировала уменьшение степени тревожности и депрессии, а также прирост интегрального показателя качества жизни по данным унифицированных опросников в группе монотерапии метформином по сравнению с группой контроля.

9. Серьезных нежелательных явлений при приеме метформина на протяжении всего исследования выявлено не было.

ГЛАВА V. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАТОНИНОМ И МЕТФОРМИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ДЕСИНХРОНОЗОМ

5.1. Общая характеристика исследования.

В исследование были включены 158 пациентов (70 мужчин и 88 женщин; средний возраст $52,3 \pm 5,7$ лет), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 г. был верифицирован диагноз МС, диагностирована АГ 1-2 степени, при этом стабильная монотерапия любым классом антигипертензивных препаратов привела к достижению целевых уровней АД. В этой группе пациентов отмечались расстройства цикла «сон-бодрствование» в анамнезе, хроническая диссомния по критериям МКРС-2 (2005 г.) и зафиксированы нарушения сомнологического статуса по данным анкетирования (суммарный балл менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна).

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие ССЗ, ССО, АКС, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное обследование исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, имеющие хроническую болезнь почек со снижением СКФ менее 45 мл/мин, повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 2 раза, принимавшие глюкокортикоиды менее чем за 3 месяца до включения, а также имеющие другие противопоказания к применению метформина и мелатонина, указанные в аннотации к их применению.

Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров (1200-1800 ккал/сутки, расчет суточной калорийности рациона проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ (1998 г.), для каждого пациента индивидуально, также были даны рекомендации по

расширению объема физической активности (ходьба по 30–45 мин ежедневно) и гигиене сна.

«Методом конвертов» пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от назначенных режимов терапии.

Пациентам из группы 1 (36 мужчин и 42 женщины, средний возраст $52,4 \pm 5,4$ лет) на 12 недель была назначена комбинированная терапия метформинном 1000 мг (Глюкофаж®, Merck Sante, Франция) 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина) с увеличением суточной дозы до 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина) со 2-й недели и до окончания периода наблюдения, и пролонгированным препаратом мелатонина (Циркадин®, SwissCo Services, AG, Швейцария) в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

Пациенты, у которых коррекцию метаболического синдрома в течение 12 недель проводили исключительно путем изменения образа жизни, составили группу сравнения (34 мужчины и 46 женщин, средний возраст $52,3 \pm 6,3$ лет).

5.2. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.

После рандомизации группы оказались сопоставимы по исходным демографическим и антропометрическим характеристикам, все пациенты имели нарушения сна по данным анкетирования и до лечения статистически достоверно не различались ни по одному из сравниваемых параметров ($p < 0,05$). Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 5.1.

Таблица 5.1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	Мелатонин+Метформин (n=78)	Группа сравнения (n=80)
Возраст, годы	$52,4 \pm 5,4$	$52,3 \pm 6,3$

Пол (М/Ж)	36/42	34/46
Рост, см	170,3±8,2	174,6±5,3
Вес, кг	99,6±16,8	99,7±10,1
ИМТ, кг/м ²	34,3±4,9*	32,7±3,0*
ОТ, см	107,3±12,0*	110,3±8,3*
% жировой массы	34,5±5,6*	33,6±3,8*
САД офисное, мм рт. ст.	136,8±7,8*	132,8±6,6
ДАД офисное, мм рт. ст.	85,6±6,7	85,5±3,2
АБОСХС, баллы	16,3±2,0*	16,2±2,2*
Примечание: * - $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы		

Через 12 недель все 158 пациентов успешно завершили исследование, после чего полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

5.3. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения

Динамика антропометрических показателей отражена в Таблице 5.2. Как видно из представленных данных, через 12 недель у пациентов в группе активной терапии масса тела достоверно уменьшилась в среднем на 6,2% ($p < 0,05$). В группе сравнения уменьшение массы тела в среднем составило 1,8%, но было статистически незначимым.

В обеих группах снижение массы тела сопровождалось статистически недостоверным уменьшением ОТ и ОБ.

Таблица 5.2. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения.

Показатель	Мелатонин+Метформин (n=78)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
Вес, кг	99,6±16,8	93,4±12,8	-6,2*#	99,7±10,1	97,9±9,3	-1,8

ИМТ, кг/м2	34,3±4,9	32,1±3,0	-6,3*#	32,7±3,0	32,1±2,9	-1,8
ОТ, см	107,3±12,0	105,3±11,2	-1,9	110,3±8,3	109,3±8,2	-0,9
ОБ, см	108,5±10,3	107,5±9,4	-0,9	107,3±5,4	107,0±4,9	-0,3
ОТ/ОБ	0,99±0,08	0,98±0,08	-1,06#	1,03±0,08	1,02±0,08	-0,58
% жировой массы	34,5±5,6	32,5±4,5	-5,8*#	33,6±3,8	33,3±4,2	-0,9

Примечание:

***- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями**

#- $p < 0,05$ различие между группами

При анализе результатов биоимпедансометрии выявлено достоверное снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 5,8% в группе терапии мелатонином и метформином ($p < 0,05$), в группе нефармакологической коррекции МС уменьшение этого показателя было незначительным и не достигло уровня статистической значимости (Рисунок 5.1.).

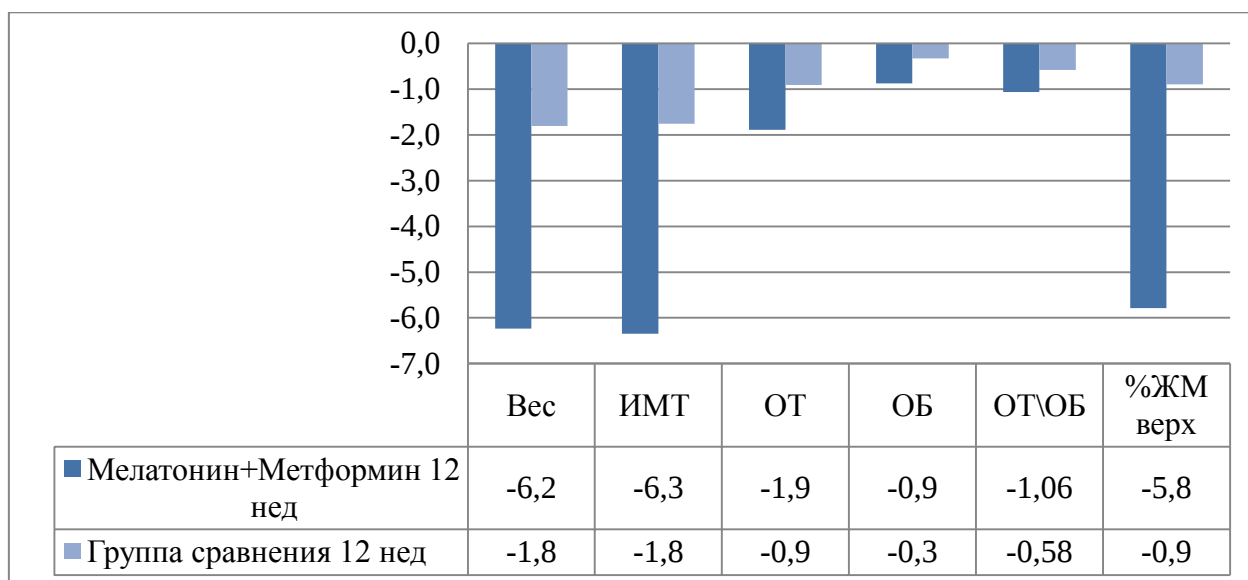


Рисунок 5.1. Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения, %.

Анализ пищевых дневников через 12 недель терапии выявил благоприятные изменения в пищевом поведении пациентов обеих групп:

снижение калорийности суточного рациона и размера порций, увеличение количества приемов пищи, добавление перекусов, перераспределение суточного рациона.

Несмотря на то, что рекомендаций по питанию на протяжении всего периода исследования старались придерживаться пациенты обеих исследуемых групп, пациенты из группы активной терапии отмечали, что назначенная терапия способствовала более тщательному следованию диетическим рекомендациям, помогала в борьбе с синдромом «ночного переедания».

5.4. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

Через 12 недель терапии были отмечены позитивные сдвиги в метаболическом профиле исследуемых групп пациентов, которые отражены в Таблице 5.3.

Таблица 5.3. Динамика биохимических показателей крови у исследуемых групп пациентов.

Показатель	Мелатонин+Метформин (n=78)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
ОХ, ммоль/л	5,4±1,3	5,1±0,9	-5,2*#	5,3±0,8	5,3±0,8	-0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,4±0,3	17,4*#	0,9±0,3	1,0±0,2	2,2
ТГ, ммоль/л	1,7±0,7	1,4±0,4	-15,2*#	2,32±1,0	2,29±0,97	-1,4
ТГ\ЛПВП	1,5±1,0	1,0±0,4	-32,2*#	2,7±1,4	2,5±1,2	-6,8*
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,1	3,0±0,9	-11,2*#	3,3±0,8	3,4±0,7	2,7
АлАТ, Е/л	33,2±15,5	29,3±11,0	-11,8*#	31,7±13,5	31,4±13,5	-1,0
АсАТ, Е/л	25,7±8,7	24,1±7,8	-6,6*#	25,5±7,0	25,2±5,7	-1,2
Мочевая	343,0±67,2	332,7±55,3	-3,0#	357,7±63,2	356,5±48,6	-0,3

кислота, ммоль/л						
Креатинин, мкмоль/л	87,4±14,0	84,3±11,4	-3,5#	85,2±11,9	84,4±12,4	-0,9
СКФ по СКD- ЕРІ, мл/мин/1,73м²	78,0±14,5	80,9±13,9	3,8#	90,4±11,2	91,0±11,5	0,7
Примечание: *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями #- p<0,05 различие между группами						

Были отмечены достоверные положительные изменения в липидном спектре пациентов, получавших комбинацию мелатонина с метформин (Рисунок 5.2.). Обращает на себя внимание значимое снижение уровня атерогенных фракций липидного профиля в данной группе (ТГ на 15,2%, ЛПНП на 11,2%), а также снижение концентрации общего холестерина на 5,2% (p<0,05). Уровень ЛПВП увеличился на 17,4% в группе активной терапии (p<0,05).

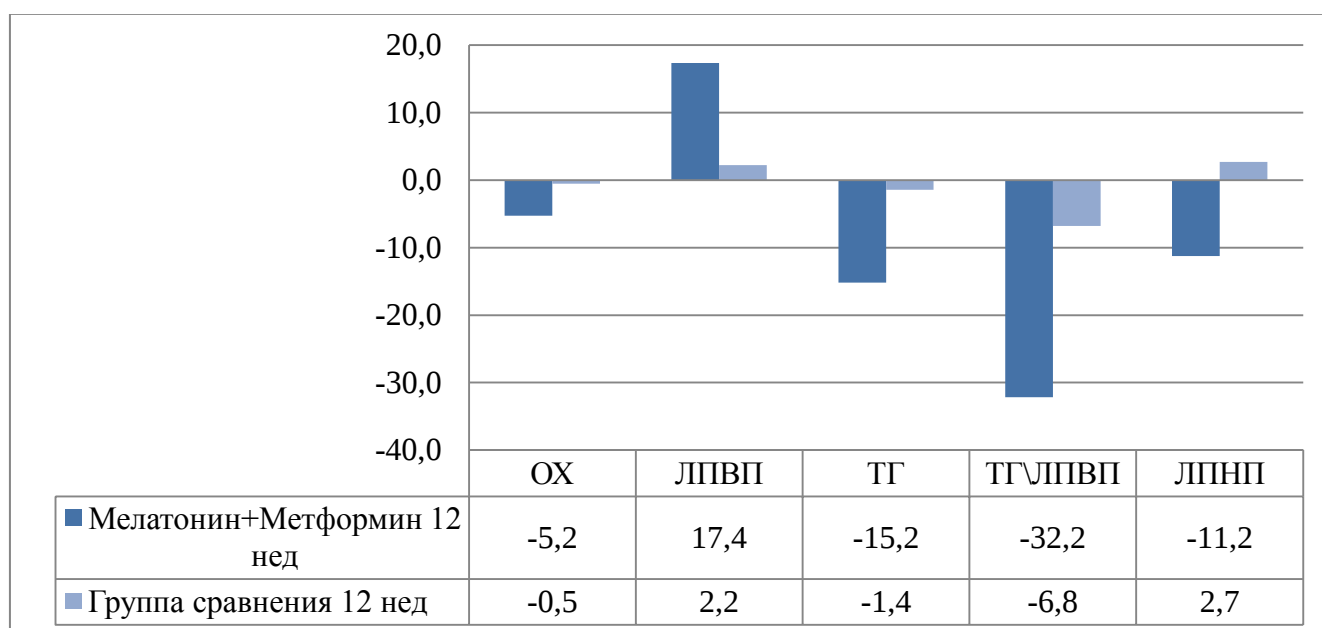


Рисунок 5.2. Динамика показателей липидного спектра при различных вариантах лечения, %.

Показательна динамика маркера инсулинорезистентности – соотношения ТГ/ЛПВП, который достоверно снизился в группе активной терапии на 32,2% ($p<0,05$), что говорит об эффективности комбинации мелатонина с метформином в борьбе с ведущим звеном патогенеза МС.

На протяжении всего периода наблюдения в группе активной терапии не зарегистрировано повышения активности печеночных трансаминаз. Более того, уровень АЛТ в сыворотке пациентов данной группы достоверно снизился на 11,8%, а АСТ на 6,6% к 12 неделе терапии ($p<0,05$), что свидетельствует об улучшении функционального состояния печени у пациентов с МС на фоне проводимого лечения. Снижение уровня креатинина на 3% и соответствующий ему рост СКФ говорит об улучшении функции почек на фоне терапии.

В группе сравнения статистически значимых изменений активности печеночных ферментов, уровня мочевой кислоты, креатинина и СКФ не зарегистрировано.

5.5. Динамика показателей углеводного обмена при различных вариантах лечения

В группе, получающей комбинированную терапию мелатонином и метформином, снижение уровня тощакowej гликемии и уровня гликированного гемоглобина было более выраженным и составило 7% и 8,5%, соответственно ($p<0,05$). Снижение показателей гомеостаза глюкозы у пациентов, придерживавшихся рекомендаций по коррекции образа жизни, было незначительным и составило 1,3% для тощакowej гликемии и 0,9% для HbA1c.

Таблица 5.4. Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах.

Показатель	Мелатонин+Метформин (n=78)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12	Δ %	Исходно	12	Δ %

		неделя			неделя	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,9±0,8	5,5±0,8	-7,0*#	5,3±0,6	5,2±0,6	-1,3
НbA1с, %	5,8±0,4	5,3±0,5	-8,5*#	5,7±0,4	5,6±0,4	-0,9
Инсулин, мкЕд/мл	20,2±5,5	15,8±6,0	-21,6*#	17,1±3,8	16,8±3,6	-1,6
Индекс НОМА, мкЕд/мл	4,8±1,9	3,4±1,7	-29,3*#	3,5±1,2	3,4±0,9	-2,9
Примечание: *- $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p<0,05$ различие между группами						

Расчетный индекс НОМА-IR выявил присутствие резистентности к инсулину у пациентов всех групп до начала терапии. На момент завершения исследования в группе комбинированной терапии этот параметр достоверно снизился на 29,3% ($p<0,05$), в отличие от контрольной группы, где было выявлено недостоверное снижение индекса НОМА-IR на 1,6%. Его нормальные значения регистрировались в конце исследования у 10% пациентов группы 2 и 20% пациентов группы 1 (Рисунок 5.3.).

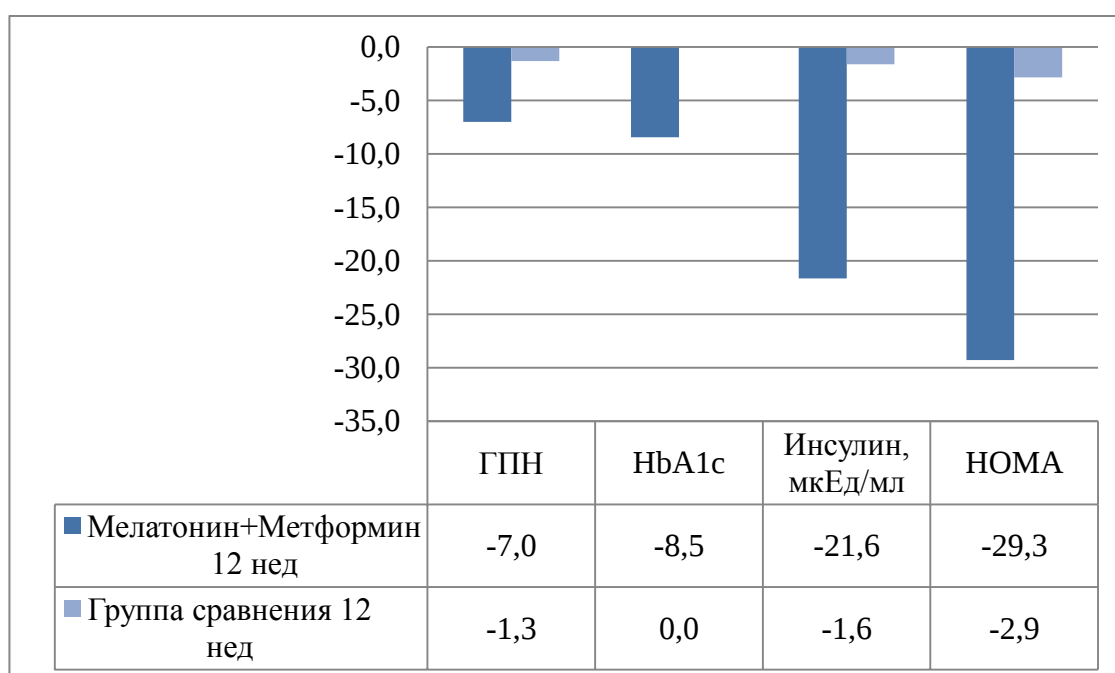


Рисунок 5.3. Динамика показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности при различных вариантах лечения, %.

Уровень базальной инсулинемии также достоверно снизился на 21,6% на фоне лечения комбинацией мелатонина пролонгированного высвобождения и метформина, достигнув нормальных значений у 25% пациентов с исходной гиперинсулинемией.

5.6. Динамика адипокинового статуса при различных вариантах лечения

Оценка изменений, произошедших за время лечения с маркерами ожирения (Таблица 5.5.), обнаружила статистически значимое снижение уровней лептина и вчСРБ в группе активной терапии. Уровень лептина снизился на 16,8%, а уровень вчСРБ на 25,7% ($p < 0,05$).

Таблица 5.5. Динамика адипокинового статуса при различных вариантах лечения

Показатель	Мелатонин+Метформин (n=78)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
Лептин, нг/мл	51,3 $\pm$ 19,0	42,7 $\pm$ 15,8	-16,8*#	43,6 $\pm$ 21,3	41,5 $\pm$ 20,1	-4,8
Адипонектин, мкг/мл	8,0 $\pm$ 4,3	8,9 $\pm$ 4,0	10,8*#	7,6 $\pm$ 3,3	8,0 $\pm$ 3,2	4,6
вчСРБ, мг/л	2,10 $\pm$ 1,25	1,56 $\pm$ 0,97	-25,7*#	1,91 $\pm$ 1,09	1,82 $\pm$ 1,15	-5,2
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,2 $\pm$ 3,3	10,7 $\pm$ 3,3	-12,7*#	9,4 $\pm$ 3,9	9,1 $\pm$ 3,4	-3,1
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями # - $p < 0,05$ различие между группами						

К тому же, как видно из Рисунка 5.4., в группе комбинированной терапии было отмечено достоверное повышение адипонектина на 10,8%

($p<0,05$), в то время, как в группе сравнения обнаруженные изменения не достигли уровня статистической значимости.

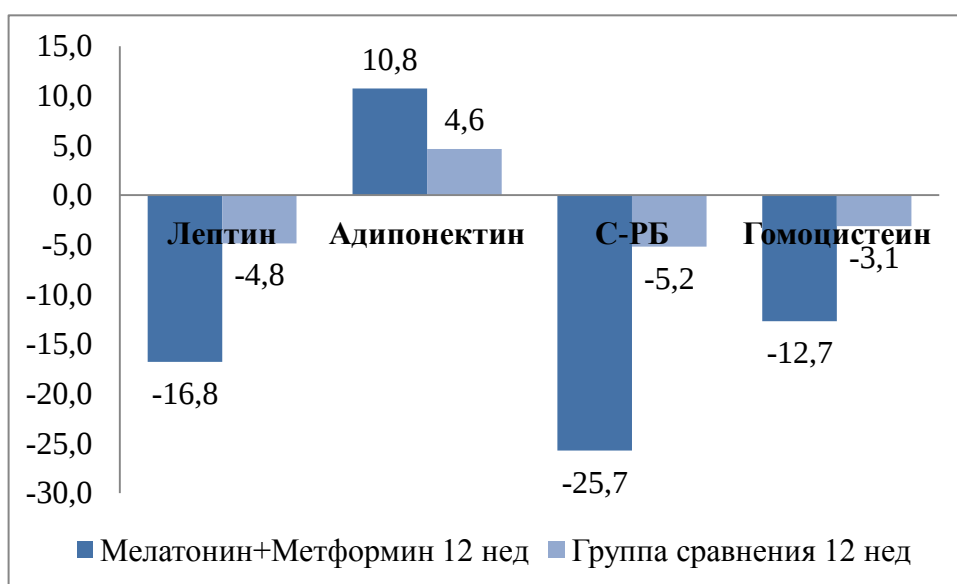


Рисунок 5.4. Влияние сравниваемых режимов терапии на уровень адипоцитокинов крови, %.

5.6. Динамика показателей АД и эластичности сосудов при различных вариантах лечения

Анализ изменений гемодинамических параметров выявил незначительное снижение уровней офисного САД на 3,5% и ДАД на 3,4% в группе комбинированной терапии МС ($p<0,05$), динамика данных параметров в группе сравнения была недостоверной (Таблица 5.6.).

Таблица 5.6. Динамика показателей артериального давления и жесткости сосудистой стенки при различных вариантах лечения.

Показатель	Мелатонин+Метформин (n=78)			Группа сравнения (n=80)		
	Исходно	12 недель	Δ %	Исходно	12 недель	Δ %
САД, мм рт ст	136,8±7,8	131,9±8,2	-3,5#	132,8±6,6	132,7±3,8	-0,1
ДАД, мм рт ст	85,6±6,7	82,7±5,2	-3,4	85,5±3,2	88,5±8,9	3,5
ЧСС, в мин	72,8±8,8	70,6±5,3	-3,0	77,1±11,3	74,0±8,7	-4,1

ТИМ,мм	0,81±0,15	0,80±0,14	-0,6	0,88±0,22	0,89±0,22	1,1
ПЗВД,%	6,0±1,7	6,6±1,2	9,4*#	5,6±1,7	5,7±1,6	0,7
СПВ КФ, м/с	9,1±2,2	8,2±1,9	-10,3*#	10,35±3,01	10,5±3,07	1,5
цСАД, мм рт.ст.	131,8±8,8	123,6±7,3	-6,3#	134,3±10,9	133,8±9,0	-0,4
цПД, мм рт.ст.	43,2±6,4	38,3±5,9	-11,3*#	43,0±8,2	41,3±6,0	-4,1
Индекс аугментации	20,6±9,8	17,1±5,1	-17,0*#	20,1±11,0	20,5±10,3	2,2
Сосудистый возраст, годы	51,7±5,1	47,7±6,3	-7,7*#	54,8±10,8	52,2±9,6	-4,7
Примечание: *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями #- p<0,05 различие между группами						

Среди показателей эластичности сосудов статистически значимые изменения произошли со скоростью ПЗВД в группе активной терапии, где к моменту завершения исследования она возросла на 9,4% (p<0,05).

На Рисунке 5.5. отражена динамика изменений жесткости сосудов при различных вариантах лечения. Терапия комбинацией мелатонина с метформином способствовала улучшению эластичности резистивных сосудов, что проявилось снижением СПВ КФ на 10,3% (p<0.05). В группе сравнения достоверных изменений выявлено не было. Показатели эластичности амортизирующих сосудов также улучшились, что выразилось снижением индекса аугментации на 17% (p<0.05).

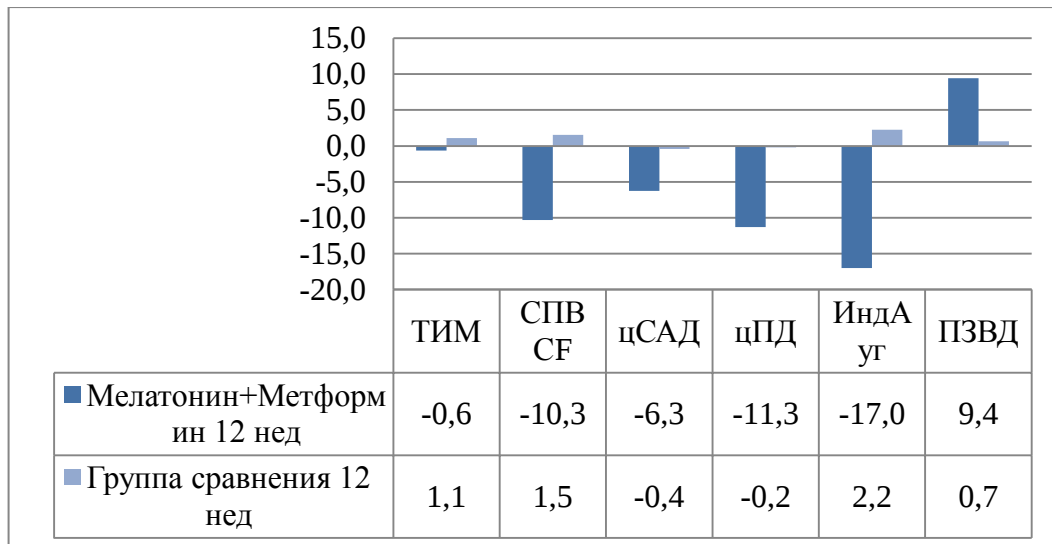


Рисунок 5.5. Динамика показателей эндотелиальной функции и жесткости сосудов при различных вариантах лечения.

Исходно в обеих исследуемых группах пациентов сосудистый возраст превосходил календарный. Через 12 недель терапии у пациентов отмечалось снижение показателя сосудистого возраста (Рисунок 5.6.).

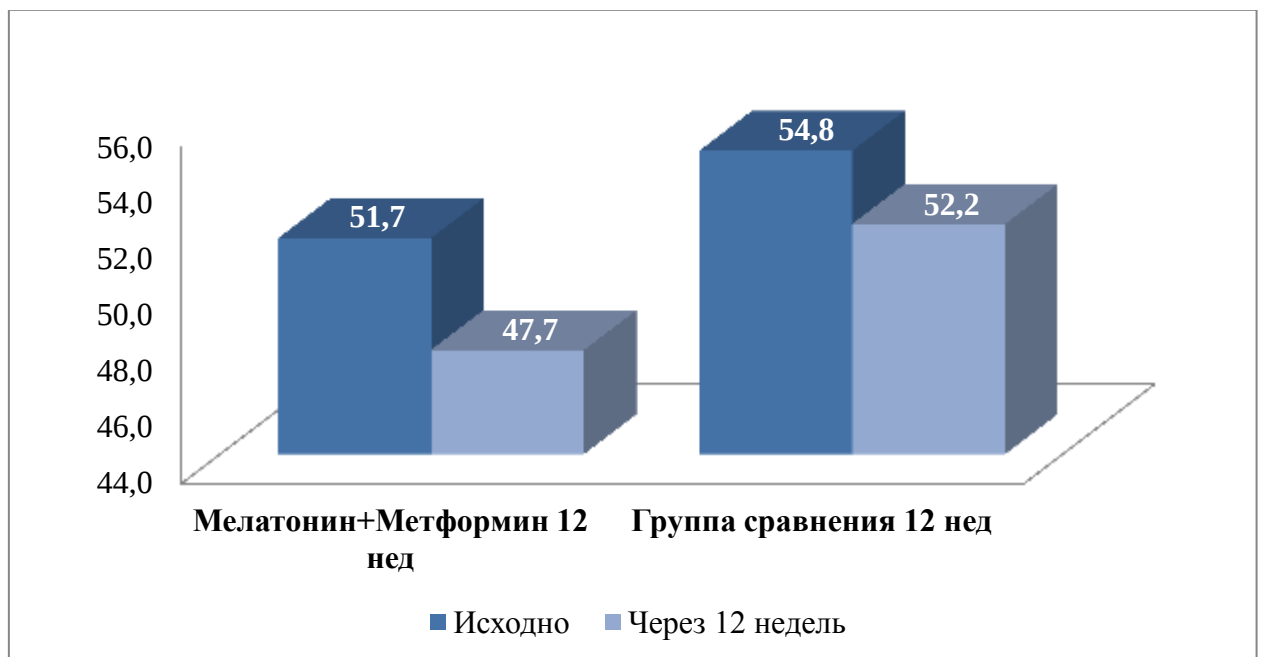


Рисунок 5.6. Динамика значения сосудистого возраста при различных вариантах лечения.

В группе активной терапии снижение этого параметра было максимально выраженным и составило 7,7%, достигнув уровня

статистической значимости ($p < 0,05$). Снижение сосудистого возраста в контрольной группе составило 4,7% ($p < 0,05$).

5.7. Динамика суточного профиля АД и ЦИ при различных вариантах лечения

Анализ данных СМАД (Рисунок 5.7.) выявил достоверные различия в ходе терапии ($p < 0,05$).

Наблюдается отчетливое положительное влияние комбинированной терапии мелатонином и метформинном на среднедневные и средненочные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем на фоне получаемой гипотензивной терапии. Так, среднедневные показатели САД и ДАД снизились на 6,1% и 4%, соответственно, а средненочные – на 7,6% и 4%, соответственно, а средненочные – на 7,6% и 6,1%, соответственно ($p < 0,05$).

Индексы времени САД и ДАД, показатели «нагрузки давлением», которые более точно характеризуют влияние повышенного АД на органы-мишени, также достоверно снизились в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$). Дневные индексы времени САД и ДАД снизились на 27% и 35,5%, ночные – на 34,4% и 31,4%, а суточные – на 30,6% и 35,5%, соответственно.

В группе сравнения отмечено незначительное, статистически не значимое, ночное повышение уровня ДАД и индекса времени ДАД (суточного и ночного).

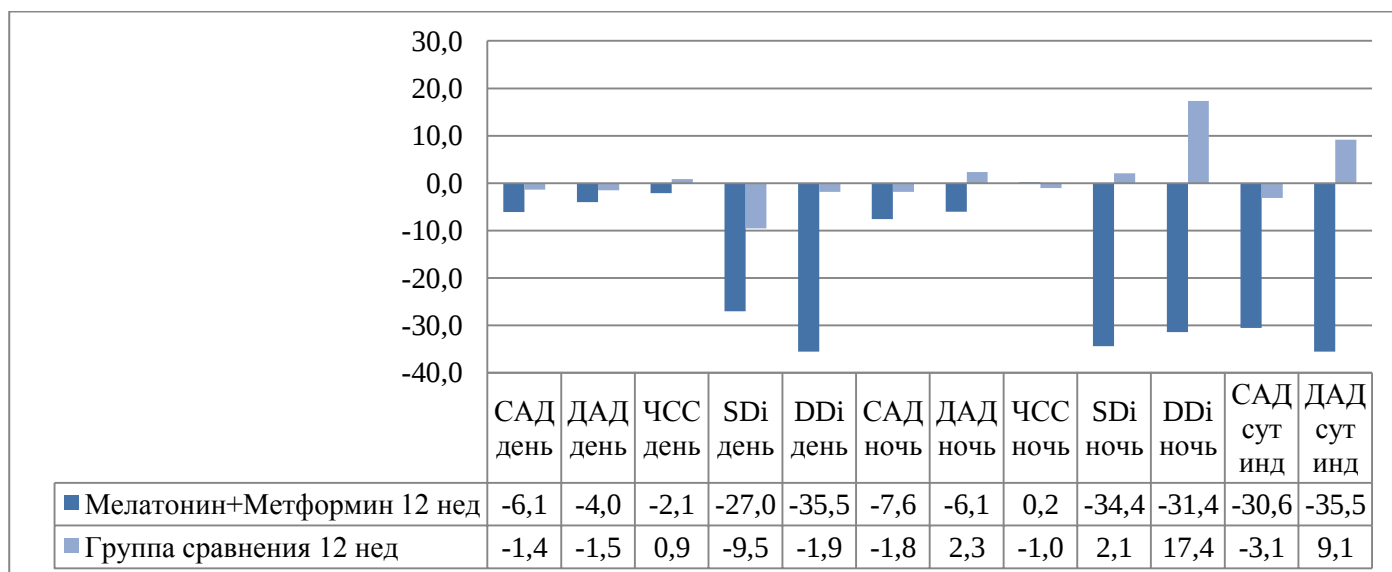


Рисунок 5.7. Влияние сравниваемых режимов терапии на суточный профиль АД, %.

При оценке динамики суточного профиля АД на фоне проведенного лечения обратили на себя внимание изменения, произошедшие с таким показателем, как степень ночного снижения АД, являющимся важным предиктором кардиоваскулярного риска. Исходно пациенты обеих исследуемых групп имели патологические изменения циркадного ритма в виде неадекватного снижения САД и ДАД в ночные часы, что проявлялось преобладанием «нон-дипперов» в общей структуре пациентов, за счет снижения количества «дипперов».

На фоне 12-недельной комплексной терапии МС с добавлением мелатонина отмечен статистически значимый прирост числа «дипперов» с 15,8% до 57,9% в общей структуре группы ($p < 0,05$). Количество «нон-дипперов», напротив, снизилось с 57,9% до 31,5%, как и число «найт-пикеров» - с 23,7% до 5,3% ($p < 0,05$).

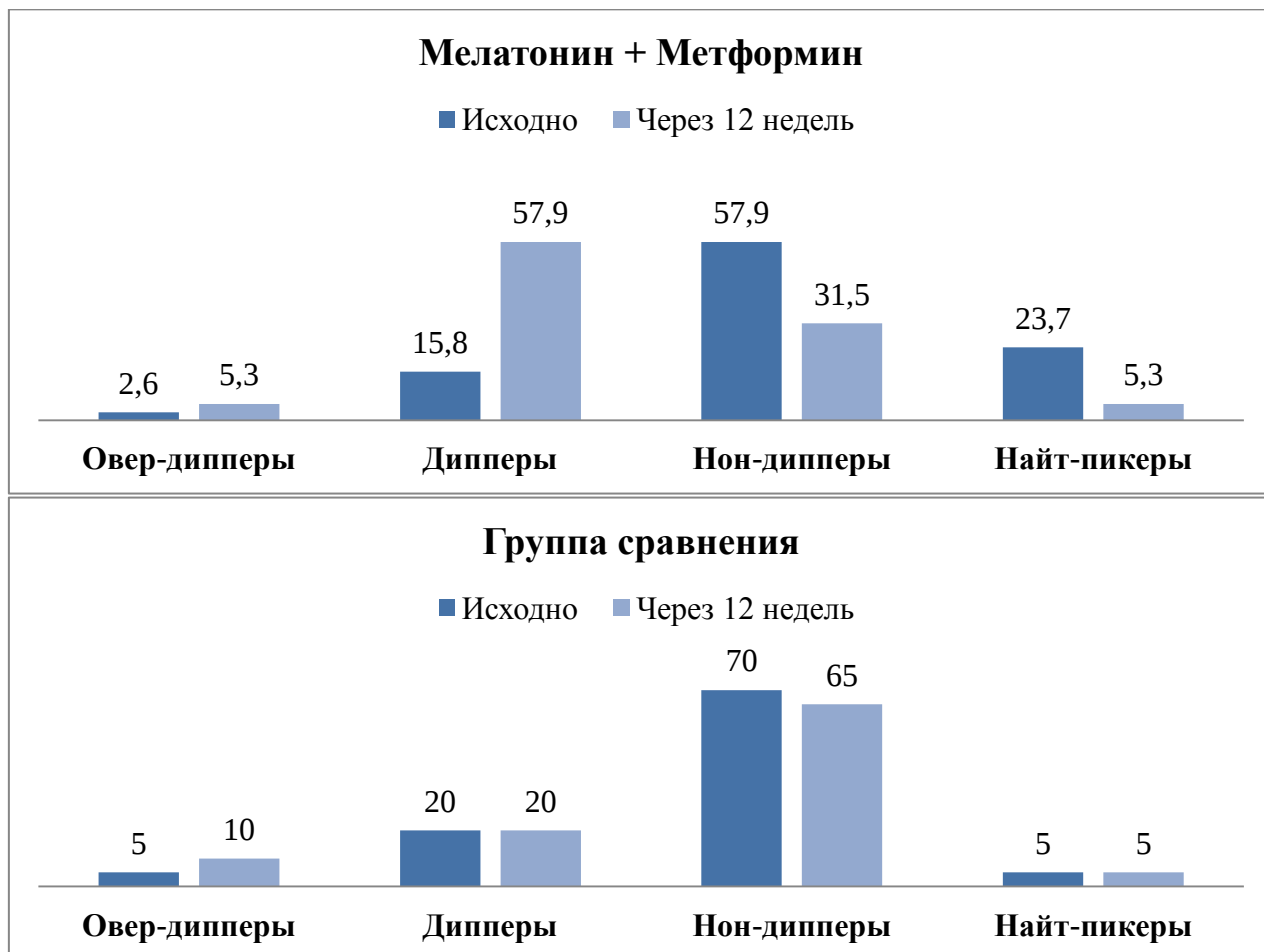


Рисунок 5.8. Влияние сравниваемых режимов терапии на степень ночного снижения АД, %.

В группе коррекции образа жизни статистически достоверных изменений в структуре ночного снижения АД не произошло.

Достоверные изменения обнаружены при анализе динамики циркадного индекса в исследуемых группах пациентов (Рисунок 5.9.).

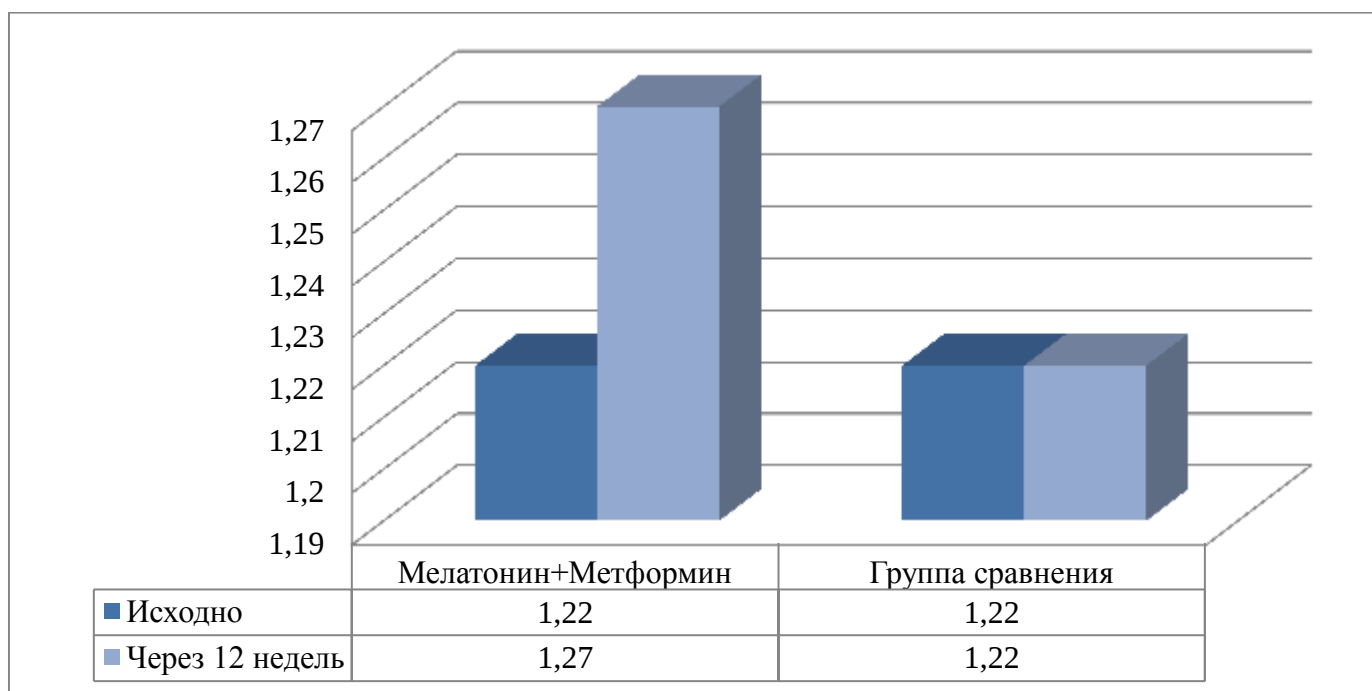


Рисунок 5.9. Влияние сравниваемых режимов терапии на циркадный индекс.

В группе, получавшей комбинированную терапию мелатонином и метформинном, отмечено достоверное повышение значения ЦИ с $1,22 \pm 0,13$ до $1,27 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу положительного влияния данного режима терапии на циркадные ритмы пациентов с МС и нарушениями сна.

5.8. Динамика субъективной оценки качества сна при различных вариантах лечения

На этапе скрининга у всех включенных в исследование пациентов, помимо анамнестических данных, свидетельствующих о наличии десинхроноза, были выявлены нарушения сна по результатам оценки субъективных характеристик сна.

Через 12 недель терапии у группы пациентов, получавших мелатонин в дополнение к стандартному лечению МС, достоверно улучшились субъективные характеристики сна: сократилась длительность засыпания, уменьшилось количество ночных пробуждений, что привело к статистически значимому увеличению суммарной балльной оценки с $16,3 \pm 2,0$ до $21,1 \pm 2,6$ балла, причем этот показатель достиг нормальных значений у 73,6% пациентов ($p < 0,05$).

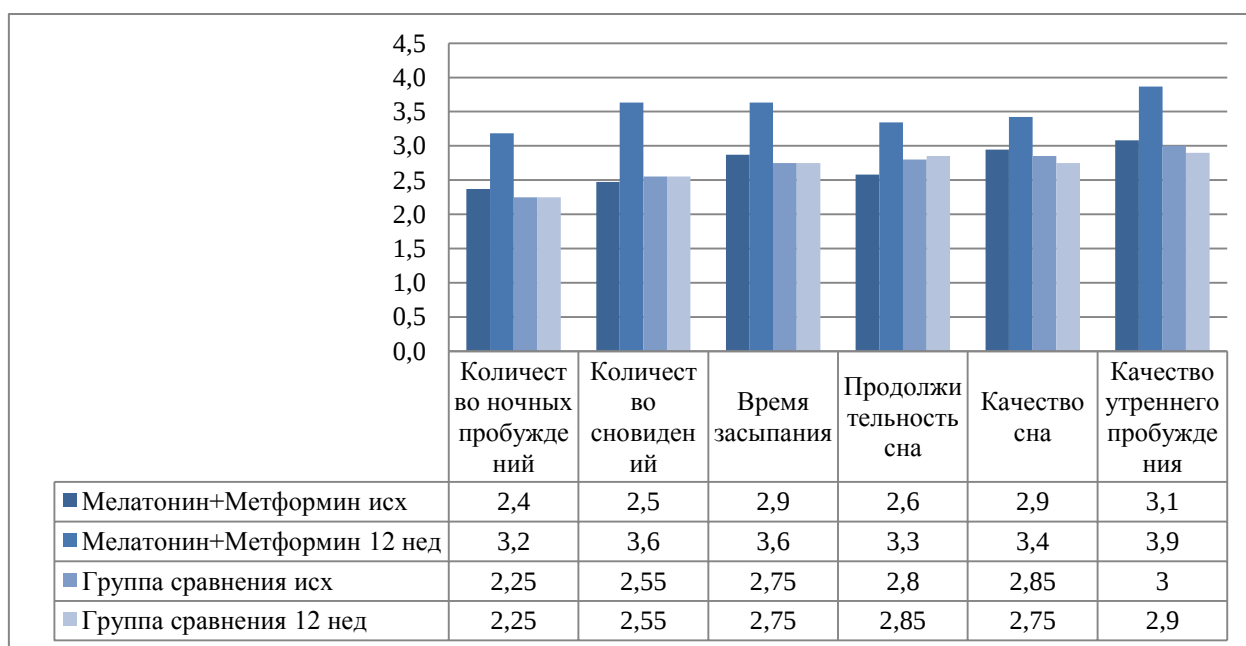


Рисунок 5.10. Балльная оценка субъективных характеристик сна исходно и через 12 недель при различных вариантах лечения

В группе сравнения статистически значимого улучшения качества сна не отмечено (Рисунок 5.10.).

5.9. Динамика психоэмоциональных показателей, а также показателей качества жизни при различных вариантах лечения

Динамика параметров эмоционального состояния пациентов показала статистически достоверное уменьшение клинически значимой тревоги на 5% и депрессии на 8% по соответствующим шкалам опросника HADS в группе активной терапии ($p < 0,05$).

В группе сравнения, несмотря на небольшое уменьшение в структуре психоэмоциональных расстройств доли субклинических тревоги и

депрессии, клинически значимая тревожность не уменьшилась, а депрессия даже возросла на 5%.

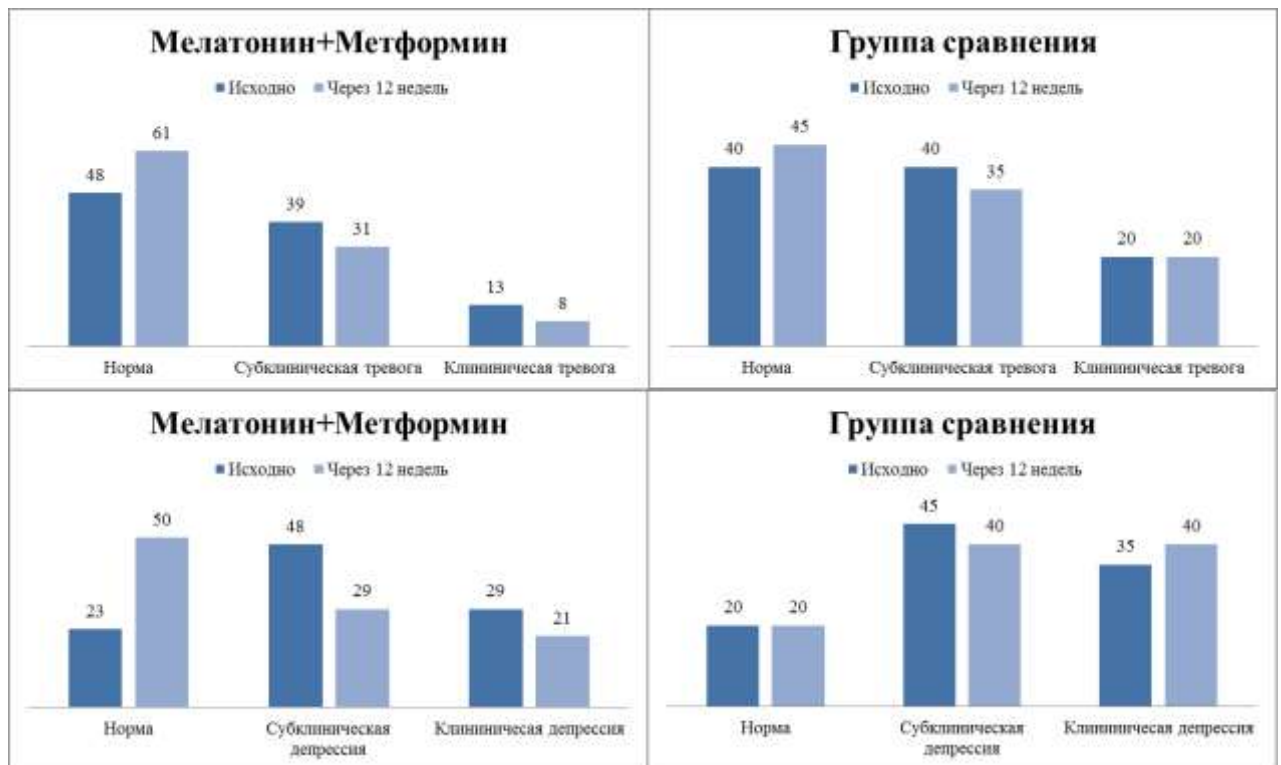


Рисунок 5.11. Сравнительная оценка распространенности тревоги и депрессии согласно опроснику HADS при различных вариантах лечения.

Анализ опросника SF-36 выявил достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей качества жизни в группе комбинированной терапии как по шкалам физического, так и психического здоровья, улучшение общего состояния здоровья и жизненной активности (Рисунок 5.12.).

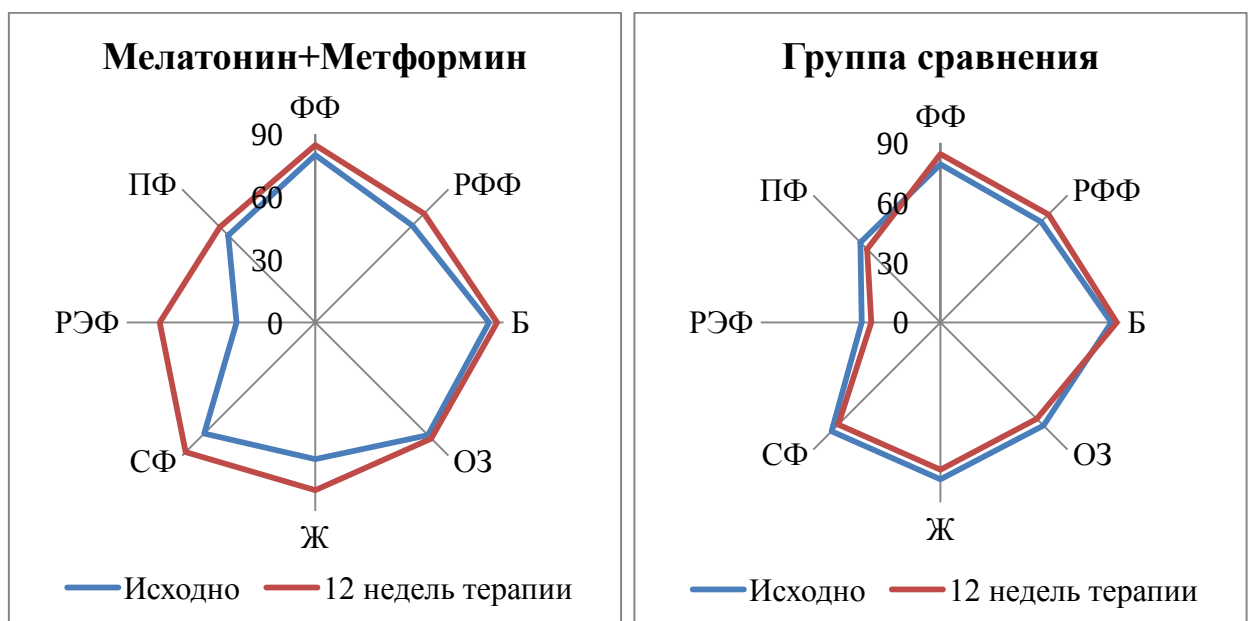


Рисунок 5.12. Результаты тестирования пациентов с МС и здоровых лиц по опроснику SF-36 при различных вариантах лечения.

Из клинически значимых нежелательных явлений при приеме мелатонина пролонгированного высвобождения отмечено 2 случая кратковременной головной боли, при приеме метформина – преходящие диспептические явления со стороны ЖКТ (3 случая). Не было отмечено ухудшения побочных эффектов метформина при добавлении к терапии мелатонина. Частота нежелательных явлений не увеличивалась с продолжительностью терапии, и их нельзя было отнести к категории «серьезные».

5.10. Заключение

1. Была доказана эффективность, переносимость и безопасность комбинированной терапии мелатонином и метформином.

2. Добавление препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии (немедикаментозные методы, прием метформина) привело к эффективному снижению массы тела и содержания висцеральной жировой ткани, положительной динамике метаболических и гемодинамических параметров у пациентов с МС.

3. Комбинированная терапия мелатонином и метформином оказалась эффективной в коррекции инсулинорезистентности, как ведущим патогенетическим фактором развития МС.

4. Использование мелатонина в терапии пациентов с МС и клиническими проявлениями десинхроноза привело к улучшению качества сна и нормализации ритма «сон-бодрствование», что дает преимущества в лечении данной категории пациентов.

5. Применение препаратов мелатонина в комплексном лечении больных МС приводит к более выраженному снижению сосудистого возраста, что в целом свидетельствует об общем уменьшении сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов.

6. При оценке влияния на липидный спектр к концу периода наблюдения отмечено незначительное, однако достоверное, снижение уровня ОХС и ЛПНП крови. Кроме того, выявлено достоверное повышение ЛПВП. Изменения данных показателей связаны с рядом факторов: нормализацией углеводного обмена, снижением массы тела, уменьшением ОТ, а также с тем, что мелатонин и метформин обладают антиатерогенным плеiotропным эффектом.

7. При оценке влияния различных режимов терапии на углеводный обмен показано статистически значимое снижение индекса НОМА и базальной инсулинемии в группе, получающей комбинированную терапию мелатонином и метформином, по сравнению с группой контроля. Данный факт свидетельствует о патогенетической обоснованности комбинированной терапии в плане влияния на основной механизм возникновения и прогрессирования МС.

8. Пациенты, получающие в составе комбинированной терапии МС мелатонин, отметили его положительное влияние на пищевое поведение и, как следствие, более тщательное следование диетическим рекомендациям, снизилась частота эпизодов компульсивного переизбытка в ночное время.

9. Коррекция неблагоприятных факторов образа жизни и патогенетическая терапия обменных нарушений способствовали улучшению показателей эндотелиальной функции в большей степени в группе комбинированной терапии мелатонином и метформином, кроме того, терапия данной комбинацией препаратов способствовала улучшению эластичности сосудов, что проявилось достоверным снижением СПВ и индекса аугментации.

10. В обеих группах к концу лечения выявлено улучшение психоэмоционального состояния, снижение тревожности и депрессии, улучшение как физического, так и психического показателей качества жизни.

11. Благодаря своему положительному влиянию на массу тела, артериальное давление, липидный спектр, показатели углеводного обмена, и

с учетом профиля фармакологической безопасности, мелатонин обладает большим потенциалом применения в клинической практике в качестве дополнительного компонента в терапии больных МС.

ГЛАВА VI. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НАРУШЕНИЯМИ СНА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛА С ИНДАПАМИДОМ И ЭНАЛАПРИЛА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ

6.1. Общая характеристика проведенного исследования

Целью исследования было сравнение гипотензивной эффективности и влияния на суточный профиль АД и ритм «сон-бодрствование» фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом и эналаприла с гидрохлортиазидом, а также оценка влияния этих режимов терапии на эндотелиальную функцию, метаболические параметры пациентов с МС и диссомнией, в частности на показатели инсулинорезистентности и адипокиновый статус.

В исследование включено 55 пациентов (27 мужчин и 28 женщин; средний возраст $56,1 \pm 7,9$ лет) с диагнозом МС, АГ 1-2 степени, не достигшие целевых уровней АД на фоне предшествующей гипотензивной терапии, а также с суммарным баллом менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; АГ 1-2 степени (САД 140-179 мм рт. ст.; ДАД 90-109 мм рт. ст.) по данным медицинской документации; не достижение целевого АД ($\text{АД} \geq 140/90$ мм рт. ст.) на фоне предшествующей АГТ или нерегулярный прием гипотензивной терапии в течение последнего месяца перед включением в исследование.

Критерии исключения из исследования: повышенная чувствительность, аллергические реакции или нежелательные явления, возникавшие на фоне

приёма иАПФ и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков; участие пациента в другом исследовании в настоящее время; недостаточность кровообращения II и более ФК по NYHA; ИБС, стенокардия II и более ФК; острый инфаркт миокарда или перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; паренхиматозные заболевания почек; симптоматическая АГ или АГ 3 степени; почечная недостаточность: креатинин > 160 мкмоль/л, гиперкалиемия; печеночная недостаточность, превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более; СД 1 типа; СД 2 типа; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; АВ блокада II-III степени; дыхательная недостаточность II и более степени; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо не компенсированный гипотиреоз); регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов; неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания; онкологические заболевания в течение последних 5 лет.

«Методом конвертов» пациенты были рандомизированы на 2 группы.

Пациентам 1 группы (15 мужчин и 13 женщин, средний возраст $56,5 \pm 6,5$ лет) рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, а в качестве гипотензивной терапии назначалась фиксированная комбинация периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в сутки (Нолипрел® А Би-форте, Les Laboratoires Servier, Франция) на 12 недель.

Пациенты 2 группы (12 мужчин и 15 женщин, средний возраст $55,6 \pm 9,7$ лет), помимо рекомендаций по модификации образа жизни, в качестве гипотензивной терапии получали фиксированную комбинацию эналаприла 20 мг и гидрохлортиазида (ГХТЗ) 12,5 мг в сутки на протяжении 12 недель исследования (Энап®-НЛ 20, KRKA (Словения)).

С 4 недели участия в исследовании пациенты каждой из групп были методом конвертов распределены в 2 подгруппы: одна из этих подгрупп

дополнительно получала пролонгированный препарат мелатонина, вторая продолжала принимать исключительно гипотензивное лечение.

Период наблюдения длился 12 недель. Исходно и на завершающем визите проводилась оценка суточного профиля АД и ЦИ, показателей эластичности сосудов и эндотелиальной функции, антропометрических параметров, метаболических параметров, качества сна, психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов. На визите 4 недели посредством офисного измерения АД оценивалась эффективность проводимой антигипертензивной терапии, и при недостижении целевого уровня АД пациент должен был быть досрочно исключен из исследования для назначения более эффективной гипотензивной терапии.

Пациенты считались «достигшими целевого уровня АД», если у них регистрировалось снижение уровня АД до $<140/90$ мм рт. ст. При контроле на 4 неделе от начала терапии у 100% пациентов обеих групп отмечалось достижение целевого уровня АД, в связи с чем досрочно из исследования не был выведен ни один пациент.

Завершили исследование 55 пациентов, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в Таблице 6.1.

Таблица 6.1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)	Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)
Возраст, годы	56,5±6,5	55,6±9,7
Пол (М/Ж)	15/13	12/15
Рост, см	173,7±7,9	171,4±8,6
Вес, кг	93,6±12,9	87,8±10,8

ИМТ, кг/м²	31,0±3,4*	29,8±2,3*
ОТ, см	104,1±11,7*	102,1±11,5*
% жировой массы	34,1±4,5*	33,4±5,9*
САД офисное, мм рт. ст.	159,8±11,4*	152,9±11,6*
ДАД офисное, мм рт. ст.	93,7±12,0*	86,6±7,3
ЧСС, уд/мин	78,3±7,7*	76,2±5,6*
СПВ СФ, м/с	10,6±2,6	12,5±10,2*
АБОСХС, баллы	16,7±2,0*	16,2±2,2*
ОХ, ммоль/л	5,6±1,1*	5,7±1,1*
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,1±0,9*	5,2±0,8
Примечание: * - $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы		

После рандомизации группы оказались сопоставимы по исходным демографическим и антропометрическим характеристикам, все пациенты имели нарушения сна по данным анкетирования, верифицированный диагноз МС и АГ 1-2 степени и не достигли целевого уровня АД на фоне проводимой гипотензивной терапии ($p < 0,05$).

6.2. Динамика офисных показателей АД, ЧСС и суточного профиля АД при различных вариантах лечения

Результаты офисного измерения АД и ЧСС через 12 недель терапии сравниваемыми фиксированными комбинациями гипотензивных препаратов с добавлением мелатонина и без представлены в Таблице 6.2.

Таблица 6.2. Офисные показатели АД и ЧСС в исследуемых группах исходно и через 12 недель лечения.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)		Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)	
	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +
САД, мм рт. ст.	-13,8*	-14,5*	-9,5*	-13,4*

ДАД, мм рт. ст.	-5,6	-6,3*	-5,3	-6,6*
ЧСС, в мин	-5,4	-7,2*#	-3,7	-4,9
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями # - $p < 0,05$ различие между группами				

При проведении офисного измерения АД на завершающем визите исследования достоверных различий в плане снижения АД между группой, получавшей фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, и группой пациентов, получавшей фиксированную комбинацию эналаприла с гидрохлортиазидом, выявлено не было. В подгруппах, получавших дополнительно препарат мелатонина при этом отмечалось недостоверно более выраженное снижение данных показателей.

Так, показатель САД достоверно снизился на 14,5% в группе, получавшей мелатонин в дополнение к комбинации периндоприла с индапамидом, и на 13,4% в группе, получавшей мелатонин в дополнение к комбинации эналаприла с ГХТЗ. Уровень ДАД также достоверно снизился на 6,3% и 6,6% в данных группах, соответственно ($p < 0.05$).

Максимальное достоверное снижение средней ЧСС на 7,2% ($p < 0.05$) было зафиксировано в группе терапии периндоприлом и индапамидом в фиксированной комбинации с добавлением мелатонина, в то время как ни в одной из подгрупп комбинированного препарата эналаприла с ГХТЗ средняя ЧСС значимо не изменилась (Рисунок 6.1.).

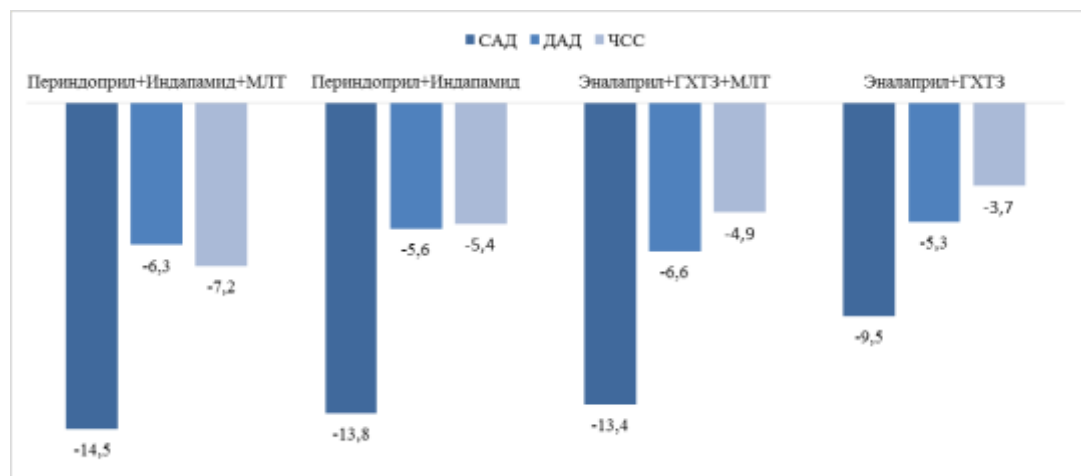


Рисунок 6.1. Динамика показателей АД, ЧСС, сосудистой жесткости через 12 недель сравниваемых режимов терапии, %.

Результаты суточного мониторингирования АД исходно и через 12 недель лечения сравниваемыми фиксированными комбинациями гипотензивных препаратов, представлены в Таблице 6.3.

Таблица 6.3. Динамика показателей СМАД исходно/через 12 недель терапии в группах сравнения.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)		Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)	
	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +
САД день, мм рт. ст.	-13,8*	-16,9*	-13,1*	-13,8*
ДАД день, мм рт. ст.	-9,5*	-10,6*	-8,9*	-11,2*
ЧСС день, в мин	-2,4	-6,4*	3,5	1,6
Индекс времени САД день, %	-50,7*	-53,5*	-51,0*	-52,2*
Индекс времени ДАД день, %	-49,9*	-52,3*	-40,8*	-55,2*
САД ночь, мм рт. ст.	-11,8*	-15,0*#	-3,3	-4,3
ДАД ночь, мм рт. ст.	-9,8	-13,6*#	-2,9	-4,6
ЧСС ночь, в мин	-1,4	-7,6*	6,3	-0,9
Индекс времени САД ночь, %	-46,3*	-56,8*#	-19,2*	-17,7*
Индекс времени ДАД ночь, %	-43,7*	-59,2*#	-20,5*	-22,2*

Индекс времени САД сутки, %	-40,7*	-42,5*#	-35,0*	-36,8*
Индекс времени ДАД сутки, %	-32,7*	-48,3*#	-35,5*	-32,7*
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами				

Результаты суточного мониторингирования АД через 12 недель терапии не выявили достоверных различий между группами по снижению среднесуточного САД и ДАД. У пациентов, принимавших в течение 12 недель фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида с добавлением мелатонина, среднесуточное САД снизилось на 16,9%, среднесуточное ДАД уменьшилось на 10,6%, без добавления мелатонина САД снизилось на 13,8%, ДАД на 9,5% ($p < 0,05$). В группе больных, получавших терапию фиксированной комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида, через 12 недель показатель среднесуточного САД снизился на 13,8%, а среднесуточного ДАД на 11,2% в подгруппе, дополнительно принимавшей мелатонин, и на 13,1% и 8,9%, соответственно, в подгруппе, не получавшей мелатонина ($p < 0,05$).

Динамика средненочных показателей АД в сравниваемых группах обнаружила статистически значимые различия. Средний уровень САД в ночные часы максимально уменьшился в группе комбинации периндоприла и индапамида с добавлением мелатонина на 15%, без добавления мелатонина – на 11,8% ($p < 0,05$), в то время как в подгруппах с добавлением и без мелатонина к комбинации эналаприла и ГХТЗ достоверного снижения этого показателя зарегистрировано не было. Достоверное снижение средненочного уровня ДАД отмечено только в подгруппе комбинации периндоприла и индапамида с добавлением мелатонина, составив 13,6% ($p < 0,05$).

Любопытно, что влияние обеих комбинаций на снижение продолжительности «нагрузки давлением» в дневные и ночные часы согласовалось с результатами в плане снижения среднедневных и средненочных уровней АД. Так, обе комбинации эффективно снизили среднедневные индексы времени САД и ДАД: в группе периндоприла, индапамида и мелатонина на 53,5% и 52,3%, соответственно ($p<0,05$), в группе эналаприла, ГХТЗ и мелатонина на 52,2% и 55,2%, соответственно ($p<0,05$). Действие, оказываемое сравниваемыми комбинациями на показатель «нагрузки давлением» в ночные часы, достоверно различалось. Комбинация периндоприла, индапамида и мелатонина снизила средненочной индекс времени САД в своей группе на 56,8%, а средненочной индекс времени ДАД на 59,2% ($p<0,05$). Тем временем у пациентов из группы, получавшей комбинацию эналаприла, ГХТЗ и мелатонина, средненочной индекс времени САД упал всего на 17,7%, а средненочной индекс времени ДАД на 22,2% ($p<0,05$). В подгруппах, не получавших препарата мелатонина пролонгированного высвобождения в дополнение к гипотензивной терапии динамика этих показателей была менее выражена.

Статистически значимое снижение среднедневных и средненочных показателей ЧСС зафиксировано только в подгруппе комбинированной терапии мелатонином и периндоприлом с индапамидом – на 6,4% и 7,6%, соответственно ($p<0,05$).

В целом, влияние комбинации периндоприла с индапамидом на суточный индекс времени САД и ДАД оказалось достоверно более сильным, чем у комбинации эналаприла с ГХТЗ, причем наибольшее снижение данных индексов отмечалось в подгруппах, дополнительно получавших мелатонин. В подгруппе мелатонин+периндоприл+индапамид эти показатели снизились на 42,5% и 48,3%, соответственно, тогда как в подгруппе мелатонин+эналаприл+ГХТЗ снижение этих показателей составило 36,8% и 32,7%, соответственно ($p<0,05$).

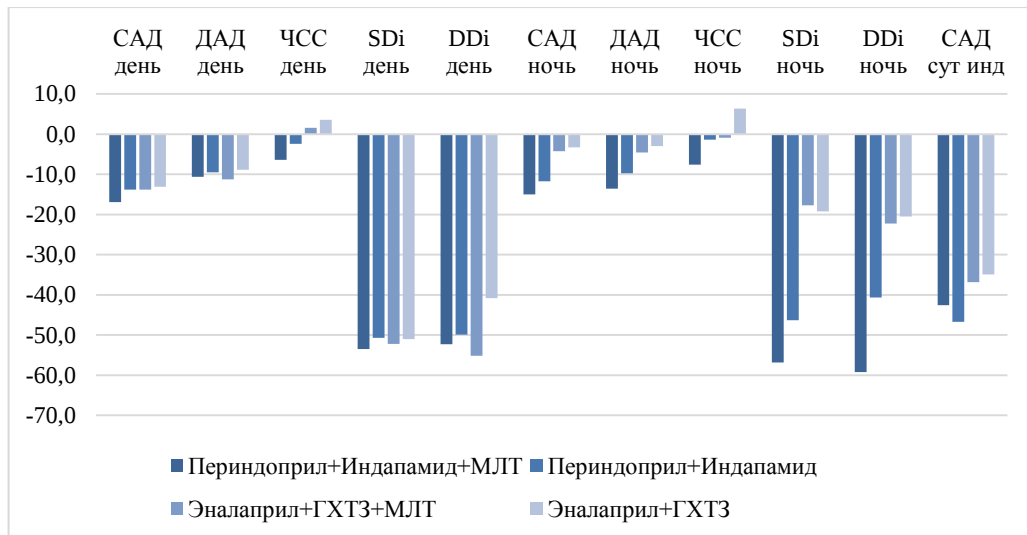


Рисунок 6.2. Динамика показателей СМАД через 12 недель сравниваемых режимов терапии, %.

Целевых уровней АД в дневные часы по данным СМАД (среднедневное АД <130/85 мм рт. ст.) в группе терапии периндоприлом, индапамидом и мелатонином достигли 78% пациентов, в группе эналаприла с гидрохлортиазидом и мелатонином – 60%, в ночные часы (средненочное АД <120/70 мм рт. ст.) - 71% и 35% пациентов, соответственно (Рисунок 6.3.).

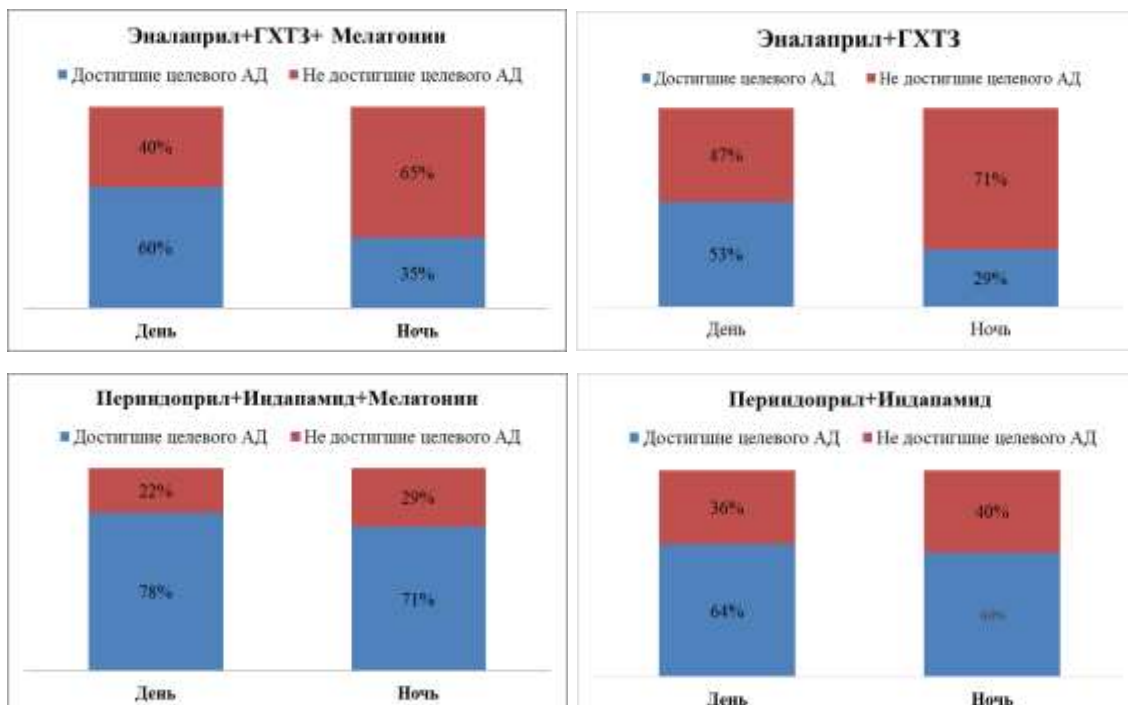


Рисунок 6.3. Достижение целевых уровней АД по данным СМАД в исследуемых группах, %.

Интересные данные получены при анализе степени ночного снижения АД в исследуемых группах под влиянием проводимого лечения (Рисунок 6.4.).

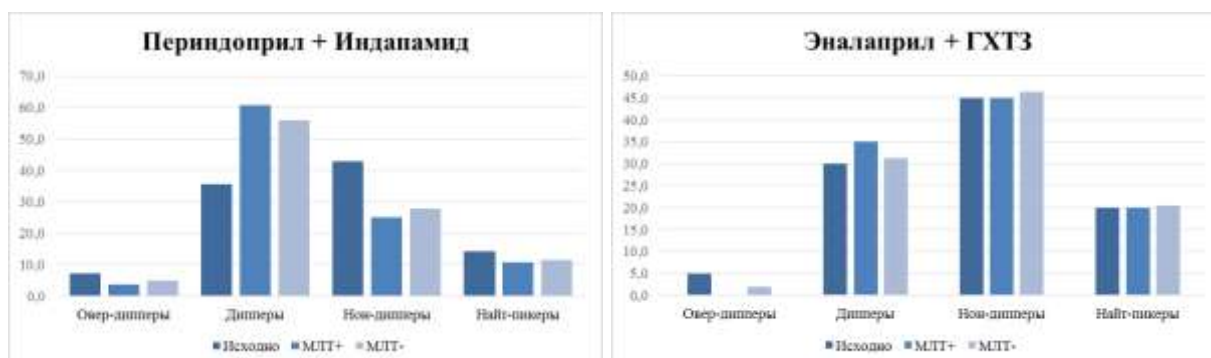


Рисунок 6.4. Влияние сравниваемых режимов терапии на степень ночного снижения АД, %.

Исходно пациенты обеих исследуемых групп имели патологические изменения циркадного ритма в виде неадекватного снижения САД и ДАД в ночные часы, что проявлялось снижением количества «дипперов», а также повышением доли «нон-дипперов» и «найт-пикеров» в общей структуре пациентов.

На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом при добавлении препарата мелатонина пролонгированного высвобождения отмечен статистически значимый прирост числа «дипперов» с 35,7% до 60,7% в общей структуре группы ($p < 0,05$). Количество «нон-дипперов» в этой подгруппе, напротив, достоверно снизилось с 42,8% до 25% ($p < 0,05$). Доля «найт-пикеров» незначительно снизилась с 14,3% до 10,7% так же, как и доля «овер-дипперов» в общей структуре данной подгруппы – с 7,2% до 3,6%, но снижение этих показателей было не достоверным.

Статистически значимых изменений в циркадном ритме АД пациентов, получавших на протяжении 12 недель терапию эналаприлом в комбинации с ГХТЗ, не произошло. Изменения, произошедшие в подгруппе, получавшей дополнительно мелатонин, были более позитивны, но не достоверны.

6.3. Динамика сомнологического статуса при различных вариантах лечения

К окончанию периода наблюдения, в обеих подгруппах гипотензивной терапии, дополнительно получавших препарат мелатонина пролонгированного высвобождения отмечена положительная динамика в плане улучшения качества сна (о чем свидетельствует увеличение набранного ими суммарного балла АБОСХС более 19 на завершающем визите), нормализация режима «сон-бодрствование», снижение выраженности циркадных нарушений, что косвенно подтверждает выявленная прочная корреляционная связь между количественной оценкой субъективных характеристик сна и значением циркадного индекса ($r=0,61$, $p<0,05$), который через 12 недель лечения повысился с $1,25\pm0,09$ до $1,30\pm0,09$ в подгруппе периндоприл+индапамид+мелатонин и с $1,20\pm0,09$ до $1,23\pm0,09$ в подгруппе эналаприл+ГХТЗ+мелатонин.

У пациентов, дополнительно не получавших мелатонин, в среднем статистически значимого прироста суммарного балла по результатам заполнения АБОСХС через 12 недель гипотензивной терапии не наблюдалось. Тем не менее, стоит отметить, что у 38% пациентов, получавших комбинацию периндоприла с индапамидом, улучшилось качество сна, что подтверждено увеличением суммарного балла по шкале АБОСХС более 19 через 12 недель гипотензивной терапии данной комбинацией.

6.4. Динамика показателей состояния сосудистой стенки при различных вариантах лечения

Динамика показателей центрального АД и упруго-эластических свойств артерий на фоне лечения отражена в Таблице 6.5.

При оценке влияния 12-ти недель сравниваемых режимов терапии на толщину комплекса интима-медиа в сонной артерии, во всех исследуемых

группах отмечалось незначительное снижение данного показателя, однако уровня статистической достоверности оно не достигло.

Во всех сравниваемых подгруппах пациентов отмечалось достоверное снижение цСАД через 12 недель терапии, однако наиболее выраженным оно было в подгруппах, дополнительно получавших препарат мелатонина: на 10,9% в группе периндоприла с индапамидом и на 14,7% в группе эналаприла с гидрохлортиазидом ($p < 0,05$). Центральное ПД также снизилось под влиянием обеих фиксированных комбинаций в сочетании с мелатонином, однако снижение в группе периндоприл+индапамид+мелатонин превосходило таковое в группе сравнения, составив 25,6% против 15,6%, соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 6.5.).

Нами обнаружено также улучшение упруго-эластических свойств артерий за счет статистически значимого снижения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке по сравнению с исходным уровнем в группах терапии. При этом на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида с добавлением мелатонина было отмечено достоверно более выраженное снижение данного показателя - на 15,2% ($p < 0,05$), по сравнению с терапией эналаприлом, гидрохлортиазидом и мелатонином, на фоне приема которой СПВ КФ снизилась на 6,7% ($p < 0,05$).

Говоря о динамике такого показателя сосудистой жесткости, как индекс аугментации, стоит отметить, что в группе периндоприла, индапамида и мелатонина он достоверно уменьшился на 10,7% ($p < 0,05$), без мелатонина снижение Alx составило 8,0% ($p < 0,05$), в то время как в группе эналаприла, гидрохлортиазида и мелатонина снижение уровня этого параметра было недостоверным. Тем не менее, различие между группами по этому показателю было статистически достоверным.

Таблица 6.5. Динамика показателей эластичности сосудов в исследуемых группах.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)		Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)	
	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +
ТИМ, мм	-1,26	-2,27#	-0,7	-1,62
ПЗВД, %	3,4	6,7*#	1,0	3,4
СПВ КФ, м/с	-11,4*	-15,2*#	-5,1	-6,7*
цСАД, мм рт. ст.	-9,3*	-10,9*	-11,5*	-14,7*#
цПД, мм рт. ст.	-22,3*	-25,6*#	-11,9*	-15,6*
Индекс аугментации	-8,0*	-10,7*#	-2,5	-3,2
Сосудистый возраст, годы	-6,9*	-8,7*#	-5,1	-6,6*
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями # - $p < 0,05$ различие между группами				

Динамика ПЗВД в группе периндоприла с индапамидом и мелатонином была положительной и составила 6,7% ($p < 0,05$), в группе эналаприла с гидрохлортиазидом данный показатель также увеличился на 3,4%, но степень его увеличения не достигла уровня статистической значимости, так же, как и в подгруппе периндоприла с индапамидом, не получавшей мелатонина. Таким образом, в борьбе с эндотелиальной дисфункцией фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом, дополненная препаратом мелатонина оказалась более сильной (Рисунок 6.5.).

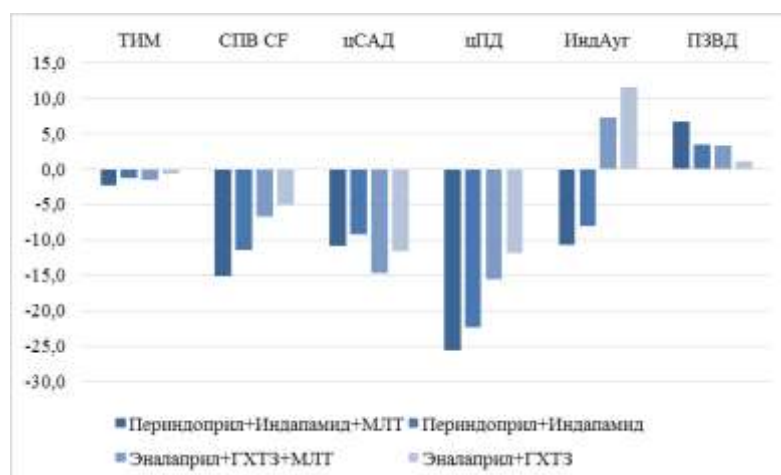


Рисунок 6.5. Динамика показателей состояния сосудистой стенки и эндотелиальной функции исходно/через 12 недель сравниваемых режимов терапии, %.

Исходно в обеих исследуемых группах пациентов сосудистый возраст превосходил календарный. Через 12 недель терапии у пациентов отмечалось снижение показателя сосудистого возраста (Рисунок 6.6.).

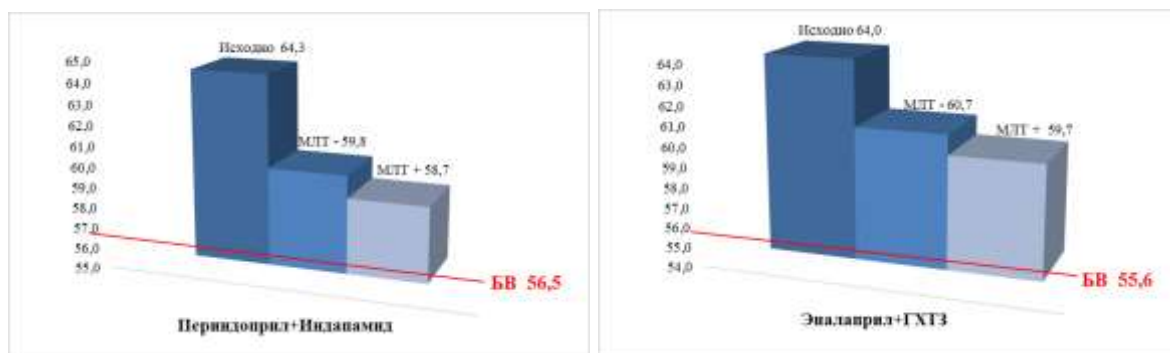


Рисунок 6.6. Динамика значения сосудистого возраста при различных вариантах лечения, годы.

В подгруппе периндоприл+индапамид с добавлением мелатонина снижение этого параметра было максимально выраженным и составило 8,7%, достигнув уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Таким образом, в данной подгруппе среднее значение сосудистого возраста - 58,7 лет наиболее приблизилось к значению биологического – 56,5 лет. Снижение сосудистого возраста в подгруппе эналаприла, гидрохлортиазида и мелатонина составило 6,6%, и так же было статистически достоверным ($p < 0,05$). В подгруппах, дополнительно не получавших мелатонин, снижение сосудистого возраста было менее значительным, но достоверным.

6.5. Динамика антропометрических и метаболических показателей при различных вариантах лечения

Сравнение антропометрических показателей через 12 недель терапии в обеих группах с исходными значениями не выявило статистически значимых изменений исследуемых параметров. Тем не менее, стоит отметить, что при сравнении динамики показателей антропометрии между группами, обнаружены достоверные отличия, свидетельствующие о положительном

влиянии добавления мелатонина к фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом на массу тела и количество висцерального жира, в отличие от изолированной гипотензивной терапии и более того, от действия, оказываемого комбинацией эналаприла с гидрохлортиазидом.

Так, незначительное снижение массы тела на 1,3%, ИМТ на 1,2% и данных импедансометрии на 2,4% в подгруппе периндоприл + индапамид + мелатонин сопровождалось приростом этих показателей в подгруппе эналаприл + ГХТЗ + мелатонин на 0,3%, 0,3% и 0,1%, а также на 1,2%, 0,5% и 1,7% в подгруппе эналаприл + ГХТЗ, соответственно (Таблица 6.6.).

Таблица 6.6. Динамика антропометрических показателей через 12 недель терапии в исследуемых группах.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)		Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)	
	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +
Вес, кг	-0,2	-1,3#	1,2#	0,3
ИМТ, кг/м ²	-0,5	-1,2#	0,5	0,3
ОТ, см	-0,4	-1,0	0,8	0,3
ОБ, см	0,0	-0,1	0,3	0,0
ОТ/ОБ	-0,9	-0,9	0,2	0,4
% жировой массы	-1,2	-2,4#	1,7	0,1
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами				

Был проведен анализ динамики биохимических показателей при различных вариантах лечения (Таблица 6.7.).

Таблица 6.7. Динамика изменений биохимических показателей при различных вариантах лечения.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)		Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)	
	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +
ОХ, ммоль/л	-2,2	-4,0	0,9	-2,2
ЛПВП, ммоль/л	8,7*	11,1*#	-5,2	-4,9
ТГ/ЛПВП	-13,3*	-20,0*#	1,2	-5,9
ТГ, ммоль/л	-7,9	-13,6*#	1,7	1,0
ЛПНП, ммоль/л	-3,8	-5,3	0,8	-3,5
АлАТ, Е/л	-8,3*	-9,1*	2,0	-7,1*
АсАТ, Е/л	-5,0	-5,5	3,3	3,3
Мочевая кислота, ммоль/л	-0,6	-1,5	0,1	-0,1
Креатинин, мкмоль/л	-0,8	-1,1	-0,1	-0,1
СКФ по СКД- ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	0,6	1,0	0,1	-0,8
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами				

В группе терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом и мелатонина у пациентов отмечались положительные изменения в липидном профиле: достоверно снизились уровни ТГ на 13,6%, соотношения ТГ/ЛПВП – на 20%, тем временем уровень ЛПВП повысился на 11,1% ($p < 0,05$). Снижение уровней ОХ на 4% и ЛПНП на 5,3% у этой группы пациентов не достигло уровня статистической значимости (Рисунок 6.8.).

В группе эналаприла с гидрохлортиазидом отмечалось статистически незначимое повышение показателей: ОХ на 0,9%, ТГ/ЛПВП – на 1,2%, ЛПНП на 0,8%. В то же время уровень антиатерогенных ЛПВП у пациентов этой группы снизился на 5,2%, а атерогенных ТГ – возрос на 1,7%, что является неблагоприятным метаболическим эффектом рассматриваемой

комбинации. Добавление мелатонина к терапии комбинацией эналаприла с гидрохлортиазидом недостоверно нивелировало отрицательные эффекты на липидный спектр.

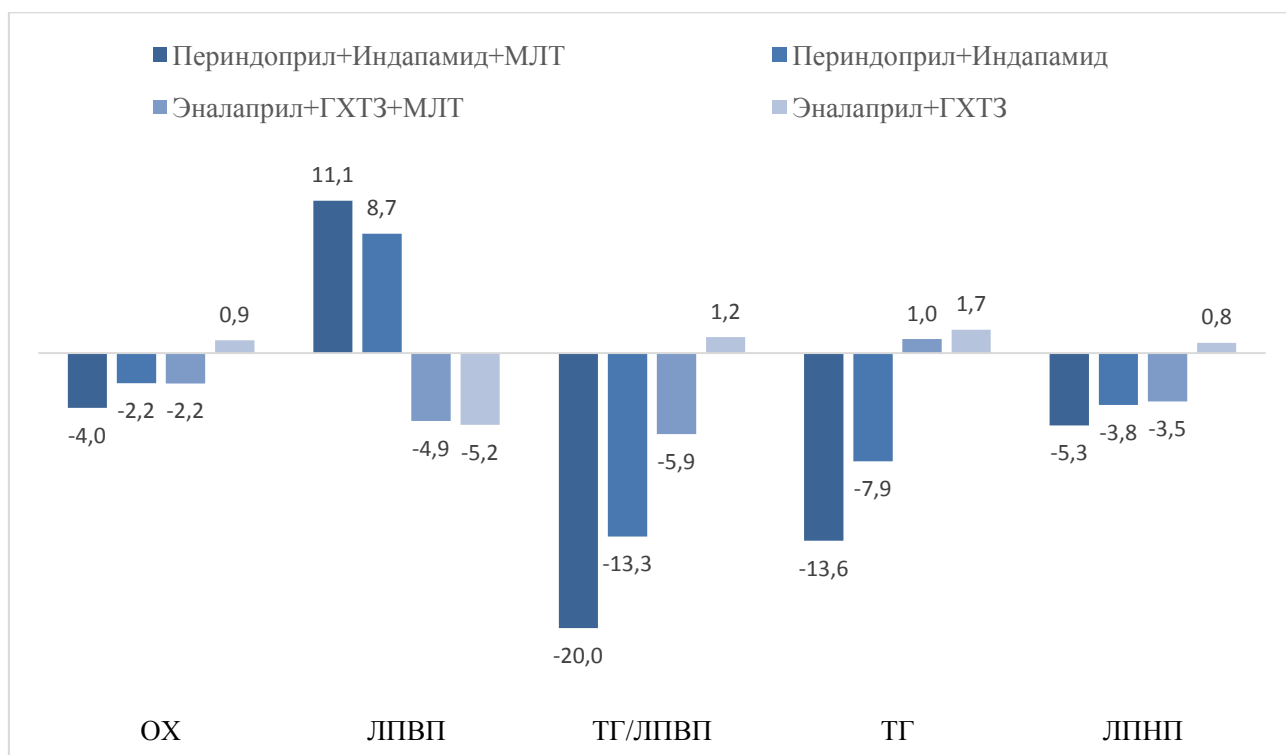


Рисунок 6.8. Динамика показателей липидного обмена через 12 недель сравниваемых режимов терапии, %.

По влиянию на уровень мочевой кислоты достоверных различий не было выявлено.

Таблица 6.8. Динамика показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности при различных режимах терапии.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)		Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)	
	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	-4,2	-5,9*#	6,9*	3,5
HbA1c, %	0,0	-1,9	3,1	1,2
Инсулин, мкЕд/мл	-3,1	-5,0*#	3,5	2,2
Индекс НОМА, мкЕд/мл	-2,6	-4,3*#	9,1*	4,8

Примечание:

***- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями**

#- $p < 0,05$ различие между группами

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен (Таблица 6.8.) выявлено незначительное, но статистически достоверное, снижение тощаковой гликемии на 5,9% и инсулинемии на 5,0%, а также индекса инсулинорезистентности на 4,3% в подгруппе периндоприла, индапамида и мелатонина, что, очевидно, связано со снижением веса и содержания висцерального жира, более выраженным снижением АД и атерогенных фракций липидного спектра у пациентов в этой подгруппе ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание неблагоприятная динамика исследуемых параметров, связанная с усугублением инсулинорезистентности на фоне приема фиксированной комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом, особенно достоверное увеличение тощаковой гликемии на 6,9% и индекса НОМА на 9,1% ($p < 0,05$). Добавление мелатонина несколько снижало выраженность негативных сдвигов, произошедших с параметрами углеводного обмена, тем не менее изменения были статистически не значимыми (Рисунок 6.8.).

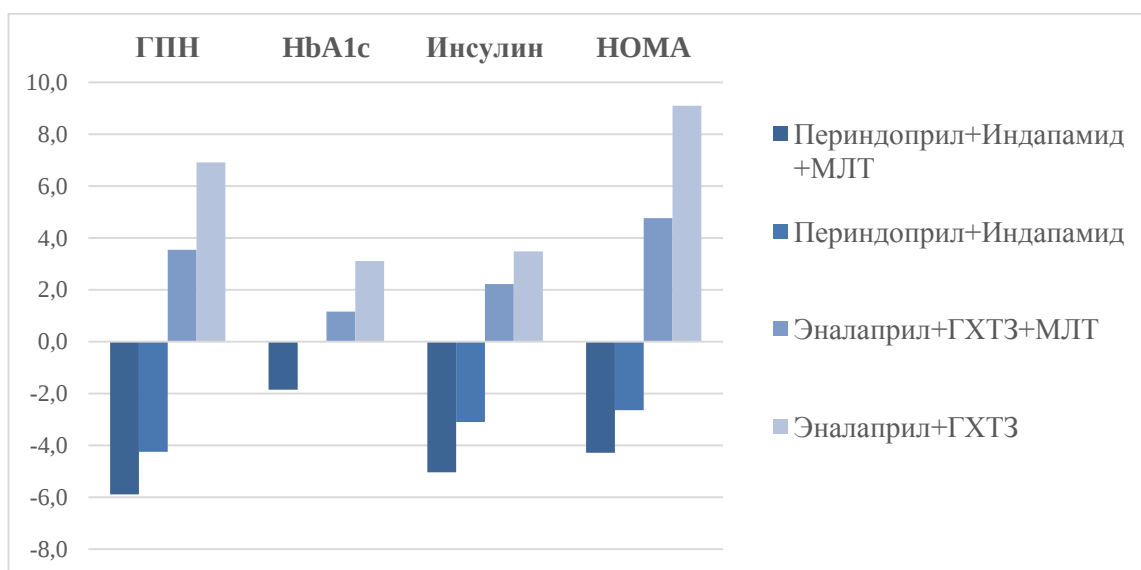


Рисунок 6.9. Динамика показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности при различных режимах терапии, %.

При изучении динамики параметров адипокинового статуса пациентов при различных вариантах лечения получены данные, отраженные в Таблице 6.9.

Таблица 6.9. Динамика адипокинового статуса при различных вариантах лечения.

Показатель	Периндоприл + Индапамид, (n=28)		Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)	
	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +	Δ % Мелатонин -	Δ % Мелатонин +
Лептин, нг/мл	-5,3	-10,0*#	8,7	2,0
Адипонектин, мкг/мл	3,4	6,7*#	-4,5	-3,3
вчСРБ, мг/л	-6,2	-17,7*#	17,5	12,9
Гомоцистеин, мкмоль/л	-2,1	-3,0	-4,0	-4,6
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями # - $p < 0,05$ различие между группами				

Анализ динамики уровней адипоцитокинов подтвердил более благоприятный метаболический профиль действия периндоприла с индапамидом, особенно на фоне добавления мелатонина к лечению пациентов с нарушениями сна. Через 12 недель терапии у пациентов, принимавших данную комбинацию, было отмечено статистически значимое снижение уровня лептина на 10% и вчСРБ на 17,7% ($p < 0,05$), а также повышение адипонектина на 6,7% ($p < 0,05$).

В подгруппе сравнения наблюдались противоположные изменения, не достигшие уровня статистической достоверности: уровень лептина у пациентов возрос в среднем на 2,0%, вчСРБ – на 12,9%, уровень адипонектина снизился на 3,3%. У пациентов, не принимавших мелатонин в дополнение к комбинации эналаприл+ГХТЗ, отрицательная динамика

показателей адипокинового статуса и провоспалительных цитокинов была чуть более выраженной.

6.6. Динамика психоэмоциональных показателей, а также показателей качества жизни при различных вариантах лечения

Изменения показателей по шкалам тревоги и депрессии опросника HADS отражены на Рисунке 6.10.

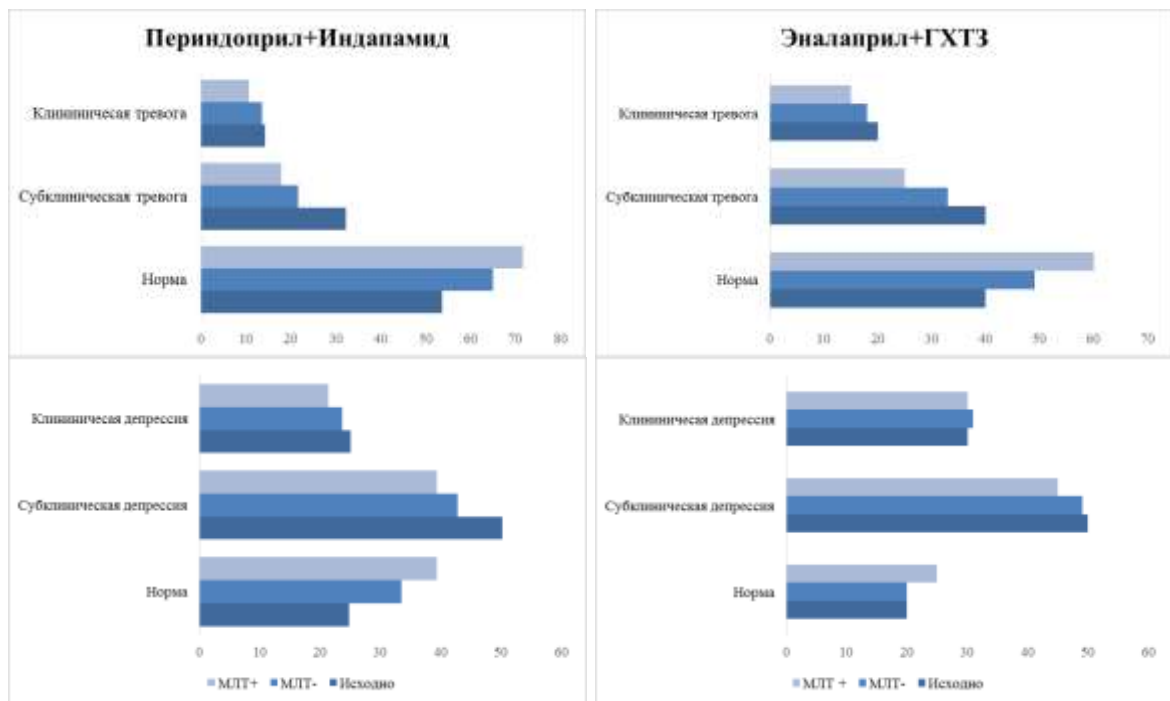


Рисунок 6.10. Динамика психоэмоционального состояния пациентов при различных вариантах лечения.

Если в начале исследования у 32,2% пациентов группы 1 и 40% пациентов группы 2 регистрировалась субклиническая тревога, а также у 14,2% группы 1 и 20% группы 2 – клинически выраженная тревога, то через 12 недель лечения доля пациентов с данными нарушениями в обеих группах достоверно снизилась ($p<0,05$). За счет этого количество пациентов с нормальным психоэмоциональным состоянием по данным опросника HADS возросло: в подгруппе периндоприла с индапамидом в сочетании с мелатонином с 53,6% до 71,5%, без мелатонина – до 64,9% ($p<0,05$), в группе эналаприла с гидрохлортиазидом в сочетании с мелатонином с 40% до 60% ($p<0,05$), без добавления мелатонина отмечено недостоверное снижение до

49%. В целом средний балл по шкале тревоги снизился с $7,1 \pm 2,8$ до $6,5 \pm 2,7$ в группе периндоприла с индапамидом, и с $7,6 \pm 3,1$ до $7,0 \pm 3,0$ в группе эналаприла с гидрохлортиазидом.

Изменения структуры психоэмоциональных расстройств наблюдалось при анализе динамики результатов тестирования по шкале депрессии. Исходно в обеих исследуемых группах доля пациентов с субклинической депрессией составляла 50%, клинически выраженная депрессия наблюдалась у 25% пациентов группы 1 и 30% пациентов группы 2. Через 12 недель терапии число пациентов с субклинической и клинической депрессией достоверно снизилось до 39,3% и 21,%, соответственно, в группе периндоприла, индапамида и мелатонина ($p < 0,05$), в группе же эналаприла, гидрохлортиазида с добавлением мелатонина и без это снижение не достигло уровня статистической значимости, доля пациентов с клинической депрессией осталась прежней, а в подгруппе, не получавшей дополнительно мелатонин даже недостоверно увеличилась на 1%. В целом средний балл по шкале депрессии в группе периндоприла с индапамидом уменьшился с $9,0 \pm 2,4$ до $8,4 \pm 2,6$, а в группе эналаприла с гидрохлортиазидом не изменился, составив $9,3 \pm 2,4$ балла в начале исследования и $9,3 \pm 2,5$ балла в его завершении.

Анализ опросника SF-36 выявил достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей качества жизни как в подгруппах терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом, так и в группе, получавшей фиксированную комбинацию эналаприла с ГХТЗ, по шкалам физического и психического здоровья, улучшение общего состояния здоровья и жизненной активности (Рисунок 6.11.).

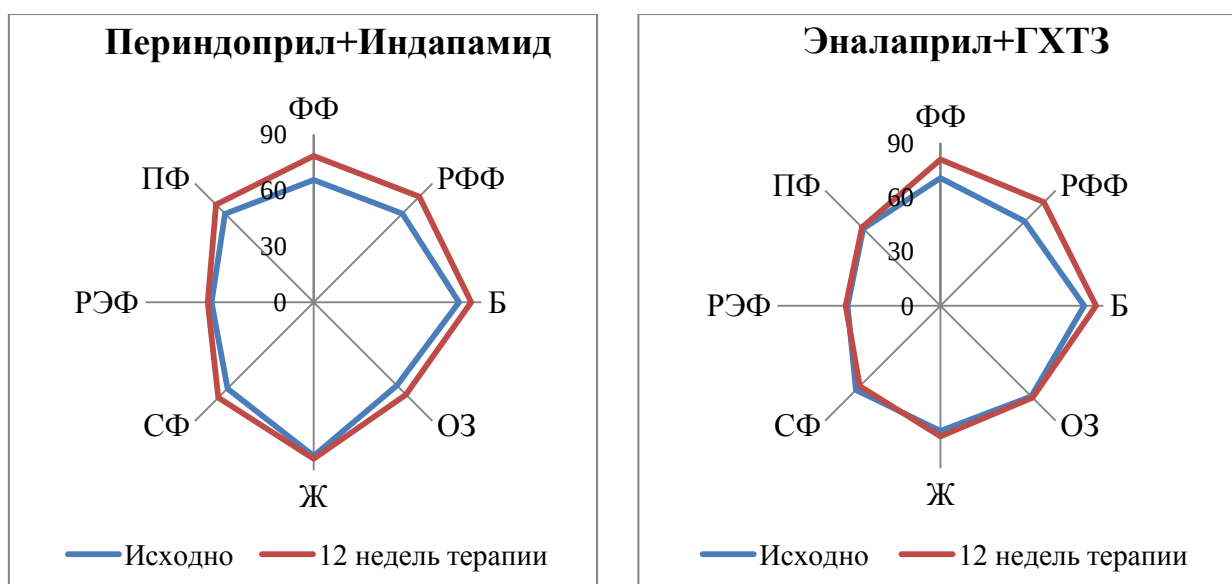


Рисунок 6.11. Динамика изменения показателей качества жизни исходно/через 12 недель сравниваемых режимов терапии, баллы.

За весь период приема пациентами периндоприла с индапамидом и эналаприла с гидрохлортиазидом не было зарегистрировано нежелательных явлений и побочных реакций.

6.7. Заключение

1. При исследовании влияния фиксированных комбинаций периндоприла с индапамидом и эналаприла с гидрохлортиазидом на АД пациентов с МС, АГ и нарушениями сна выявлено, что оба препарата одинаково эффективно снижают офисное АД. Однако при исследовании суточного профиля АД через 12 недель терапии обнаружено, что применение комбинации периндоприла с индапамидом с добавлением препарата мелатонина пролонгированного высвобождения позволяет эффективно контролировать АД на протяжении суток, нормализуя физиологические циркадные колебания АД, в отличие от комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом, применение которой обеспечивает эффективное снижение лишь дневного уровня АД, не оказывая значимого влияния на его ночной уровень.

2. Выявлено, что у пациентов, получавших комбинацию периндоприла и индапамида с мелатонином в большей степени, нежели в

группе эналаприла и ГХТЗ, достоверно улучшилась субъективная оценка качества сна и снизились показатели циркадных нарушений (ЦИ, СНСАД), что привело к более выраженному улучшению показателей психоэмоционального состояния и качества жизни лиц с МС, АГ и нарушениями сна.

3. Обнаружено, что оба режима терапии одинаково эффективно снижают показатели центральной гемодинамики – цСАД и цПД. Кроме того, положительное влияние терапии комбинации периндоприла, индапамида и мелатонина на упруго-эластические свойства сосудов по сравнению с влиянием, оказываемым эналаприлом и гидрохлортиазидом, с добавлением мелатонина и без, оказалось достоверно более выраженным, что подтвердило органопротективные свойства данной комбинации в отношении сосудистой стенки. Подтверждено аддитивное положительное действие комбинации периндоприла с индапамидом и мелатонином на эндотелиальную функцию.

4. Обе исследуемые комбинации оказались нейтральны в плане влияния на антропометрические параметры, не вызвав статистически значимых изменений в массе тела, ОТ или ОБ, количестве жировых отложений по данным импедансометрии у пациентов. Однако добавление мелатонина сопровождалось недостоверно более выраженным снижением содержания висцерального жира по данным импедансометрии при добавлении к терапии комбинацией периндоприла с индапамидом.

5. Подтверждены благоприятные метаболические эффекты комбинации периндоприла с индапамидом. У пациентов с МС, АГ и нарушениями сна, получавших данную комбинированную терапию в течение 12 недель, отмечены положительные сдвиги в липидном спектре, адипокиновом профиле, а также уменьшение инсулинорезистентности, снижение тощаковой гликемии и инсулинемии. Положительный эффект усиливался при дополнительном назначении препарата мелатонина.

6. Результаты нашей работы подтвердили высокую эффективность и безопасность применения комбинации периндоприла с индапамидом

лечения АГ у больных с диссомнией и нарушением углеводного и липидного обмена, а также множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. Кроме того, было доказано позитивное влияние использования препарата мелатонина пролонгированного высвобождения в комплексном лечении такой категории пациентов.

ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследованию МС как патологии, представляющей собой совокупность факторов риска поражения органов-мишеней и развития атеросклеротических осложнений, в последние годы посвящено множество научных работ. Доказана роль дисфункции гипоталамуса, нарушения нейрогуморальной регуляции, гиперсимпатикотонии, а также эндотелиальной дисфункции в формировании полиметаболических нарушений [19]. Большое значение имеет и дисбаланс суточных ритмов метаболических процессов при МС: в частности, известно, что смещение акрофазы ночной продукции эпифизарного мелатонина в условиях десинхроноза приводит к гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирению, нарушениям углеводного и липидного гомеостаза, активации оксидативного стресса, изменению суточного профиля АД с развитием ночной АГ [21].

Интерес к изучению особенностей течения МС у лиц с хроническими диссомническими расстройствами связан с появлением сведений о роли нарушений циркадного ритма секреции мелатонина в развитии центрального ожирения, АГ, СД 2 типа и ССЗ [324]. Многочисленными исследователями подтверждено, что дефицит мелатонина, наблюдающийся на фоне десинхроноза, способствует развитию эмоционально-психических расстройств вплоть до депрессии [364]. Согласно современным представлениям, наличие хронодизруптивных изменений секреции эпифизарного мелатонина является одним из существенных факторов МС, при этом комплексное лечение МС у лиц с подтвержденными циркадными нарушениями невозможно без использования препаратов мелатонина [217].

Важным аспектом является возможность использования данной концепции не только с лечебной, но и с профилактической целью. В связи с чем представляется необходимым своевременное выявление больных с МС и диссомническими расстройствами, знание взаимосвязей различных

компонентов МС и дефицита мелатонина, а также назначение правильно подобранного и патогенетически обоснованного лечения.

Согласно этой концепции были сформулированы цели нашего исследования, а именно: изучение особенностей течения метаболического синдрома у лиц с хроническими нарушениями сна, частоты ассоциации МС и десинхроноза, степени корреляции нарушений сна с центральным ожирением, АГ и изменениями суточного профиля АД, нарушениями упруго-эластических свойств сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией, метаболическими нарушениями и сдвигами в адипокиновом статусе, частотой выявления психоэмоциональных нарушений у пациентов, а также со снижением интегральной оценки качества жизни.

Нами было проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах для сравнения различных режимов терапии у пациентов с МС, АГ и циркадными нарушениями. В исследование были включены 293 человека, у которых на этапе скрининга, в соответствии с критериями IDF 2005 г., было верифицировано наличие метаболического синдрома, зарегистрированы нарушения сомнологического статуса по результатам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, а также диагностирована артериальная гипертензия 1-2 степени. Из них 238 пациентов достигли целевого АД на фоне предшествующей гипотензивной терапии, а у 55 пациентов достижения целевого АД на фоне предшествующей АГТ не отмечалось. 30 практически здоровых пациентов без выявленных метаболических нарушений рассматривались в качестве группы сравнения.

На I этапе изучали особенности клинического течения МС у пациентов с нарушениями циркадного ритма, проводили оценку метаболического профиля у данной группы больных, состояние сердечно-сосудистой системы, изучали суточные профили АД и ЦИ, а также сомнологический статус, психоэмоциональный фон и качество жизни исследуемых групп пациентов.

Нами выявлено, что между пациентами с МС, развивающимся на фоне десинхроноза, и группой контроля имелись достоверные различия по антропометрическим показателям, качеству сна, состоянию углеводного и липидного обмена, уровням адипоцитокинов, гемодинамическим параметрам, а также по показателям, характеризующим эндотелиальную функцию и упруго-эластические свойства сосудистой стенки, суточному профилю АД и ЦИ, качеству жизни и психоэмоциональным нарушениям.

Полученные нами данные согласуются с результатами предыдущих эпидемиологических исследований, подтвердивших наличие связи между нарушениями сна, расстройствами секреции эндогенного мелатонина и избыточной массой тела у пациентов с хроническими диссомническими расстройствами [62; 281; 293; 355].

В настоящее время продолжается интенсивное изучение причинно-следственных взаимосвязей сомнологических расстройств и ожирения. Все больше накапливается данных, подтверждающих, что нарушения сна могут приводить к нарушению метаболизма.

Так, в масштабном британском исследовании The Whitehall II Study, в котором приняли участие 5021 человек в возрасте от 35 до 55 лет, обнаружено наличие достоверных ассоциаций между нарушениями сна и ИМТ, ОТ, а также повышенным риском развития ожирения [323]. В продольном исследовании, целью которого было изучение связи между синдромом диссомнии и избыточным весом среди 8960 работающих города Хельсинки в возрасте 40–60 лет, было показано, что избыточный вес связан с постоянными и усугубляющимися симптомами бессонницы с течением времени [209].

В нашем исследовании выраженность нарушений сна напрямую коррелировала с ИМТ и соотношением ОТ/ОБ, что согласуется с полученными ранее результатами.

На фоне общей тенденции к снижению значения циркадианного индекса с возрастом в общей группе исследуемых пациентов с МС и

расстройствами сна выявлена статистически значимая положительная корреляция между выраженностью диссомнических нарушений и низкими показателями циркадианного индекса.

При опросе пациентов и анализе данных пищевых дневников выявлено, что лица с МС и нарушениями сна склонны к расстройствам пищевого поведения, ведут преимущественно малоподвижный образ жизни, в целом обладают сниженной мотивацией к здоровому образу жизни. Таким пациентам свойственен эмоциогенный тип пищевого поведения, характеризующийся использованием пищи как «средства» саморегуляции эмоционального состояния, прежде всего снижения тревоги и/или депрессии. Полученные результаты согласуются с данными многочисленных исследований, посвященных изучению образа жизни лиц с МС [24].

Аналогичные данные были получены в отношении такого фактора риска как низкий уровень физической активности. Актуальность и значение данного фактора в формировании МС подчеркивается прогрессированием урбанизации, модернизации и технического прогресса [22].

В формировании метаболических нарушений существенная роль отводится также нарушению режима «сна-бодрствования». В исследовании Martica H. Hall с коллегами (2008) было установлено, что недостаток или избыточность сна (за норму принимался сон 7–8 часов) увеличивает риск МС на 45%. Неудовлетворительное количество и качество сна влияют на возникновение абдоминального ожирения, увеличения уровня глюкозы в крови натощак и гипертриглицеридемии [154].

В недавнем исследовании из РостГМУ показано, что снижение пиковой секреции мелатонина увеличивает риск развития ИР и гипергликемии в 3 и 8 раз, соответственно [7]. Нормальная чувствительность к инсулину зависит от способности мелатониновых рецепторов активизировать тирозинкиназу, которая определяет чувствительность инсулиновых рецепторов. Измененный ритм суточной секреции мелатонина на фоне десинхроноза приводит к уменьшению числа активированных рецепторов, что снижает

чувствительность гепатоцитов и адипоцитов к инсулину. Это положение подтверждают и результаты, полученные в ходе нашего исследования. Более, чем у трети (36,5%) обследованных нами пациентов с МС и нарушениями сна выявлялись нарушения углеводного обмена, представленные НТГ и НГН (HbA1c 6,0-6,4%). У 78% представителей этой группы наблюдалась гиперинсулинемия. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR превышал 2,7 мкЕд/мл у 72% больных.

Установлено, что расстройства сна приводят к нарушению секреции соматотропного гормона (СТГ). У пациентов с ожирением и диссомнией имеется нарушение периферической чувствительности к гормону роста с уменьшением как спонтанной, так и стимулированной секреции СТГ. С учетом важности метаболического действия СТГ, даже малые его изменения в 24-часовом профиле, могут быть связаны со значительными периферическими эффектами, приводящими к усугублению нарушений жирового обмена [211]. Анализ параметров липидного спектра показал преобладание смешанной дислипидемии у исследуемой группы пациентов, страдающих хроническими расстройствами сна и ожирением, что полностью соответствует имеющимся данным о взаимосвязи между липидным обменом и дефицитом мелатонина и гормона роста, развивающимся на фоне десинхроноза [278].

Выявленная нами достоверная корреляция между выраженностью диссомнических нарушений, уровнем ЛПВП и уровнем депрессии по шкале опросника HADS позволяет предположить, что у пациентов с МС низкие уровни ЛПВП в сочетании с хроническими расстройствами сна predispose к более частому развитию депрессии [295; 345]. Независимо от того, является ли депрессия причиной, следствием или простым маркером МС, эта ассоциация может являться связующим звеном, ведущим от депрессии к сердечно-сосудистой патологии [15].

Связь между дефицитом мелатонина и ожирением может объясняться замедлением основного обмена, уменьшением расхода энергии и снижением

активности в дневное время, а также стимуляцией аппетита и гиперфагией на фоне развивающейся гиперлептинемии и «лептинорезистентности». Плазменные концентрации провоспалительных адипоцитокинов у пациентов с МС и нарушениями сна в нашем исследовании были достоверно выше, а противовоспалительных - ниже, чем в группе контроля. Патологические сдвиги в адипокиновом статусе пациентов прочно коррелировали с выраженностью диссомнии, что подтверждает имеющиеся данные о вовлеченности нарушений суточного ритма выработки мелатонина в генез хронического цитокинового воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении.

В результате нашего исследования были выявлены значимые корреляции показателей АД с показателями, характеризующими степень ИР и циркадных нарушений при МС.

По мнению отечественных ученых: И.С. Джериевой и соавт., хронические нарушения естественного циркадианного ритма секреции мелатонина, возникающие в том числе и в ответ на характерное для современного человека использование искусственного освещения в темное время суток, представляются значимым патогенетическим фактором формирования МС, одной из составляющих которого, как известно, является АГ [8]. И хотя на сегодняшний день главенствует мнение, что АГ при этом заболевании связана с активацией симпатической части вегетативной нервной системы и повышением уровня катехоламинов, можно предположить, что нарушение суточного ритма продукции мелатонина также может вносить свой дополнительный вклад в повышение АД у больных с хроническими диссомническими расстройствами.

В нашем исследовании была обнаружена статистически значимая корреляция повышения уровня АД с показателями, характеризующими степень инсулинорезистентности и циркадных нарушений при МС. Выявленная взаимосвязь между отсутствием ночного снижения АД с нарушениями сна по данным анкетирования, а также снижением ЦИ,

свидетельствует о непосредственном влиянии циркадных нарушений на суточные колебания АД у лиц с МС.

И хотя сегодня разработаны стандарты фармакотерапии этого заболевания, на практике и врачи, и пациенты зачастую сталкиваются с неэффективностью гипотензивных препаратов и их комбинаций. Возможным объяснением этому может явиться некорригированное снижение ночной секреции эндогенного мелатонина. Поскольку ночной пик синтеза мелатонина в данной популяции пациентов существенно ниже, чем в популяции пациентов с нормальной массой тела, его коррекция (терапия препаратами мелатонина, уменьшение степени абдоминального ожирения, изменение образа жизни и гигиена сна, косвенно повышающие ночную выработку эндогенного мелатонина) может играть существенную роль в улучшении восприимчивости пациентов с МС и десинхронозом к гипотензивной терапии.

При анализе показателей эластичности сосудов выявлены достоверные отличия от группы контроля по показателям СПВ, ПЗВД, индекса аугментации, цСАД и цПД. При анализе влияния на СПВ различных показателей у пациентов с МС и циркадными нарушениями выявлена выраженная взаимосвязь между показателями, отражающими степень ИР, и состоянием сосудистой стенки. Помимо этого, выявленная корреляция выраженности нарушений сна с уровнем инсулинорезистентности, нарушениями адипокинового статуса, а также степенью гемодинамических расстройств, позволяет подтвердить существование порочного круга взаимосвязи между нарушенным ритмом выработки мелатонина, МС и АГ.

Эндотелиальная дисфункция, проявлением которой являются уменьшение диаметра плечевой артерии и ее вазоконстрикция при проведении пробы с реактивной гиперемией, достоверно коррелировала с нарушениями сна по данным шкалы субъективной оценки его качества при исследовании данных параметров в группе пациентов с МС.

Таким образом, МС, ИР, АГ и снижение ночного пика выработки

эндогенного мелатонина на фоне десинхроноза тесно связаны друг с другом и участвуют в формировании порочного круга, приводящего к метаболическим и сердечно-сосудистым осложнениям.

На II этапе для изучения влияния различных режимов терапии на антропометрические, метаболические, гемодинамические показатели, психоэмоциональное состояние, сомнологический статус и качество жизни больных с МС, АГ и циркадными нарушениями нами было проведено 12-недельное открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах.

Исходно 293 включенных пациента были разделены на 2 группы в зависимости от достижения или не достижения ими целевого уровня АД на текущей гипотензивной терапии в момент отбора в исследование. Рандомизация пациентов внутри групп проводилась методом конвертов.

Первую группу пациентов (238 человек) составили лица с верифицированным по критериям IDF 2005 г. диагнозом МС, суммарным баллом менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, АГ 1-2 степени, **достигшие** целевых уровней АД на фоне предшествующей гипотензивной терапии.

Во вторую группу (55 человек) вошли пациенты с диагнозом МС, подтвержденным по критериям IDF 2005 г., суммарным баллом менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, АГ 1-2 степени, **не достигшие** целевых уровней АД предшествующей гипотензивной терапии.

Пациенты первой группы методом конвертов были рандомизированы на три подгруппы.

Пациенты, у которых коррекцию метаболического синдрома проводили путем изменения образа жизни, составили 1А группу контроля (80 человек, средний возраст $52,3 \pm 6,3$ лет).

Пациенты группы 1В (80 человек, средний возраст $53,1 \pm 6,7$ лет) помимо рекомендаций по модификации образа жизни на визите

рандомизации был назначен метформин 1000 мг (препарат Глюкофаж®, Merck Sante, Франция) 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина). В такой дозировке пациенты группы 1 принимали препарат в течение 1-й недели исследования, со 2-й недели и до окончания периода наблюдения суточная доза метформина была повышена до 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина).

Пациенты группы 1С (78 человек, средний возраст $52,4 \pm 5,4$ лет) в дополнение к терапии метформином в аналогичной схеме, что и в группе 1, также получали препарат мелатонина (Циркадин®, SwissCo Services, AG, Швейцария) в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

Пациенты второй группы были рандомизированы методом конвертов на две подгруппы.

Пациентам группы 2А (28 человек, средний возраст $56,5 \pm 6,5$ лет) рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, а в качестве гипотензивной терапии назначалась фиксированная комбинация периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в сутки (Нолипрел® А Би-форте, Les Laboratoires Servier, Франция) на 12 недель.

Пациенты группы 2В (27 человек, средний возраст $55,6 \pm 9,7$ лет), помимо рекомендаций по модификации образа жизни, в качестве гипотензивной терапии получали фиксированную комбинацию эналаприла 20 мг и гидрохлортиазида (ГХТЗ) 12,5 мг в сутки на протяжении 12 недель исследования (Энап®-НЛ 20, KRKA (Словения)).

При исследовании **эффективности и переносимости монотерапии метформином МС у пациентов, имеющих нарушения сна**, нами была подтверждена эффективность и безопасность данного подхода.

Анализ влияния метформина на антропометрические показатели выявил незначительное, но достоверное снижение веса и ИМТ, а также содержания висцеральной жировой ткани за 12 недель терапии, в то время

как в группе контроля динамика этих параметров была статистически недостоверной. Это подтверждает положительное действие метформина на уменьшение массы висцерального жира.

Через 12 недель лечения у пациентов в группе метформина нами отмечено увеличение скорости ПЗВД, а также снижение индекса аугментации и СПВ на каротидно-фemorальном отрезке, что подтверждает благоприятное влияние метформина на эндотелиальную функцию. В группе контроля данные показатели достоверно не изменились.

Выявлено достоверное благоприятное воздействие метформина на инсулинорезистентность. Показатели активности АЛТ и АСТ в крови пациентов, получавших активную терапию, снизились к 12 неделе терапии, что является достоверным показателем улучшения чувствительности к инсулину у пациентов с МС. На фоне терапии не зарегистрировано ни одного случая даже кратковременного повышения уровня аминотрансфераз

Анализ многочисленных исследований продемонстрировал значительное повышение уровня ЛПВП на фоне приема метформина [146; 365]. При оценке влияния метформина на липидный обмен в нашем исследовании отмечены благоприятные влияния в липидном спектре, что соответствует имеющимся данным о положительных плеiotропных эффектах метформина, в частности его способности потенцировать повышение уровня ЛПВП. Это подтверждает результаты других исследований, демонстрирующих гиполипидемический эффект метформина [187; 363].

Анализ эффективности метформина в коррекции нарушений углеводного обмена при МС в условиях десинхроноза показал его благоприятное воздействие на инсулинорезистентность, как основной механизм возникновения и прогрессирования МС. Кроме того, наблюдалось более выраженное снижение показателя ТГ/ЛПВП в группе метформина по сравнению с группой контроля.

Оценка психоэмоционального состояния пациентов зафиксировала уменьшение степени тревожности и депрессии, а также прирост интегрального показателя качества жизни по данным унифицированных опросников в группе монотерапии метформином по сравнению с группой контроля. Тем не менее, ни в группе активной терапии метформином, ни в группе сравнения не зарегистрировано динамики по шкале субъективной оценки качества сна, что говорит об отсутствии влияния сравниваемых режимов терапии на сомнологический статус пациентов с циркадными нарушениями.

Полученные нами данные в соответствии с современными международными и национальными стандартами подтверждают, что метформин в сочетании с коррекцией образа жизни оправданно является препаратом первой линии при лечении пациентов с МС, вне зависимости от дальнейшей тактики интенсификации терапии [186; 296]. Терапия метформином эффективна, безопасна и помимо снижения ИР, характеризуется рядом других положительных плеiotропных эффектов, описанных выше.

Исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратом мелатонина пролонгированного высвобождения (Циркадин®) и метформином МС у пациентов, имеющих нарушения сна, показало, что назначение этой комбинации позволяет потенцировать положительные метаболические эффекты этих препаратов. Была доказана не только эффективность, но и безопасность, а также хорошая переносимость комбинированной терапии мелатонином и метформином.

Синергизм действия компонентов данной комбинации выразился в более эффективном снижении массы тела и содержания висцеральной жировой ткани, нежели при простом суммировании потенциальных эффектов отдельных препаратов. Так, через 12 недель наблюдения у пациентов в группе комбинированной терапии масса тела достоверно уменьшилась в

среднем на 6,2% ($p < 0,05$), в группе метформина снижение веса было так же статистически достоверным, но составило 5,4% ($p < 0,05$).

При анализе результатов биоимпедансометрии выявлено достоверное снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 5,8% в группе терапии мелатонином и метформином ($p < 0,05$). В группе метформина снижение данного показателя было недостоверным и сопоставимым по величине с результатом, полученным в контрольной группе, придерживавшейся только рекомендаций по изменению образа жизни. Похожие данные были получены в продолжительном исследовании Diabetes Prevention Program Outcomes Study, где при краткосрочном назначении метформина не наблюдалось значимого снижения массы тела. Исследователи сделали вывод о том, что значимое снижение веса достигается при длительном многолетнем регулярном приеме метформина с соблюдением рекомендаций по изменению образа жизни [114].

Использование мелатонина в терапии пациентов с МС и клиническими проявлениями десинхроноза привело к улучшению качества сна и нормализации ритма «сон-бодрствование», что дает преимущества в лечении данной категории пациентов. В связи с наличием в анамнезе данных пациентов указаний на хронические диссомнические расстройства, а также диагностированным на визите скрининга «синдрому ночной еды» и компульсивному перееданию в вечернее и ночное время, улучшение качества сна привело, как следствие, к более тщательному соблюдению диетических рекомендаций. Это позволило в большей степени, чем пациентам группы метформина, нормализовать пищевой режим. Таким образом, назначение мелатонина лицам с хронической инсомнией может быть обосновано не только с позиций профилактики СД 2 типа, но и за счет их плеiotропного действия на пищевое поведение и массу тела.

Комбинированная терапия мелатонином и метформином оказалась более эффективна, чем монотерапия метформином в борьбе с инсулинорезистентностью, как ведущим патогенетическим фактором

развития МС. При оценке влияния различных режимов терапии на углеводный обмен обнаружено более выраженное статистически значимое снижение индекса НОМА и базальной инсулинемии в группе, получающей комбинированную терапию мелатонином и метформином, по сравнению с группой метформина, что свидетельствует о патогенетической обоснованности комбинированной терапии в плане влияния на основной механизм возникновения и прогрессирования МС.

При оценке влияния различных режимов терапии на углеводный обмен нами были получены данные, полностью соответствующие результатам предшествующих исследований [76; 290]. В обеих группах, несмотря на небольшое снижение уровня тощаковой гликемии, клинически значимого воздействия на исходно нормальные уровни глюкозы выявлено не было. Назначаемая терапия не привела к развитию гипогликемий ни в случае монотерапии метформином, ни при добавлении к нему мелатонина.

При оценке влияния на липидный спектр к концу периода наблюдения в группе комбинированной терапии отмечено незначительное, однако достоверное, снижение уровня ОХС и ЛПНП крови. Кроме того, выявлено достоверное повышение ЛПВП на 17,4% против 9,6% в группе метформина ($p < 0,05$). Изменения данных показателей связаны с рядом факторов: нормализацией углеводного обмена, снижением массы тела, уменьшением ОТ, а также с тем, что мелатонин и метформин обладают антиатерогенным плеiotропным эффектом. В группе комбинированной терапии мелатонином и метформином отмечено более выраженное снижение уровня ТГ на 15,2% ($p < 0,05$), что, по-видимому, является проявлением гиполипидемического действия мелатонина, которое было показано ранее [205].

Полученные нами данные позволяют говорить о положительном влиянии комбинированной терапии мелатонина и метформина на липидный профиль пациентов с МС. Поскольку применение метформина при МС широко практикуется и всесторонне изучено, наши данные лишь в очередной раз подтверждают существующую доказательную базу об антиатерогенной

активности данного препарата [59; 115]. Однако наличие у пациентов с МС и нарушениями сна более выраженных хронодизруптивных изменений липидного обмена приводят к недостаточной эффективности монотерапии метформином. Применение мелатонина в комплексной терапии МС у данной категории больных позволит усилить контроль над таким компонентом МС, как дислипидемия.

Назначаемая терапия привела к уменьшению активности аминотрансфераз сыворотки крови. В группе комбинации мелатонина с метформином снижение АЛТ составило 11,8% и статистически достоверно не отличалось от такового в группе метформина – 11,6% ($p < 0,05$). Это позволяет сделать вывод о самостоятельном влиянии метформина на данный показатель, что подтверждают данные небольших исследований, проведенных ранее [206; 344].

В ряде исследований [150; 151] установлено, что у пациентов с ночной АГ, не корригируемой приемом традиционных гипотензивных препаратов, дополнительное назначение мелатонина приводит к достоверному снижению АД во время сна. По данным Ю.Н. Замотаева [9], изучалось влияние мелатонина на суточные колебания АД у пациентов с АГ, занятых на производстве со сменным графиком работы. Из 57 пациентов 23 получали гипотензивную терапию в сочетании с мелатонином, а 34 — только традиционные гипотензивные препараты. Основываясь на результатах исследования, автор сделал вывод о том, что мелатонин не только повышает эффективность традиционной гипотензивной терапии, но и позволяет нормализовать нарушения циркадианного ритма АД у этой категории пациентов [9]. В то же время в исследовании, проведенном Т. Rechcinski и соавт., нормализация суточного ритма колебаний АД отмечена только у 35% пациентов, получавших мелатонин, и у 15% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,6$) [277].

В нашем исследовании на фоне добавления к традиционной терапии МС препарата мелатонина пролонгированного высвобождения отмечалось не

только снижение среднесуточных цифр САД и ДАД, а также времени нагрузки давлением, но и нормализация суточного профиля АД: отмечен статистически значимый прирост числа «дипперов» с 15,8% до 57,9% в общей структуре группы, снижение количества «нон-дипперов» с 57,9% до 31,5% и «найт-пикеров» - с 23,7% до 5,3% ($p < 0,05$). Полученные нами данные подтверждаются и результатами метаанализа, выполненного E. Grossman et al., в котором авторы пришли к заключению, что только применение пролонгированного мелатонина позволяет достоверно снизить АД во время сна, в то время как препараты мелатонина быстрого высвобождения не дают достоверного гипотензивного эффекта [151].

Коррекция неблагоприятных факторов образа жизни и патогенетическая терапия обменных нарушений способствовали улучшению показателей эндотелиальной функции в большей степени в группе комбинированной терапии мелатонином и метформином, кроме того, терапия данной комбинацией препаратов способствовала улучшению эластичности сосудов, что проявилось достоверным снижением СПВ и индекса аугментации. Экспериментальные данные о влиянии метформина на эндотелиальную функцию также показали, что метформин, хотя и не значимо, но способствует восстановлению поврежденной эндотелиальной функции [50; 174; 197]. Мелатонин, в свою очередь, ранее показал свое положительное действие на эндотелий у пациентов с МС [335].

Применение препаратов мелатонина в комплексном лечении больных МС приводит к более выраженному снижению сосудистого возраста, что в целом свидетельствует об общем уменьшении сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов.

В обеих группах к концу лечения выявлено улучшение психоэмоционального состояния, снижение тревожности и депрессии, однако в группе мелатонина с метформином снижение количества баллов по шкале депрессии опросника HADS составило к концу 12 недели терапии 19,1%

($p < 0,05$), что предположительно связано с благоприятным влиянием добавления мелатонина на сон.

Улучшение как физического, так и психического показателей качества жизни зафиксировано к концу исследования в группе комбинированной терапии мелатонином и метформином, в то время как пациенты, получавшие монотерапию метформином, отмечали в большей степени улучшение физического компонента качества жизни. Интегральный показатель психического функционирования в данной группе пациентов оставался через 12 недель терапии метформином на исходном уровне, что вероятно связано с отсутствием благоприятного эффекта препарата на сон.

Общая частота нежелательных явлений в нашем исследовании была сравнимой в группах комбинированной терапии и монотерапии метформином. Из клинически значимых нежелательных явлений при приеме мелатонина пролонгированного высвобождения отмечено 2 случая кратковременной головной боли, при приеме метформина – преходящие диспептические явления со стороны ЖКТ (3 случая). Не было отмечено ухудшения побочных эффектов метформина при добавлении к терапии мелатонина. Частота нежелательных явлений не увеличивалась с продолжительностью терапии, и их нельзя было отнести к категории «серьезные». Ухудшения побочных эффектов метформина при добавлении к терапии мелатонина не зафиксировано.

Проведенное нами исследование доказало высокую эффективность, безопасность и удобство применения комбинации мелатонина и метформина у лиц с МС и нарушениями сна. Благодаря своему положительному влиянию на массу тела, артериальное давление, липидный спектр, показатели углеводного обмена, и с учетом профиля фармакологической безопасности, мелатонин обладает большим потенциалом применения в клинической практике в качестве дополнительного компонента в терапии больных МС с диссомнией.

При исследовании нами **эффективности гипотензивной терапии у пациентов с МС и нарушениями сна, не достигших целевого АД на фоне предшествующей терапии любым классом антигипертензивных препаратов**, был проведен сравнительный анализ влияния на суточные ритмы АД, ритм «сон-бодрствование», гемодинамические и метаболические параметры пациентов двух фиксированных комбинаций: периндоприла с индапамидом и эналаприла с гидрохлортиазидом. Вот

Показатели АД по-прежнему остаются определяющими прогностическими факторами при оценке общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ на фоне МС. Учеными выяснено, что чаще всего для достижения целевого уровня АД и его длительного поддержания требуется применение комбинированной антигипертензивной терапии [64]. Одним из преимуществ комбинированной терапии перед монотерапией является воздействие на разные патогенетические механизмы АГ, которые не только усиливают антигипертензивный эффект, но и препятствуют его ускользанию со временем [92]. Тем не менее, в условиях, когда АГ развилась на фоне МС и длительного десинхроноза, немаловажными являются и оказываемые метаболические эффекты комбинированной гипотензивной терапии, и кроме того, её способность влиять на профиль АД в течение суток.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами первой линии в лечении АГ, не только снижая АД, но и оказывая массу плеiotропных эффектов, что позволяет достичь эффективного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [362].

С 1950-х годов диуретики играют важную роль в лечении АГ. За прошедшие десятки лет применения диуретики подвергались тщательному и всестороннему изучению их эффективности, и безопасности. Согласно данным, полученным в ходе систематических обзоров последних 30-ти лет использования диуретиков в лечении АГ, эта группа препаратов оказалась эффективна в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с АГ. По данным нового Кокрановского метаанализа 2015 г.,

диуретики в качестве стартовой терапии АГ оказались более эффективны в снижении риска развития хронической сердечной недостаточности и инсульта в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [332]. Вместе с тем известно, что длительное применение тиазидных диуретиков сопровождается достоверным повышением риска развития СД 2 типа [119].

В нашей работе мы изучали влияние фиксированных комбинаций периндоприла с индапамидом и эналаприла с гидрохлортиазидом на показатели суточного профиля АД, СПВ, показатели центральной гемодинамики, метаболические параметры и динамику цитокинового профиля, а также качество жизни пациентов с МС, неконтролируемой на монотерапии любым классом АГП гипертензией и хроническими нарушениями сна.

В ходе исследования было выявлено, что при схожей способности препаратов снижать офисное АД, применение комбинации периндоприла с индапамидом позволяет контролировать АД на протяжении суток, нормализуя физиологичные циркадные колебания АД, в отличие от комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом, применение которой обеспечивает эффективное снижение лишь дневного уровня АД, не оказывая значимого влияния на его ночной уровень.

Одним из основных требований к подобным препаратам является контроль АД в течение всех суток, так как у большинства пациентов с циркадными нарушениями отмечаются ночные подъемы уровня АД или отсутствие его физиологического ночного снижения. Анализ степени ночного снижения в подгруппах пациентов показал, что пациенты, принимавшие комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида, недостаточно контролируют АД в ночные часы, в отличие от положительного влияния на суточный индекс фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг. Это подтверждается также и структурой по суточному индексу времени САД и ДАД обеих групп. На фоне 12-недельной терапии

фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом отмечен статистически значимый прирост числа «дипперов» с 35,7% до 60,7% в общей структуре группы ($p < 0,05$). Количество «нон-дипперов», напротив, снизилось с 42,8% до 25% ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений в циркадном ритме АД пациентов, получавших на протяжении 12 недель терапию эналаприлом в комбинации с ГХТЗ, не произошло.

Кроме того, препараты по-разному влияют на ИВСАД и ИВДАД, НСАД и НДАД за сутки, дневные и ночные часы. Снижение этих значений было отмечено в обеих группах, однако максимальное снижение вышеперечисленных параметров было отмечено в группе, получавшей фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, наименьшее – в группе комбинации эналаприла и гидрохлортиазида. Сходные данные были получены и другими исследователями [302].

АГ и нарушение суточного ритма АД играют важную роль в патогенезе нарушений сна и оказывают взаимоотягощающее влияние. Восстановление нормального суточного ритма АД за счет коррекции гиперактивации САС в ночное время, нормализации респираторного паттерна, сатурации крови и фаз сна приводит к улучшению качества ночного сна, снижению сонливости днем и вследствие этого к рефлекторной нормализации уровня мелатонина.

Важно подчеркнуть, что наибольшее снижение величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД отмечено нами на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом.

Стоит отметить несколько худший контроль суточного профиля АД, полученный в группе пациентов, получавших комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида, который скорее всего связан с тем, что у обоих препаратов в комбинации отсутствует 24-часовой контроль АД.

Определение способности современных препаратов, используемых в настоящее время, оказывать терапевтическое положительное влияние опосредованно через повышение артериальной эластичности, может помочь в определении клинической ценности препаратов, так как не все препараты,

снижая АД, влияют на артериальную растяжимость. В нашем исследовании обнаружено, что оба режима терапии одинаково эффективно снижают показатели центральной гемодинамики – цСАД и цПД. Кроме того, положительное влияние терапии периндоприлом в комбинации с индапамидом на упруго-эластические свойства сосудов по сравнению с влиянием, оказываемым эналаприлом и гидрохлортиазидом, оказалось достоверно более выраженным, что подтвердило органопротективные свойства данной комбинации в отношении сосудистой стенки. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования CAFÉ, ставшего вторым крупным исследованием после REASON (Asmar R., London G.M., O'Rourke M.E., et al., 2001), показавшим, что антигипертензивная терапия с включением в нее периндоприла приводит к существенному снижению величины пульсового АД, улучшению показателей сосудистой жесткости и центрального аортального давления.

Подтверждено положительное действие периндоприла в комбинации с индапамидом на эндотелиальную функцию. Хотя после короткого времени приема ИАПФ влияние на жесткость артерий не столь выражено, существует значительное количество доказательств того, что регулярный и длительный прием этой группы препаратов в течение нескольких месяцев уменьшает сосудистую жесткость, что, скорее всего, связано с тем, что структурные изменения в артериях происходят в течение некоторого времени. Полученные нами данные подтверждаются многочисленными исследованиями. Так, в исследовании EUROPA, выявлено достоверное положительное влияние периндоприла на функцию сосудистой стенки у пациентов с ИБС (EUROPA Study Investigators, 2003). Более того, в подисследовании PERTINENT показано, что терапия периндоприлом в течение года приводит к достоверному уменьшению эндотелиальной дисфункции: увеличению экспрессии и активности eNOS - фермента, отвечающего за синтез оксида азота, замедлению скорости апоптоза - гибели клеток сосудистого эндотелия, повышению уровня брадикинина,

уменьшению признаков воспаления в сосудистой стенке (Ceconi C. et al., 2008).

Обе исследуемые комбинации оказались нейтральны в плане влияния на антропометрические параметры, не вызвав статистически значимых изменений в массе тела, ОТ или ОБ, количестве жировых отложений по данным импедансометрии у пациентов.

Подтверждены благоприятные метаболические эффекты комбинации периндоприла с индапамидом. У пациентов с МС, АГ и нарушениями сна, получавших данную комбинированную терапию в течение 12 недель отмечено достоверное снижение уровня ТГ на 13,6% и повышение уровня ЛПВП на 11,1% ($p < 0,05$). В то же время у пациентов из группы эналаприла с гидрохлортиазидом уровень антиатерогенных ЛПВП у пациентов этой группы снизился на 4,9%, а атерогенных ТГ – возрос на 1%, что является неблагоприятным метаболическим эффектом рассматриваемой комбинации.

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное достоверное снижение тощаковой гликемии (гиперактивация РААС – гликемия – гиперактивация САС) и инсулинемии, а также индекса инсулинорезистентности в группе периндоприла с индапамидом, что, по-видимому, связано со снижением веса и содержания висцерального жира, более выраженным снижением АД и атерогенных фракций липидного спектра у пациентов в этой группе. Достоверного влияния на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности фиксированная комбинация эналаприла с гидрохлортиазидом не оказала, однако обращает на себя внимание неблагоприятная динамика исследуемых параметров, говорящая об усугублении инсулинорезистентности на фоне данного режима терапии [246].

Анализ динамики уровней адипоцитокинов подтвердил более благоприятный метаболический профиль действия периндоприла с индапамидом. Через 12 недель терапии у пациентов, принимавших данную комбинацию, было отмечено статистически значимое снижение уровня

лептина на 10% и вчСРБ на 17,7% ($p<0,05$), а также повышение адипонектина на 6,7% ($p<0,05$). В группе эналаприла с гидрохлортиазидом наблюдались противоположные изменения, не достигшие уровня статистической достоверности: уровень лептина у пациентов, возрос в среднем на 2,0%, вчСРБ – на 12,9%, уровень адипонектина снизился на 3,3%.

Результаты нашей работы подтвердили высокую эффективность и безопасность применения комбинации периндоприла с индапамидом лечения АГ у больных с нарушением углеводного и липидного обмена и множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. Что, вероятно является общей закономерностью, выявленной еще в исследованиях ACCOMPLISH и STAR [53], где также было показано неблагоприятное влияние тиазидсодержащей комбинации на метаболические параметры крови. Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждаются литературными данными [104].

Влияние антигипертензивной терапии на «суррогатные точки», в частности качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов, считается важным при сопоставлении клинических особенностей и преимуществ различных гипотензивных препаратов наряду с их гипотензивной активностью.

Отмечено статистически значимое положительное влияние терапии периндоприлом в комбинации с индапамидом на психоэмоциональное состояние пациентов с МС, АГ и нарушениями сна. Количество пациентов с нормальным психоэмоциональным состоянием по данным опросника HADS возросло: в группе периндоприла с индапамидом с 53,6% до 71,5%, в группе эналаприла с гидрохлортиазидом с 40% до 60% ($p<0,05$). Изменения структуры психоэмоциональных расстройств можно наблюдать и при анализе динамики результатов тестирования по шкале депрессии. Исходно в обеих исследуемых группах доля пациентов с субклинической депрессией составляла 50%, клинически выраженная депрессия наблюдалась у 25% пациентов группы периндоприла с индапамидом и 30% пациентов группы

эналаприла с гидрохлортиазидом. Через 12 недель терапии число пациентов с субклинической и клинической депрессией достоверно снизилось до 39,3% и 21%, соответственно, в группе периндоприла с индапамидом ($p < 0,05$), в группе же эналаприла с гидрохлортиазидом это снижение не достигло уровня статистической значимости, а доля пациентов с клинической депрессией осталась прежней.

Анализ опросника SF-36 выявил достоверное улучшение показателей качества жизни в группе терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом и группе, получавшей терапию сравнения, как по шкалам физического, так и психического здоровья, улучшение общего состояния здоровья и жизненной активности.

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов обеспечивают большую приверженность пациентов терапии, лучший контроль АД, снижение частоты побочных эффектов и стоимости лечения. За последние годы во многих рандомизированных исследованиях с применением антигипертензивной терапии удалось достичь статистически значимого снижения общей смертности в группах активной терапии комбинацией индапамида и периндоприла [104; 221; 264].

Таким образом, применение комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом 1 раз в сутки не устраняет опасный утренний подъем АД, может способствовать усугублению метаболических нарушений при МС. Этих недостатков лишена комбинация периндоприла и индапамида, отличающаяся хорошей переносимостью, высокой эффективностью и безопасностью лечения.

На основании проведенного исследования нами был сделан вывод, что нарушения циркадного ритма выработки мелатонина, повышение АД и МС взаимообусловлены, и возникающий порочный круг способствует усугублению проявлений каждой из этих патологий. Адекватная медикаментозная коррекция каждого из компонентов этого патологического

кластера позволяет значительно уменьшить степень взаимовлияния и тяжесть каждого из них.

Можно заключить, что применение препаратов мелатонина является перспективным направлением не только при нарушении сна, но и при АГ. Мелатонин позволяет усилить гипотензивный эффект основной терапии, в особенности при отсутствии адекватного снижения АД в ночные часы, а также у больных с метеорологической и геомагнитной зависимостью. Нам представляется, что мелатонин все еще является недооцененным врачами-интернистами лекарственным средством и в будущем должен найти более широкое применение в клинике внутренних болезней.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность, хорошую переносимость и целесообразность применения комбинированной терапии метформином и мелатонином в лечении больных метаболическим синдромом. Она достоверно оказала благоприятный эффект на углеводный и липидный обмен, массу тела, показатели артериального давления, привела к улучшению качества сна и повышению качества жизни пациентов с хроническими диссомническими расстройствами.

На основании этих данных практическому врачу может быть предложен следующий алгоритм действий при терапии МС у лиц с нарушениями сна (Рисунок 7.1.):



Рисунок 7.1. Алгоритм лечения пациентов с МС, АГ и нарушениями сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Диссомния при МС ассоциирована с ИР (индекс НОМА-IR выше 2,7 мкЕд/мл у 72% больных), дислипидемией и хроническим низкоинтенсивным неинфекционным воспалением (повышение уровня лептина на 159,9%, вчСРБ на 189,8%, снижение уровня адипонектина на 36,5% ($p<0,05$)).
2. Сочетание МС и диссомнии характеризуется дисфункцией эндотелия со снижением ПЗВД на 29% ($p<0,05$) и нарушением упруго-эластических свойств сосудистой стенки (в частности, с повышением СПВ на 22,8%, цСАД на 18%, цПД на 37,7%, ИА на 35% ($p<0,05$)). Выявлена выраженная корреляционная связь между показателями, отражающими степень диссомнических расстройств и выраженностью ИР и эндотелиальной дисфункции.
3. Расстройствам сна при МС сопутствуют нарушения суточного профиля АД (снижение числа «дипперов» ниже на 42% при повышении «нон-дипперов» на 41% и «найт-пикеров» на 16% ($p<0,05$)).
4. Диссомния при МС ухудшает качество жизни пациентов и повышает у них частоту психоэмоциональных расстройств в сравнении с общей популяцией (чаще отмечаются проявления субклинической (на 15%) и клинической (на 30%) депрессии).
5. Комбинированная терапия МЛТ и Мф пациентов с МС и нарушениями сна высокоэффективна и безопасна. Коррекция диссомнических расстройств препаратом МЛТ сопровождается улучшением качества сна пациентов, увеличением суммарной балльной оценки субъективных характеристик сна с $16,3\pm 2,0$ до $21,1\pm 2,6$ балла с достижением нормальных значений у 73,6% пациентов ($p<0,05$)), что повышает их приверженность к проводимой терапии, а также способствует снижению массы тела на 6,2%

($p<0,05$), содержания висцеральной жировой ткани на 5,8% ($p<0,05$), выраженности хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (снижение лептина на 16,8%, вчСРБ на 25,7%, повышение адипонектина на 10,8% ($p<0,05$)), повышает чувствительность тканей к инсулину (снижение индекса НОМА-IR на 29% и соотношения ТГ/ЛПВП на 32% ($p<0,05$)) оказывает положительное влияние на эндотелиальную функцию (повышение ПЗВД на 9% ($p<0,05$)) и эластичность сосудов (снижение СПВ на 10%, ИА на 17% ($p<0,05$)).

6. Коррекция диссомнических расстройств препаратом МЛТ в дополнение к гипотензивной терапии улучшает контроль АД у лиц с МС и нарушениями сна (снижение дневных индексов времени САД и ДАД на 27% и 35,5%, ночных – на 34,4% и 31,4%, а суточных – на 30,6% и 35,5 %, по результатам СМАД соответственно ($p<0,05$)).

7. Гипотензивная терапия пациентов с МС и нарушениями сна, изначально не достигших целевого уровня АД на терапии любым классом АГП при назначении фиксированных комбинаций периндоприла с индапамидом или эналаприла с ГХТЗ улучшает степень контроля на 14,5% и 13,4% по САД и на 6,3% и 6,6% по ДАД, соответственно.

8. Выявлено более выраженное положительное влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом на суточный профиль АД и ритм «сон-бодрствование», эндотелиальную функцию, метаболические параметры, суточный профиль АД показатели эластичности резистивных и амортизирующих сосудов, при наличии нарушений сна у пациентов с МС.

Практические рекомендации

1. Обследование пациентов с МС должно включать в себя активное выявление нарушений сна при помощи стандартизированных опросников.
2. Рекомендовано назначение комбинированной терапии мелатонином и метформином при выявлении хронических диссомнических

расстройств у пациентов с МС, так как препараты в составе данной комбинации потенцируют положительные эффекты друг друга.

3. Пациентам с нарушением сна рекомендовано обязательное проведение СМАД для выявления скрытых нарушений суточного профиля АД.

4. Пациентам с МС и нарушениями сна, а также АГ, нарушением суточного профиля АД по данным СМАД, повышением показателей эластичности резистивных и амортизирующих сосудов, показано назначение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом, а не комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Одним из направлений следует считать изучение перспектив воздействия терапии препаратами мелатонина на терапевтическую патологию, сопровождающую расстройства сна, а также поиск наиболее эффективных режимов комбинированной терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов В. Н., Батурин Д. А., Айламазян Э. К. Эпифиз, свет и рак молочной железы //Вопр. онкол. – 2002. – Т. 48. – №. 4-5. – С. 524-5.
2. Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71. – №. 3. – С. 65-71.
3. Блинова В. В. Артериальная гипертензия с метаболическими нарушениями: тактика ведения больных в амбулаторных условиях : дис. – Саратов, 2009.
4. Бойцов С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 13. – №. 4. – С. 4-14.
5. Васильев Д. А., Семенова Н. В., Берштейн Л. М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные новообразования: степень риска и меры воздействия //Российский онкологический журнал. – 2008. – №. 3. – С. 49-53.
6. Гриненко Т. Н., Баллюзек М. Ф., Кветная Т. В. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме //Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – №. 2.
7. Джериева И. С., Волкова Н. И., Давиденко И. Ю. Дисбаланс секреции мелатонина как дополнительная причина нарушений углеводного обмена //Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – №. 1.
8. Джериева И. С., Волкова Н. И., Рапопорт С. И. Мелатонин и метаболический синдром: существует ли связь? //Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – №. 10. – С. 109-112.
9. Замотаев Ю. Н. Применение мелатонина для коррекции нарушений сна у лиц с артериальной гипертензией, занятых сменной работой на конвейерном производстве //Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – №. 3.
10. Заславская Р. М., Щербань Э. А., Логвиненко С. И. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией //Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86. – №. 9. – С. 64-67.

11. Злыднева М. А. Хронобиологические аспекты повышения эффективности терапии в клинике внутренних болезней : дис. – Тула 2006, 2006.
12. Костенко Е. В., Маневич Т. М., Тяжельников А. А. Особенности сопутствующих заболеваний системы кровообращения у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Материалы Всероссийской конференции с международным участием //Москва. – 2014.
13. Левин Я. И. и др. Фармакотерапия инсомний: роль мелатонина //Расстройства сна.—С.-Петербург: МИА. – 1995. – С. 56-61.
14. Леонова М. В. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) //Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 88. – №. 2-9.
15. Мазо Г. Э., Шманева Т. М. Метаболический синдром у пациентов с депрессивным расстройством: актуальное состояние проблемы (обзор литературы) //Обзор психиатрии и медицинской психологии им. ВМ Бехтерева. – 2009. – №. 4. – С. 9-12.
16. Маньчева Т. А., Плотникова Н. А. Мелатонин и метформин подавляют опухолевый рост при индуцированных бенз (а) пиреном неоплазиях у мышей //Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – №. 2.
17. Мартынова А. Г. и др. Артериальная гипертония и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы //Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83. – №. 8. – С. 32-36.
18. Муромцева Г. А. и др. Распространенность факторов риска инфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 13. – №. 6. – С. 4-11.
19. Олейников В. Э. и др. Особенности симпатического тонуса при эссенциальной гипертонии и гипертонии, ассоциированной с метаболическим синдромом //Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 12. – №. 4. – С. 247-252.
20. Перова Н. В., Метельская В. А. Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции //М.: Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т. – 2008.
21. Рапопорт С. И. Мелатонин: перспективы применения в клинике. – 2014.
22. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины //Ожирение и метаболизм. – 2011. – №. 1.

23. Сергеева В. В. и др. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме //Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – №. 6.
24. Сидоров А. В. Типология психологических особенностей пациентов с алиментарным ожирением //Психологические исследования: электронный научный журнал. – 2012. – №. 1. – С. 10-10.
25. Чазова И. Е. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6. – №. 6 S2. – С. 2-26.
26. Шатило В. Б., Бондаренко Е. В., Антонюк-Щеглова И. А. Метаболические нарушения у пожилых больных с гипертонической болезнью и их коррекция мелатонином //Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. – №. 1. – С. 84-89.
27. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О. Метаболический синдром. – Реафарм, 2004.
28. Шилов А. М. и др. Ожирение и артериальная гипертензия //Лечащий врач. – 2008. – №. 2. – С. 8-13.
29. Шилов А. М. и др. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом //Эффективная фармакотерапия. – 2008. – №. 3. – С. 44-49.
30. Яхно Н. Н., Захаров В. В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии //Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – №. 12-13. – С. 539-542.
31. Agabiti-Rosei C. et al. Anticontractile activity of perivascular fat in obese mice and the effect of long-term treatment with melatonin //Journal of hypertension. – 2014. – Т. 32. – №. 6. – С. 1264-1274.
32. Agil A. et al. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats //Journal of pineal research. – 2011. – Т. 50. – №. 2. – С. 207-212.
33. Agil A. et al. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats //Journal of pineal research. – 2013. – Т. 54. – №. 4. – С. 381-388.
34. Agil A. et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats //Journal of pineal research. – 2012. – Т. 52. – №. 2. – С. 203-210.
35. Aguilar-Valles A. et al. Obesity, adipokines and neuroinflammation //Neuropharmacology. – 2015. – Т. 96. – С. 124-134.
36. Aihara A. et al. Discrepancy between screening blood pressure and ambulatory blood pressure: a community-based study in Ohasama //Hypertension Research. – 1998. – Т. 21. – №. 2. – С. 127-136.

37. Åkerstedt T., Nilsson P. M. Sleep as restitution: an introduction //Journal of internal medicine. – 2003. – T. 254. – №. 1. – C. 6-12.
38. Alamdari N. M. et al. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women //Hormone and Metabolic Research. – 2015. – T. 47. – №. 07. – C. 504-508.
39. Al-Daghri N. M. et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances //European journal of clinical investigation. – 2013. – T. 43. – №. 2. – C. 183-189.
40. Alessi M. C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2006. – T. 26. – №. 10. – C. 2200-2207.
41. Al-Mahabashy H. M. et al. The effects of melatonin on the oxidative stress, protein glycation, microalbuminuria and lipid profile in type 2 diabetes mellitus //Iraqi J Pharm Sci. – 2006. – T. 15. – C. 27-32.
42. Alonso-Vale M. I. C. et al. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBP β transcriptional activity //Journal of pineal research. – 2009. – T. 47. – №. 3. – C. 221-227.
43. Alonso-Vale M. I. C. et al. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression //Journal of pineal research. – 2006. – T. 41. – №. 1. – C. 28-34.
44. Amato M. C. et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population //Lipids in health and disease. – 2011. – T. 10. – №. 1. – C. 183.
45. American Academy of Sleep Medicine et al. International classification of sleep disorders //Diagnostic and coding manual. – 2005. – C. 51-55.
46. American Diabetes Association et al. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S14–S80Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90 //Diabetes care. – 2014. – T. 37. – №. 3. – C. 887-887.
47. Anhê G. F. et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus //Journal of neurochemistry. – 2004. – T. 90. – №. 3. – C. 559-566.
48. Anisimov V. N. Effects of exogenous melatonin—a review //Toxicologic pathology. – 2003. – T. 31. – №. 6. – C. 589-603.
49. Arpaci D. et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and visceral adipose tissue in lean patients with polycystic ovary syndrome //Journal of ovarian research. – 2015. – T. 8. – №. 1. – C. 71.

50. Arunachalam G. et al. Metformin modulates hyperglycemia-induced endothelial dysfunction through SIRT1 //The FASEB Journal. – 2013. – T. 27. – №. 1 Supplement. – C. lb612-lb612.
51. Asmar R. G. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol //Hypertension. – 2001. – T. 38. – №. 4. – C. 922-926.
52. Atlas I. D. F. D. In., 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017 //URL: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html>. – 2017.
53. Bakris G. et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome //Diabetes Care. – 2006. – T. 29. – №. 12. – C. 2592-2597.
54. Balistreri C. R., Caruso C., Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases //Mediators of inflammation. – 2010. – T. 2010.
55. Baltaci A., Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc //Acta Biologica Hungarica. – 2007. – T. 58. – №. 4. – C. 335-343.
56. Barbatelli G. et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation //American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2010. – T. 298. – №. 6. – C. E1244-E1253.
57. Barlow-Walden L. R. et al. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity //Neurochemistry international. – 1995. – T. 26. – №. 5. – C. 497-502.
58. Bartness T. J., Wade G. N. Photoperiodic control of seasonal body weight cycles in hamsters //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 1985. – T. 9. – №. 4. – C. 599-612.
59. Batchuluun B. et al. The cardiovascular effects of metformin: conventional and new insights //J Endocrinol Diabetes Obes. – 2014. – T. 2. – №. 2. – C. 1035.
60. Bellet M. M. et al. The time of metabolism: NAD⁺, SIRT1, and the circadian clock //Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2011. – T. 76. – C. 31-38.
61. Bell-Pedersen D. et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms //Nature Reviews Genetics. – 2005. – T. 6. – №. 7. – C. 544.
62. Berger N. A. Impact of sleep and sleep disturbances on obesity and cancer. – Springer, 2016.

63. Bertuglia S., Reiter R. J. Melatonin reduces microvascular damage and insulin resistance in hamsters due to chronic intermittent hypoxia //Journal of pineal research. – 2009. – T. 46. – №. 3. – C. 307-313.
64. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration et al. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials //The Lancet. – 2015. – T. 385. – №. 9971. – C. 867-874.
65. Böhlen L. et al. Metabolic neutrality of perindopril: focus on insulin sensitivity in overweight patients with essential hypertension //Journal of cardiovascular pharmacology. – 1996. – T. 27. – №. 6. – C. 770-776.
66. Boivin D. B. et al. Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells //Blood. – 2003. – T. 102. – №. 12. – C. 4143-4145.
67. Bollinger T. et al. Circadian clocks in mouse and human CD4⁺ T cells //PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 12. – C. e29801.
68. Bongiorno D. et al. Localization and interactions of melatonin in dry cholesterol/lecithin mixed reversed micelles used as cell membrane models //Journal of pineal research. – 2005. – T. 38. – №. 4. – C. 292-298.
69. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator //Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). – 2014. – T. 14. – №. 3. – C. 159-168.
70. Bonnefont-Rousselot D., Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging //Toxicology. – 2010. – T. 278. – №. 1. – C. 55-67.
71. Boren E., Gershwin M. E. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype //Autoimmunity reviews. – 2004. – T. 3. – №. 5. – C. 401-406.
72. Bowker S. L. et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin //Diabetes care. – 2006. – T. 29. – №. 2. – C. 254-258.
73. Brasier A., Recinos A., Eledrisi M. Vascular Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor Principles of Molecular Cardiology //Contemporary Cardiology. – 2005. – T. 6. – C. 577-604.
74. Braun K. F. et al. All-cause in-hospital mortality and comorbidity in diabetic and non-diabetic patients with stroke //Diabetes research and clinical practice. – 2012. – T. 98. – №. 1. – C. 164-168.
75. Cagnacci A. et al. Acute modifications in the levels of daytime melatonin do not influence leptin in postmenopausal women //Journal of pineal research. – 2002. – T. 33. – №. 1. – C. 57-60.

76. Cagnacci A. et al. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women //Clinical endocrinology. – 2001. – T. 54. – №. 3. – C. 339-346.
77. Canivet C. et al. Insomnia increases risk for cardiovascular events in women and in men with low socioeconomic status: a longitudinal, register-based study //Journal of psychosomatic research. – 2014. – T. 76. – №. 4. – C. 292-299.
78. Cannon B., Nedergaard J. A. N. Brown adipose tissue: function and physiological significance //Physiological reviews. – 2004. – T. 84. – №. 1. – C. 277-359.
79. Canpolat S. et al. Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat //European journal of pharmacology. – 2001. – T. 428. – №. 1. – C. 145-148.
80. Cappuccio F. P. et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults //Sleep. – 2008. – T. 31. – №. 5. – C. 619-626.
81. Cardinali D. P. et al. Disrupted chronobiology of sleep and cytoprotection in obesity: possible therapeutic value of melatonin //Neuro Endocrinol Lett. – 2011. – T. 32. – №. 5. – C. 588-606.
82. Cardinali D. P. et al. Melatonin role in experimental arthritis //Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders. – 2004. – T. 4. – №. 1. – C. 1-10.
83. Carpentieri A. et al. Antioxidant and antiapoptotic properties of melatonin restore intestinal calcium absorption altered by menadione //Molecular and cellular biochemistry. – 2014. – T. 387. – №. 1-2. – C. 197-205.
84. Carrillo-Vico A. et al. Melatonin: buffering the immune system //International Journal of Molecular Sciences. – 2013. – T. 14. – №. 4. – C. 8638-8683.
85. Carter D. et al. Differential effects of metformin on bile salt absorption from the jejunum and ileum //Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2003. – T. 5. – №. 2. – C. 120-125.
86. Carter D. et al. Effects of metformin on bile salt transport by monolayers of human intestinal Caco-2 cells //Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2002. – T. 4. – №. 6. – C. 424-427.
87. Cederberg A. et al. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance //Cell. – 2001. – T. 106. – №. 5. – C. 563-573.
88. Celinski K. et al. Altered basal and postprandial plasma melatonin, gastrin, ghrelin, leptin and insulin in patients with liver cirrhosis and portal hypertension without and with oral administration of melatonin or tryptophan //Journal of pineal research. – 2009. – T. 46. – №. 4. – C. 408-414.

89. Cemek M. et al. Tissue trace and major element levels in organophosphate insecticide fenthion (Lebaycid®) toxicity in rats: Prophylactic and therapeutic effect of exogenous melatonin //Ecotoxicology and environmental safety. – 2010. – T. 73. – №. 2. – C. 206-212.
90. Cevenini E., Monti D., Franceschi C. Inflamm-ageing //Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 2013. – T. 16. – №. 1. – C. 14-20.
91. Chan T. Y., Tang P. L. Effect of melatonin on the maintenance of cholesterol homeostasis in the rat //Endocrine research. – 1995. – T. 21. – №. 3. – C. 681-696.
92. Chowdhury R. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences //European heart journal. – 2013. – T. 34. – №. 38. – C. 2940-2948.
93. Chung S. H. et al. Melatonin attenuates dextran sodium sulfate induced colitis with sleep deprivation: possible mechanism by microarray analysis //Digestive diseases and sciences. – 2014. – T. 59. – №. 6. – C. 1134-1141.
94. Cipolla-Neto J. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review //Journal of pineal research. – 2014. – T. 56. – №. 4. – C. 371-381.
95. Cizza G. et al. Chronic sleep deprivation and seasonality: implications for the obesity epidemic //Journal of endocrinological investigation. – 2011. – T. 34. – №. 10. – C. 793-800.
96. Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse //Obesity. – 2010. – T. 18. – №. 9. – C. 1861-1863.
97. Corbalán-Tutau D. et al. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components //Physiology & behavior. – 2014. – T. 123. – C. 231-235.
98. Cornier M. A. et al. The metabolic syndrome //Endocrine reviews. – 2008. – T. 29. – №. 7. – C. 777-822.
99. Coughlin J. W., Smith M. T. Sleep, obesity, and weight loss in adults: Is there a rationale for providing sleep interventions in the treatment of obesity? //International Review of Psychiatry. – 2014. – T. 26. – №. 2. – C. 177-188.
100. Cousin B. et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization //Journal of cell science. – 1992. – T. 103. – №. 4. – C. 931-942.
101. Crisan M. et al. A reservoir of brown adipocyte progenitors in human skeletal muscle //Stem cells. – 2008. – T. 26. – №. 9. – C. 2425-2433.
102. Cuesta S. et al. Beneficial effect of melatonin treatment on inflammation, apoptosis and oxidative stress on pancreas of a senescence accelerated mice model //Mechanisms of ageing and development. – 2011. – T. 132. – №. 11-12. – C. 573-582.

103. Cuesta S. et al. Melatonin improves inflammation processes in liver of senescence-accelerated prone male mice (SAMP8) //Experimental gerontology. – 2010. – T. 45. – №. 12. – C. 950-956.
104. Dahlöf B. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study //Journal of hypertension. – 2005. – T. 23. – №. 11. – C. 2063-2070.
105. Dahlöf B. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial //The Lancet. – 2005. – T. 366. – №. 9489. – C. 895-906.
106. Davis B. J. et al. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase //Diabetes. – 2006. – T. 55. – №. 2. – C. 496-505.
107. De Aguiar L. G. K. et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance //Diabetes care. – 2006. – T. 29. – №. 5. – C. 1083-1089.
108. De Bacquer D. et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study //International journal of epidemiology. – 2009. – T. 38. – №. 3. – C. 848-854.
109. De Filippis D. et al. Melatonin reverses lipopolysaccharide-induced gastrointestinal motility disturbances through the inhibition of oxidative stress //Journal of pineal research. – 2008. – T. 44. – №. 1. – C. 45-51.
110. de Oliveira A. C. et al. Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment //Endocrinology. – 2012. – T. 153. – №. 5. – C. 2178-2188.
111. Depner C. M., Stothard E. R., Wright K. P. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders //Current diabetes reports. – 2014. – T. 14. – №. 7. – C. 507.
112. Derosa G. et al. Perindopril and candesartan comparative efficacy and safety in type II diabetic hypertensive patients //Journal of human hypertension. – 2003. – T. 17. – №. 6. – C. 433.
113. Dharmashankar K., Widlansky M. E. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions //Current hypertension reports. – 2010. – T. 12. – №. 6. – C. 448-455.
114. Diabetes Prevention Program Research Group et al. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes

- Prevention Program Outcomes Study //Diabetes care. – 2012. – T. 35. – №. 4. – C. 731-737.
115. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin //New England journal of medicine. – 2002. – T. 346. – №. 6. – C. 393-403.
 116. Dmitriev L. F., Titov V. N. Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases //Ageing research reviews. – 2010. – T. 9. – №. 2. – C. 200-210.
 117. Dolan E. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study //Hypertension. – 2005. – T. 46. – №. 1. – C. 156-161.
 118. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome //The lancet. – 2005. – T. 365. – №. 9468. – C. 1415-1428.
 119. Elliott W. J., Meyer P. M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis //The Lancet. – 2007. – T. 369. – №. 9557. – C. 201-207.
 120. Elwood P. et al. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort //Journal of Epidemiology & Community Health. – 2006. – T. 60. – №. 1. – C. 69-73.
 121. EMEA,2007/Procedure#EMEA/H/C/695;p152/http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm Accessed 2014
 122. Escames G. et al. Melatonin counteracts lipopolysaccharide-induced expression and activity of mitochondrial nitric oxide synthase in rats //The FASEB Journal. – 2003. – T. 17. – №. 8. – C. 932-934.
 123. Esser N., Paquot N., Scheen A. J. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases //Acta Clinica Belgica. – 2015. – T. 70. – №. 3. – C. 193-199.
 124. European Medicines Agency. Assessment Report for Circadin: Procedure No. EMEA/H/C/695. – 2007.
 125. Evans J. M. M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients //Bmj. – 2005. – T. 330. – №. 7503. – C. 1304-1305.
 126. Fabrizio R. L. et al. [Frontiers in Bioscience E5, 119-129, January 1, 2013] Vascular endothelial cells and dysfunctions: role of melatonin //Frontiers in Bioscience. – 2013. – T. 5. – C. 119-129.
 127. Faraut B. et al. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation //Journal of hypertension. – 2012. – T. 30. – №. 7. – C. 1354-1363.
 128. Febbraio M. A. et al. Melatonin attenuates oxidative-stress induced insulin resistance and lipid peroxidation in human primary muscle cells //Diabetes. – 2005. – T. 54. – C. A317.

129. Feng W., Hendry R. M., Adams R. J. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients //Neurology. – 2010. – T. 74. – №. 7. – C. 588-593.
130. Ficek J. et al. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipinon plasma leptin concentration in patients with essential hypertension //Hormone and metabolic research. – 2002. – T. 34. – №. 11/12. – C. 703-708.
131. Foretz M. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state //The Journal of clinical investigation. – 2010. – T. 120. – №. 7. – C. 2355-2369.
132. Forman K. et al. Effect of a combined treatment with growth hormone and melatonin in the cardiological aging on male SAMP8 mice //Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. – 2011. – T. 66. – №. 8. – C. 823-834.
133. Franceschi C. et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2000. – T. 908. – №. 1. – C. 244-254.
134. Frese T. et al. Pineal melatonin synthesis is decreased in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats //Life sciences. – 2009. – T. 85. – №. 13-14. – C. 526-533.
135. Friedman O. et al. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency //American journal of hypertension. – 2010. – T. 23. – №. 2. – C. 174-179.
136. Froy O. Metabolism and circadian rhythms—implications for obesity //Endocrine reviews. – 2009. – T. 31. – №. 1. – C. 1-24.
137. Frühbeck G., Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism //Diabetologia. – 2000. – T. 43. – №. 1. – C. 3-12.
138. Fujita Y. et al. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice //Diabetologia. – 2010. – T. 53. – №. 7. – C. 1472-1481.
139. Galano A., Tan D. X., Reiter R. J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK //Journal of pineal research. – 2013. – T. 54. – №. 3. – C. 245-257.
140. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis //The American journal of medicine. – 2006. – T. 119. – №. 10. – C. 812-819.
141. Gamble K. L. et al. Circadian clock control of endocrine factors //Nature Reviews Endocrinology. – 2014. – T. 10. – №. 8. – C. 466.
142. Garfinkel D. et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover

- study //Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2011. – T. 4. – C. 307.
143. Ghiadoni L. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function //Hypertension. – 2003. – T. 41. – №. 6. – C. 1281-1286.
 144. Giorgino R. et al. Obesity and autonomic nervous system //Obesity: Basic Concepts and Clinical Aspects. – Karger Publishers, 1992. – T. 11. – C. 110-118.
 145. Gislason T., Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints //Journal of Internal Medicine. – 1987. – T. 221. – №. 5. – C. 475-481.
 146. Goldberg R. et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program //The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98. – №. 10. – C. 3989-3998.
 147. Goncharova N. D. et al. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas //Experimental gerontology. – 2005. – T. 40. – №. 1-2. – C. 51-57.
 148. Gonciarz M. et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin //Journal of pineal research. – 2013. – T. 54. – №. 2. – C. 154-161.
 149. Greer S. M., Goldstein A. N., Walker M. P. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain //Nature communications. – 2013. – T. 4. – C. ncomms3259.
 150. Grossman E. et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension //The American journal of medicine. – 2006. – T. 119. – №. 10. – C. 898-902.
 151. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials //Vascular health and risk management. – 2011. – T. 7. – C. 577.
 152. Grundy S. M. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management //Circulation. – 2004. – T. 109. – №. 4. – C. 551-556.
 153. Ha M., Park J. Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease //Journal of occupational health. – 2005. – T. 47. – №. 2. – C. 89-95.
 154. Hall M. H. et al. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults //Sleep. – 2008. – T. 31. – №. 5. – C. 635-643.

155. Hardeland R. et al. Melatonin and brain inflammaging //Progress in neurobiology. – 2015. – T. 127. – C. 46-63.
156. Hardeland R. et al. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling //Journal of pineal research. – 2012. – T. 52. – №. 2. – C. 139-166.
157. Hardeland R. Melatonin and circadian oscillators in aging—a dynamic approach to the multiply connected players //Aging and Health—A Systems Biology Perspective. – Karger Publishers, 2015. – T. 40. – C. 128-140.
158. Hardeland R. Melatonin and its metabolites as anti-nitrosating and anti-nitrating agents //Journal of Experimental and Integrative Medicine. – 2011. – T. 1. – №. 2. – C. 67-81.
159. Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms //Journal of pineal research. – 2013. – T. 55. – №. 4. – C. 325-356.
160. Hardeland R. Melatonin in aging and disease—multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment //Aging and disease. – 2012. – T. 3. – №. 2. – C. 194.
161. Hardeland R., Tan D. X., Reiter R. J. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines //Journal of pineal research. – 2009. – T. 47. – №. 2. – C. 109-126.
162. Harris R. A. et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation //Hypertension. – 2010. – T. 55. – №. 5. – C. 1075-1085.
163. Hasler G. et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study //Sleep. – 2004. – T. 27. – №. 4. – C. 661-666.
164. Hoevenaer-Blom M. P. et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study //Sleep. – 2011. – T. 34. – №. 11. – C. 1487-1492.
165. Horne J. A., Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms //International journal of chronobiology. – 1976.
166. Hoyos M. et al. Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet-induced hypercholesterolemic rats //Journal of pineal research. – 2000. – T. 28. – №. 3. – C. 150-155.
167. Huang L. et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2013. – T. 17. – №. 18. – C. 2449-2456.
168. Hull R. L. et al. Long-term treatment with rosiglitazone and metformin reduces the extent of, but does not prevent, islet amyloid deposition in mice

- expressing the gene for human islet amyloid polypeptide //Diabetes. – 2005. – T. 54. – №. 7. – C. 2235-2244.
169. Hussain S. A. et al. Improvement of the hypolipidemic effect of lovastatin with melatonin //Iraqi Postgrad Med J. – 2004. – T. 3. – C. 343-346.
 170. Hussain S. A. R. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats //Journal of pineal research. – 2007. – T. 42. – №. 3. – C. 267-271.
 171. Hussein M. R. et al. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model //International journal of experimental pathology. – 2007. – T. 88. – №. 1. – C. 19-29.
 172. Ismail S. H. et al. Hypolipidemic effect of melatonin in dyslipidemia associated with diabetes //Iraqi Postgrad Med J. – 2004. – T. 3. – C. 223-226.
 173. Jadhav S. et al. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – T. 48. – №. 5. – C. 956-963.
 174. Jager J. et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial //Journal of internal medicine. – 2014. – T. 275. – №. 1. – C. 59-70.
 175. Jandrain B. et al. Long-term (1 year) acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension //The American journal of medicine. – 1992. – T. 92. – №. 4. – C. S91-S94.
 176. Jangra A. et al. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress–PARP pathway //Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2013. – T. 114. – C. 43-51.
 177. Jasser S. A., Blask D. E., Brainard G. C. Light during darkness and cancer: relationships in circadian photoreception and tumor biology //Cancer Causes & Control. – 2006. – T. 17. – №. 4. – C. 515-523.
 178. Jerums G. et al. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria //Diabetic medicine. – 2004. – T. 21. – №. 11. – C. 1192-1199.
 179. Jetten A. M. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism //Nuclear receptor signaling. – 2009. – T. 7.
 180. Jiménez Aranda A. Effect of melatonin on obesity, low-grade inflammation and oxidative stress in diabetic fatty (ZDF) rats. – Universidad de Granada, 2014.
 181. Jonas M. et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients //Blood pressure. – 2003. – T. 12. – №. 1. – C. 19-24.

182. Jou M. J. et al. Visualization of melatonin's multiple mitochondrial levels of protection against mitochondrial Ca²⁺-mediated permeability transition and beyond in rat brain astrocytes //Journal of pineal research. – 2010. – T. 48. – №. 1. – C. 20-38.
183. Jung K. H. et al. Melatonin ameliorates cerulein-induced pancreatitis by the modulation of nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB in rats //Journal of pineal research. – 2010. – T. 48. – №. 3. – C. 239-250.
184. Jung K. H. et al. Melatonin downregulates nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB during prevention of oxidative liver injury in a dimethylnitrosamine model //Journal of pineal research. – 2009. – T. 47. – №. 2. – C. 173-183.
185. Katakam P. V. G. et al. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats //Hypertension. – 2000. – T. 35. – №. 1. – C. 108-112.
186. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome //Cardiology research and practice. – 2014. – T. 2014.
187. Kay J. P. et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents //Metabolism-Clinical and Experimental. – 2001. – T. 50. – №. 12. – C. 1457-1461.
188. Kazmierczak A. et al. Impaired circadian rhythm of plasma melatonin in patients with essential hypertension and lack of nocturnal blood pressure decline //JOURNAL OF HYPERTENSION. – 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA : LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2006. – T. 24. – C. S366-S366.
189. Keijzer H. et al. Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders //Clinica Chimica Acta. – 2011. – T. 412. – №. 17-18. – C. 1616-1620.
190. Kim Y. W. et al. Metformin Restores the Penile Expression of Nitric Oxide Synthase in High-Fat—Fed Obese Rats //Journal of andrology. – 2007. – T. 28. – №. 4. – C. 555-560.
191. Kireev R. A. et al. Melatonin and oestrogen treatments were able to improve neuroinflammation and apoptotic processes in dentate gyrus of old ovariectomized female rats //Age. – 2014. – T. 36. – №. 5. – C. 9707.
192. Kireev R. A. et al. Melatonin is able to prevent the liver of old castrated female rats from oxidative and pro-inflammatory damage //Journal of pineal research. – 2008. – T. 45. – №. 4. – C. 394-402.
193. Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. Metformin: an update //Annals of internal medicine. – 2002. – T. 137. – №. 1. – C. 25-33.

194. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats //Journal of pineal research. – 2012. – T. 52. – №. 4. – C. 403-413.
195. Knutson K. L. Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? //American Journal of Human Biology. – 2012. – T. 24. – №. 3. – C. 361-371.
196. Knutsson A. Health disorders of shift workers //Occupational medicine. – 2003. – T. 53. – №. 2. – C. 103-108.
197. Kocer D., Bayram F., Diri H. The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome //Gynecological Endocrinology. – 2014. – T. 30. – №. 5. – C. 367-371.
198. Kodama S. et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis //Archives of internal medicine. – 2007. – T. 167. – №. 10. – C. 999-1008.
199. Konar V. et al. Effects of Selenium and Vitamin E, in Addition to Melatonin, Against Oxidative Stress Caused by Cadmium in Rats //Biological trace element research. – 2007. – T. 118. – №. 2. – C. 131-137.
200. Korkmaz A. et al. Combination of melatonin and a peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist induces apoptosis in a breast cancer cell line //Journal of pineal research. – 2009. – T. 46. – №. 1. – C. 115-116.
201. Korkmaz A. et al. Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin //Mini reviews in medicinal chemistry. – 2008. – T. 8. – №. 11. – C. 1144-1153.
202. Korkmaz A. et al. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials //Molecular Medicine. – 2009. – T. 15. – №. 1-2. – C. 43.
203. Korkmaz A. et al. Role of melatonin in metabolic regulation //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2009. – T. 10. – №. 4. – C. 261-270.
204. Korkmaz A., Rosales-Corral S., Reiter R. J. Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena //Gene. – 2012. – T. 503. – №. 1. – C. 1-11.
205. Koziróg M. et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome //Journal of pineal research. – 2011. – T. 50. – №. 3. – C. 261-266.
206. Krakoff J. et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program //Obesity. – 2010. – T. 18. – №. 9. – C. 1762-1767.

207. Krysiak R. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease //Endokrynologia Polska. – 2010. – T. 61. – №. 3. – C. 280-286.
208. La Fleur S. E. et al. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations //Journal of neuroendocrinology. – 2001. – T. 13. – №. 12. – C. 1025-1032.
209. Lallukka T. et al. Associations of relative weight with subsequent changes over time in insomnia symptoms: a follow-up study among middle-aged women and men //Sleep medicine. – 2012. – T. 13. – №. 10. – C. 1271-1279.
210. Landman G. W. et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-16) //Diabetes care. – 2009.
211. Lanfranco F. et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome //International journal of endocrinology. – 2010. – T. 2010.
212. Laurent S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications //European heart journal. – 2006. – T. 27. – №. 21. – C. 2588-2605.
213. Leger D., Laudon M., Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy //The American journal of medicine. – 2004. – T. 116. – №. 2. – C. 91-95.
214. Lemoine P. et al. Prolonged-release melatonin for insomnia—an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal //Therapeutics and clinical risk management. – 2011. – T. 7. – C. 301.
215. Lemoine P. et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects //Journal of sleep research. – 2007. – T. 16. – №. 4. – C. 372-380.
216. Lemos A. J. J. M. et al. Effect of the combination of metformin hydrochloride and melatonin on oxidative stress before and during pregnancy, and biochemical and histopathological analysis of the livers of rats after treatment for polycystic ovary syndrome //Toxicology and applied pharmacology. – 2014. – T. 280. – №. 1. – C. 159-168.
217. Lewis S. Circadian rhythms: melatonin influence on circadian rhythms //Nature Reviews Neuroscience. – 2015. – T. 17. – №. 1. – C. 4.
218. Liu M., Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – T. 28. – №. 1. – C. 25-31.
219. Longoni B. et al. Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals //Life sciences. – 1998. – T. 62. – №. 10. – C. 853-859.

220. López A. et al. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production //Journal of pineal research. – 2009. – T. 46. – №. 2. – C. 188-198.
221. Luca N. et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study //American journal of hypertension. – 2004. – T. 17. – №. 8. – C. 660-667.
222. Lucassen E. A., Rother K. I., Cizza G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2012. – T. 1264. – №. 1. – C. 110-134.
223. Luo Z., Zang M., Guo W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth //Future oncology. – 2010. – T. 6. – №. 3. – C. 457-470.
224. Luthringer R. et al. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia //International clinical psychopharmacology. – 2009. – T. 24. – №. 5. – C. 239-249.
225. Maemura K., Takeda N., Nagai R. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases //Journal of pharmacological sciences. – 2007. – T. 103. – №. 2. – C. 134-138.
226. Maestroni G. J. M. et al. Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis? //Journal of neuroimmunology. – 2005. – T. 158. – №. 1. – C. 106-111.
227. Magee C. A. et al. Short and long sleep duration are associated with prevalent cardiovascular disease in Australian adults //Journal of sleep research. – 2012. – T. 21. – №. 4. – C. 441-447.
228. Maida A. et al. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice //Diabetologia. – 2011. – T. 54. – №. 2. – C. 339-349.
229. Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines //ISRN inflammation. – 2013. – T. 2013.
230. Mamputu J. C., Wiernsperger N. F., Renier G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence //Diabetes & metabolism. – 2003. – T. 29. – №. 4. – C. 6S71-6S76.
231. Mäntele S. et al. Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men //PLoS One. – 2012. – T. 7. – №. 5. – C. e37123.

232. Markwald R. R. et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2013. – T. 110. – №. 14. – C. 5695-5700.
233. Martín M. et al. Melatonin but not vitamins C and E maintains glutathione homeostasis in t-butyl hydroperoxide-induced mitochondrial oxidative stress //The FASEB Journal. – 2000. – T. 14. – №. 12. – C. 1677-1679.
234. Mastronardi C. A. et al. The possible role of prolactin in the circadian rhythm of leptin secretion in male rats //Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 2000. – T. 224. – №. 3. – C. 152-158.
235. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women //European Journal of Endocrinology. – 2002. – T. 147. – №. 2. – C. 173-180.
236. Mauriz J. L. et al. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives //Journal of pineal research. – 2013. – T. 54. – №. 1. – C. 1-14.
237. McMullan C. J. et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes //Jama. – 2013. – T. 309. – №. 13. – C. 1388-1396.
238. Milionis H. J. et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATORvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study) //Current medical research and opinion. – 2006. – T. 22. – №. 6. – C. 1123-1131.
239. Miquel J. et al. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging //Current pharmaceutical design. – 2009. – T. 15. – №. 26. – C. 3003-3026.
240. Mohammadreza B., Farzad H., Davoud K. Prognostic significance of the complex" visceral adiposity index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study //Cardiovascular diabetology. – 2012. – T. 11. – №. 1. – C. 20.
241. Morin C. M. et al. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors //Sleep medicine. – 2006. – T. 7. – №. 2. – C. 123-130.
242. Mühlbauer E. et al. Indication of circadian oscillations in the rat pancreas //FEBS letters. – 2004. – T. 564. – №. 1-2. – C. 91-96.
243. Mühlbauer E. et al. Loss of melatonin signalling and its impact on circadian rhythms in mouse organs regulating blood glucose //European journal of pharmacology. – 2009. – T. 606. – №. 1-3. – C. 61-71.
244. Mullerwieland D. et al. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol-synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes

- //Biochemical and biophysical research communications. – 1994. – T. 203. – №. 1. – C. 416-421.
245. NADERALI E. K. et al. A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue //Clinical Science. – 2003. – T. 105. – №. 4. – C. 403-408.
 246. Nádházi Z., Dézsi C. A. The results of ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study): analysis of metabolic effects of antihypertensive combination therapies //Clinical drug investigation. – 2016. – T. 36. – №. 10. – C. 819-827.
 247. Nakamura T. et al. Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension //International Heart Journal. – 2009. – T. 50. – №. 4. – C. 501-512.
 248. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III et al. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report //Circulation. – 2002. – T. 106. – C. 3143-3421.
 249. Navarro-Alarcon M. et al. Antioxidant activity of melatonin in diabetes in relation to the regulation and levels of plasma Cu, Zn, Fe, Mn, and Se in Zucker diabetic fatty rats //Nutrition. – 2013. – T. 29. – №. 5. – C. 785-789.
 250. Navarro-Alarcon M. et al. Melatonin administration in diabetes: Regulation of plasma Cr, V, and Mg in young male Zucker diabetic fatty rats //Food & function. – 2014. – T. 5. – №. 3. – C. 512-516.
 251. Navarro-Alarcón M. et al. Melatonin and metabolic regulation: a review //Food & function. – 2014. – T. 5. – №. 11. – C. 2806-2832.
 252. Nduhirabandi F. et al. Short-term melatonin consumption protects the heart of obese rats independent of body weight change and visceral adiposity //Journal of pineal research. – 2014. – T. 57. – №. 3. – C. 317-332.
 253. Nduhirabandi F., du Toit E. F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? //Acta physiologica. – 2012. – T. 205. – №. 2. – C. 209-223.
 254. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 //The lancet. – 2014. – T. 384. – №. 9945. – C. 766-781.
 255. Nielsen L. S., Danielsen K. V., Sørensen T. I. A. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence //Obesity Reviews. – 2011. – T. 12. – №. 2. – C. 78-92.
 256. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus //Endocrine. – 2005. – T. 27. – №. 2. – C. 131-135.

257. Nisoli E. et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis in rat brown adipocytes //Cell death and differentiation. – 1997. – T. 4. – №. 8. – C. 771.
258. Nogueira T. C. et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response //Endocrinology. – 2011. – T. 152. – №. 4. – C. 1253-1263.
259. Oberkofler H. et al. Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans //Journal of lipid research. – 1997. – T. 38. – №. 10. – C. 2125-2133.
260. Okosun I. S. et al. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in White, Black and Hispanic Americans //Annals of epidemiology. – 2000. – T. 10. – №. 5. – C. 263-270.
261. Oksay T. et al. Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices //Andrologia. – 2014. – T. 46. – №. 1. – C. 65-72.
262. Paradies G. et al. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease //Journal of pineal research. – 2010. – T. 48. – №. 4. – C. 297-310.
263. Paradies G. et al. Protective role of melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders //Archives of toxicology. – 2015. – T. 89. – №. 6. – C. 923-939.
264. Patel A. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial //The Lancet. – 2007. – T. 370. – №. 9590. – C. 829-840.
265. Patti M. E. et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism //Obesity. – 2009. – T. 17. – №. 9. – C. 1671-1677.
266. Peliciari-Garcia R. A. et al. Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland //BioMed research international. – 2013. – T. 2013.
267. Peschke E. et al. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status //Journal of pineal research. – 2006. – T. 40. – №. 2. – C. 135-143.
268. Peschke E. et al. Melatonin and type 2 diabetes—a possible link? //Journal of pineal research. – 2007. – T. 42. – №. 4. – C. 350-358.
269. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes //Journal of pineal research. – 2008. – T. 44. – №. 1. – C. 26-40.

270. Peschke E., Bähr I., Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon //International journal of molecular sciences. – 2013. – T. 14. – №. 4. – C. 6981-7015.
271. Pogan L. et al. The effects of melatonin on Ca²⁺ homeostasis in endothelial cells //Journal of pineal research. – 2002. – T. 33. – №. 1. – C. 37-47.
272. Poggi L., Renucci J. F., Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: an open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril //The Canadian journal of cardiology. – 1994. – T. 10. – C. 21D-24D.
273. Prunet-Marcassus B. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity //Endocrinology. – 2003. – T. 144. – №. 12. – C. 5347-5352.
274. Puchalski S. S., Green J. N., Rasmussen D. D. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age //Endocrine. – 2003. – T. 21. – №. 2. – C. 163-167.
275. Rasmussen D. D. et al. Aging-dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses //Journal of pineal research. – 2001. – T. 31. – №. 1. – C. 89-94.
276. Rasmussen D. D. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels //Endocrinology. – 1999. – T. 140. – №. 2. – C. 1009-1012.
277. Rechciński T. et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability //Hypertension Research. – 2010. – T. 33. – №. 1. – C. 56.
278. Redwine L. et al. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – T. 85. – №. 10. – C. 3597-3603.
279. Reiter R. J. et al. Free radical-mediated molecular damage //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2001. – T. 939. – №. 1. – C. 200-215.
280. Reiter R. J. et al. Melatonin defeats neurally-derived free radicals //J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – T. 6. – C. 5-22.
281. Reiter R. J. et al. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression //Annals of medicine. – 2012. – T. 44. – №. 6. – C. 564-577.
282. Reiter R. J. et al. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin //Critical reviews in biochemistry and molecular biology. – 2009. – T. 44. – №. 4. – C. 175-200.

283. Reiter R. J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions //Endocrine reviews. – 1991. – T. 12. – №. 2. – C. 151-180.
284. Reiter R. J., Tan D. X., Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule //Progress in brain research. – Elsevier, 2010. – T. 181. – C. 127-151.
285. Reiter R. J., Tan D. X., Korkmaz A. The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension //Journal of Hypertension. – 2009. – T. 27. – C. S17-S20.
286. Reppert S. M., Weaver D. R. Coordination of circadian timing in mammals //Nature. – 2002. – T. 418. – №. 6901. – C. 935.
287. Richardson L. C., Pollack L. A. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer //Nature Reviews Clinical Oncology. – 2005. – T. 2. – №. 1. – C. 48.
288. Ríos-Lugo M. J. et al. Melatonin counteracts changes in hypothalamic gene expression of signals regulating feeding behavior in high-fat fed rats //Hormone molecular biology and clinical investigation. – 2015. – T. 21. – №. 3. – C. 175-183.
289. Ríos-Lugo M. J. et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats //Journal of pineal research. – 2010. – T. 49. – №. 4. – C. 342-348.
290. Robeva R. et al. Melatonin–insulin interactions in patients with metabolic syndrome //Journal of pineal research. – 2008. – T. 44. – №. 1. – C. 52-56.
291. Rodriguez C. et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin //Journal of pineal research. – 2004. – T. 36. – №. 1. – C. 1-9.
292. Rodríguez M. I. et al. Improved mitochondrial function and increased life span after chronic melatonin treatment in senescent prone mice //Experimental gerontology. – 2008. – T. 43. – №. 8. – C. 749-756.
293. Roenneberg T. et al. Social jetlag and obesity //Current Biology. – 2012. – T. 22. – №. 10. – C. 939-943.
294. Roman M. J. et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study //Journal of hypertension. – 2010. – T. 28. – №. 2. – C. 384-388.
295. Routledge F. S. et al. Insomnia Symptoms Are Associated With Abnormal Endothelial Function //The Journal of cardiovascular nursing. – 2017. – T. 32. – №. 1. – C. 78-85.
296. Ruderman N. B. et al. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome //The Journal of clinical investigation. – 2013. – T. 123. – №. 7. – C. 2764-2772.

297. Rudic R. D. et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis //PLOS biology. – 2004. – T. 2. – №. 11. – C. e377.
298. Safar M. E. et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome //Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – T. 61. – №. 1. – C. 12-19.
299. Sahar S., Sassone-Corsi P. The epigenetic language of circadian clocks //Circadian clocks. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. – C. 29-44.
300. Salido E. M. et al. Therapeutic efficacy of melatonin in reducing retinal damage in an experimental model of early type 2 diabetes in rats //Journal of pineal research. – 2013. – T. 54. – №. 2. – C. 179-189.
301. Samantaray S. et al. Melatonin attenuates calpain upregulation, axonal damage and neuronal death in spinal cord injury in rats //Journal of pineal research. – 2008. – T. 44. – №. 4. – C. 348-357.
302. Sarafidis P. A., Bakris G. L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment //Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – T. 52. – №. 22. – C. 1749-1757.
303. Sárvári A. K. et al. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro //Biochemical and biophysical research communications. – 2014. – T. 450. – №. 4. – C. 1383-1389.
304. Scheer F. A. J. L., Czeisler C. A. Melatonin, sleep, and circadian rhythms //Sleep medicine reviews. – 2005. – T. 9. – №. 1. – C. 5-9.
305. Scott E. M., Grant P. J. Neel revisited: the adipocyte, seasonality and type 2 diabetes //Diabetologia. – 2006. – T. 49. – №. 7. – C. 1462-1466.
306. Seegar H., Mueck A. O., Lippert T. H. Effect of melatonin and metabolites on copper-mediated oxidation of flow density lipoprotein //British journal of clinical pharmacology. – 1997. – T. 44. – №. 3. – C. 283-284.
307. Sener A. et al. Oxidized-LDL and Fe³⁺/Ascorbic Acid-Induced Oxidative Modifications and Phosphatidylserine Exposure in Human Platelets are Reduced by Melatonin //Folia biologica. – 2009. – T. 55. – №. 2. – C. 45.
308. Şener G. et al. Melatonin reduces cholesterol accumulation and prooxidant state induced by high cholesterol diet in the plasma, the liver and probably in the aorta of C57BL/6J mice //Journal of pineal research. – 2004. – T. 36. – №. 3. – C. 212-216.
309. Sergey C. M. et al. Potential chronobiological triggering factors of acute heart attack //Open Nutraceuticals J. – 2010. – T. 3. – C. 166-173.
310. Shalabi A. et al. Melatonin-receptor-1-deficiency affects neurogenic differentiation factor immunoreaction in pancreatic islets and

- enteroendocrine cells of mice //Cell and tissue research. – 2013. – T. 353. – №. 3. – C. 483-491.
311. Sharma A. M. et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? //Journal of hypertension. – 2001. – T. 19. – №. 4. – C. 667-674.
 312. Sharma M. et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging //Biological psychiatry. – 1989. – T. 25. – №. 3. – C. 305-319.
 313. Sharma R. et al. Epigenetic targets for melatonin: induction of histone H3 hyperacetylation and gene expression in C17. 2 neural stem cells //Journal of pineal research. – 2008. – T. 45. – №. 3. – C. 277-284.
 314. Shechter A., Grandner M. A., St-Onge M. P. The role of sleep in the control of food intake //American journal of lifestyle medicine. – 2014. – T. 8. – №. 6. – C. 371-374.
 315. Shimba S. et al. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis //Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2005. – T. 102. – №. 34. – C. 12071-12076.
 316. Sisson S. B. et al. Leisure time sedentary behavior, occupational/domestic physical activity, and metabolic syndrome in US men and women //Metabolic syndrome and related disorders. – 2009. – T. 7. – №. 6. – C. 529-536.
 317. Skene D. J., Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin //Sleep medicine. – 2007. – T. 8. – №. 6. – C. 651-655.
 318. Sletten T. L. et al. Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm //Frontiers in neurology. – 2010. – T. 1. – C. 137.
 319. Smythe G. A., Lazarus L. Growth hormone regulation by melatonin and serotonin //Nature. – 1973. – T. 244. – №. 5413. – C. 230.
 320. Stehle J. H. et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases //Journal of pineal research. – 2011. – T. 51. – №. 1. – C. 17-43.
 321. Stevens R. G. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer //Cancer Causes & Control. – 2006. – T. 17. – №. 4. – C. 501-507.
 322. Stoner L., Young J. M., Fryer S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis //International journal of vascular medicine. – 2012. – T. 2012.
 323. St-Onge M. P. et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals– //The American journal of clinical nutrition. – 2011. – T. 94. – №. 2. – C. 410-416.

324. St-Onge M. P. et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association //Circulation. – 2016. – T. 134. – №. 18. – C. e367-e386.
325. St-Onge M. P. The role of sleep duration in the regulation of energy balance: effects on energy intakes and expenditure //Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine. – 2013. – T. 9. – №. 1. – C. 73.
326. Sudnikovich E. J. et al. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats //European Journal of pharmacology. – 2007. – T. 569. – №. 3. – C. 180-187.
327. Summa K. C., Turek F. W. Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation– //Advances in Nutrition. – 2014. – T. 5. – №. 3. – C. 312S-319S.
328. Taheri S. et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index //PLoS medicine. – 2004. – T. 1. – №. 3. – C. e62.
329. Tamura H. et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate //Journal of pineal research. – 2008. – T. 44. – №. 3. – C. 280-287.
330. Tan D. X. et al. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism //Molecules. – 2015. – T. 20. – №. 10. – C. 18886-18906.
331. Tan D. X. et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity //Obesity Reviews. – 2011. – T. 12. – №. 3. – C. 167-188.
332. Tang W. et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension //status and date: New, published in. – 2009. – №. 4.
333. Tang W., Ho S. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2007. – T. 8. – №. 2. – C. 173-182.
334. Tchernof A., Després J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update //Physiological reviews. – 2013. – T. 93. – №. 1. – C. 359-404.
335. Tengattini S. et al. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin //Journal of pineal research. – 2008. – T. 44. – №. 1. – C. 16-25.
336. Tews D., Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue //Hormone research in paediatrics. – 2011. – T. 75. – №. 4. – C. 231-239.
337. Thomas C. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis //Cell metabolism. – 2009. – T. 10. – №. 3. – C. 167-177.

338. Trujillo M. E., Scherer P. E. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome //Journal of internal medicine. – 2005. – T. 257. – №. 2. – C. 167-175.
339. Tsuchikura S. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness //Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2010. – T. 17. – №. 6. – C. 658-665.
340. Tuck M. L., Stern N., Sowers J. R. Enhanced 24-hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: relation with the circadian pattern of arterial blood pressure //American Journal of Cardiology. – 1985. – T. 55. – №. 1. – C. 112-115.
341. Tunstall R. R. et al. MT2 receptors mediate the inhibitory effects of melatonin on nitric oxide-induced relaxation of porcine isolated coronary arteries //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2011. – T. 336. – №. 1. – C. 127-133.
342. Turek F. W. et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice //Science. – 2005. – T. 308. – №. 5724. – C. 1043-1045.
343. Tykarski A. et al. Comparison of the effects of angiotensin II antagonists and ACE inhibitors on renal handling of uric acid in hypertensive patients //Nephrol Dial Transplant. – 1999. – T. 14. – C. A62.
344. Uygun A. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2004. – T. 19. – №. 5. – C. 537-544.
345. Van Reedt Dortland A. K. B. et al. The impact of stress systems and lifestyle on dyslipidemia and obesity in anxiety and depression //Psychoneuroendocrinology. – 2013. – T. 38. – №. 2. – C. 209-218.
346. Van Zwieten P. A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences //Netherlands Heart Journal. – 2006. – T. 14. – №. 11. – C. 381.
347. Venkataraman P. et al. Effect of melatonin on PCB (Aroclor 1254) induced neuronal damage and changes in Cu/Zn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-4 mRNA expression in cerebral cortex, cerebellum and hippocampus of adult rats //Neuroscience research. – 2010. – T. 66. – №. 2. – C. 189-197.
348. Vigneri P. et al. Diabetes and cancer //Endocrine-related cancer. – 2009. – T. 16. – №. 4. – C. 1103-1123.
349. Vinogradova I., Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens //Biogerontology. – 2013. – T. 14. – №. 4. – C. 401-409.
350. Vivekananthan D. P. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials //The Lancet. – 2003. – T. 361. – №. 9374. – C. 2017-2023.

351. Wade A. G. et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety //BMC medicine. – 2010. – T. 8. – №. 1. – C. 51.
352. Wade A. G. et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short-and long-term response //Current medical research and opinion. – 2011. – T. 27. – №. 1. – C. 87-98.
353. Waldhauser F. et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1988. – T. 66. – №. 3. – C. 648-652.
354. Wang X. M. et al. Effects of perindopril on soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with congestive heart failure //Heart. – 2002. – T. 88. – №. 4. – C. 417-417.
355. Wang X. S. et al. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence //Occupational medicine. – 2011. – T. 61. – №. 2. – C. 78-89.
356. Ware Jr J. E. SF-36 health survey update //Spine. – 2000. – T. 25. – №. 24. – C. 3130-3139.
357. Webb D. R. et al. Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity //Diabetologia. – 2010. – T. 53. – №. 6. – C. 1190-1198.
358. Welty F. K., Alfaddagh A., Elajami T. K. Targeting inflammation in metabolic syndrome //Translational Research. – 2016. – T. 167. – №. 1. – C. 257-280.
359. Winiarska K. et al. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits //Journal of Pineal Research. – 2006. – T. 40. – №. 2. – C. 168-176.
360. Wolden-Hanson T. et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat //Endocrinology. – 2000. – T. 141. – №. 2. – C. 487-497.
361. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013
362. Wu H. Y. et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis //Bmj. – 2013. – T. 347. – C. f6008.
363. Wu M. S. et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients //Diabetes care. – 1990. – T. 13. – №. 1. – C. 1-8.

364. Wu Y. H. et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression //Journal of affective disorders. – 2013. – T. 148. – №. 2. – C. 357-367.
365. Xu T. et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes //Diabetes care. – 2015. – T. 38. – №. 10. – C. 1858-1867.
366. Yang F. et al. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness //PloS one. – 2014. – T. 9. – №. 8. – C. e104365.
367. Yasuda G. et al. Perindopril Effects on Ambulatory Blood Pressure: Elation to Sympathetic Nervous Activity in Subjects with Diabetic Nephropathy //American journal of hypertension. – 2004. – T. 17. – №. 1. – C. 14-20.
368. Yoshida T. et al. Metformin primarily decreases plasma glucose not by gluconeogenesis suppression but by activating glucose utilization in a non-obese type 2 diabetes Goto-Kakizaki rats //European journal of pharmacology. – 2009. – T. 623. – №. 1-3. – C. 141-147.
369. Young P., Arch J. R. S., Ashwell M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse //FEBS letters. – 1984. – T. 167. – №. 1. – C. 10-14.
370. Zaminy A. et al. Effects of melatonin on the proliferation and differentiation of rat adipose-derived stem cells //Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India. – 2008. – T. 41. – №. 1. – C. 8.
371. Zanutta M. M. et al. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane //Journal of pineal research. – 2003. – T. 35. – №. 3. – C. 141-148.
372. Zeman M. et al. Insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases //Casopis lekaru ceskych. – 2005. – T. 144. – C. 19-20, 22-6.
373. Zhang L. et al. Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells by suppressing PPAR γ expression and enhancing Runx2 expression //Journal of pineal research. – 2010. – T. 49. – №. 4. – C. 364-372.
374. Zhang Y. et al. Fat cell size and adipokine expression in relation to gender, depot, and metabolic risk factors in morbidly obese adolescents //Obesity. – 2014. – T. 22. – №. 3. – C. 691-697.
375. Zhou G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action //The Journal of clinical investigation. – 2001. – T. 108. – №. 8. – C. 1167-1174.
376. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale //Acta psychiatrica scandinavica. – 1983. – T. 67. – №. 6. – C. 361-370.

377. Zimmet P., Shaw J., Alberti K. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view //Diabetic medicine. – 2003. – T. 20. – №. 9. – C. 693-702.
378. Zou M. H. et al. Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo role of mitochondrial reactive nitrogen species //Journal of Biological Chemistry. – 2004. – T. 279. – №. 42. – C. 43940-43951.
379. <http://www.downeyobesityreport.com/2013/02/the-putative-82-causes-of-obesity>