

А.Е. ЮЖАКОВА¹, А.А. НЕЛАЕВА², д.м.н., профессор, Ю.В. ХАСАНОВА¹, к.м.н.

¹ Тюменский государственный медицинский университет

² Консультативно-диагностический центр «Эндос», Тюмень

РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ПОЗИЦИЙ ХРОНОБИОЛОГИИ

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон шишковидного тела мелатонин. Циркулирующий в крови мелатонин может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней, и играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций [1]. Данный гормон синхронизирует гормональные стимулы и метаболические процессы с учетом меняющегося времени суток [2]. Мелатонин участвует в регуляции секреции инсулина и вносит вклад в патофизиологию нарушений углеводного обмена. Поэтому среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД. Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, на сегодняшний день уже являются самостоятельными патологическими процессами, требующими внимания врачей. Целью нашей работы было изучение циркадианных ритмов физиологических функций (температура тела, гликемия натощак, частота сердечных сокращений) и роли лептина в формировании нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД2). В ходе исследования было подтверждено, что в формировании НУО играет важную роль преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к инсулино- и лептинодефициту. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак, ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме, что, в свою очередь, может быть как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, ранние нарушения углеводного обмена, мелатонин, лептин, ожирение, циркадианные ритмы.

A.E. YUZHAKOVA¹, A.A. NELAIEVA², MD, Prof., Yu.V. KHASANOVA¹, PhD in medicine

¹ Tyumen State Medical University

² Endos Diagnostic Center, Tyumen

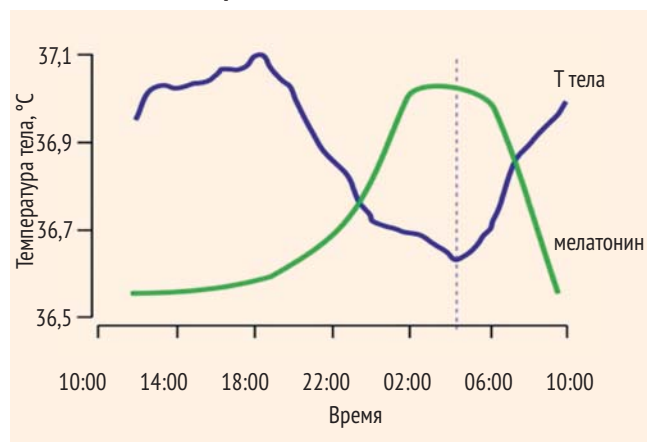
DEVELOPMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDER FROM THE PERSPECTIVE OF CHRONOBIOLOGY

In recent decades, the biorhythms of the endocrine system sparked a new generation of research and debates among researchers on the changes of biorhythms in the development of carbohydrate metabolism disorder (CMD). The hormone melatonin produced by the pineal gland is of particular interest from the perspective of chronobiology. Melatonin circulating in blood can act as a typical hormone, reaching far-located target cells, and play a key role as a paracrine signal molecule for regional coordination of cellular functions [1]. This hormone synchronizes hormonal stimuli and metabolic processes subject to the changing time of day [2]. Melatonin is involved in the regulation of insulin secretion and contributes to the pathophysiology of carbohydrate metabolism disorders. Therefore, there is an active discussion among researchers about the prospects of using melatonin for the treatment of diabetes mellitus (DM). Such conditions as impaired fasting glycemia (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), obesity, dyslipidemia have been recognized as independent pathological processes that require attention of doctors. Our work was aimed at studying circadian rhythms of physiological functions (body temperature, fasting glycaemia, heart rate) and the role of leptin in the development of carbohydrate metabolism disorders (IFG, IGT, type 2 DM). The study showed that the predominance of adipose tissue over the muscular plays an important role in the development of CMD, which forms abdominal obesity against the background of environmental external factors and human behavioural features, as well as the development of leptin and insulin resistance, which, as glucose metabolism disorder progresses, leads to insulin and leptin deficiency. This work reflects the changes in biological rhythms that occur prior to the manifestation of type 2 DM. Changes in diurnal fluctuations of basal temperature (BT), fasting glycemia, and heart rate occur against the background of obesity and during the development of early carbohydrate metabolism disorder (ECMD) and type 2 DM, the aggravation of metabolic disturbances leads to a change in the circadian rhythms pattern, which in turn can be both a consequence and a cause of CMD. The thermoregulation disorder is closely related to the leptin level and indicates an involvement of melatonin hormone in the process, which, after additional studies, may be used as a drug of therapy and prevention of carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: diabetes mellitus, early carbohydrate metabolism disorder, melatonin, leptin, obesity, circadian rhythms.

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон гипофиза мелатонин. Его действие максимально выражено в темное время суток в интервале с 2 до 6 ч утра, а минимальные значения приходятся на вечернее время. Главным внешним синхронизатором циркадианной ритмичности является цикл «свет – темнота», кроме того, имеется и внутренняя периодичность. Мелатонин благодаря гипотермическим свойствам оказывает прямое влияние на циркадианнный ритм температуры тела. Следуя суточному ритму, наиболее низкая температура тела отмечается утром, в интервале 2–6 ч, а максимальное значение достигается вечером около 18:00 ч (рис. 1).

Рисунок 1. Суточный ритм температуры тела и мелатонина в норме



Региональный мелатонин, располагаясь во всех органах желудочно-кишечного тракта, реализует свои эффекты посредством специфических мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типа (MT1 и MT2). Циркулирующий в крови мелатонин может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней, и играть ключевую роль в качестве паракриной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций [1]. Данный гормон синхронизирует гормональные стимулы и метаболические процессы с учетом меняющегося времени суток [2]. Гормон оказывает эффект на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Мелатонин участвует в регуляции секреции инсулина и вносит вклад в патофизиологию нарушений углеводного обмена. В целом секреция мелатонина влияет на ритм сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной системы [3, 4] и оказывает благоприятные эффекты на функцию жировой ткани, хроническое воспаление, чувствительность к инсулину, углеводный и жировой обмен [5, 6]. Участие мелатонина в контроле за метаболизмом углеводов и его вклад в происхождение сахарного диабета (СД) реализуются, очевидно, несколькими путями, но главную роль следует отвести прямому воздействию на функцию

клеток островков Лангерганса поджелудочной железы посредством рецепторов MT1 и MT2, расположенных на поверхности мембран β - и α -клеток [1]. По мнению Э.Б. Арушанян и соавт., отношения между мелатонином и инсулином имеют реципрокную организацию, не только мелатонин модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но сама патология и уровень плазменного инсулина, в свою очередь, отражаются на деятельности эпифиза, а потому и секреции мелатонина.

Очевидные проблемы со здоровьем возникают среди лиц, имеющих сменный рабочий график, и включают нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития СД2 [7].

Среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД. Имеются данные исследования циркадианного ритма инсулина (Л.В. Барабаш с соавт.), в ходе которого было установлено, что у женщин амплитудные показатели инсулина существенно выше таковых у мужчин ($p < 0,05$). Кроме того, отмечены значимые гендерные отличия и в среднегодовом уровне данного гормона [8]. Сотрудниками СамГУ (К.А. Мистрюгов, Е.И. Пугачёв и А.Н. Инюшкин) были получены результаты, указывающие на принципиальную возможность участия эндогенного инсулина в модуляции активности циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра [9]. В работе О.С. Крыловой и Ф. Халберга с соавт. изучалась скорость элиминации глюкозы из крови. При этом концентрация глюкозы в крови циклически изменялась как у взрослого человека, так и у новорожденного ребенка, а периоды и фазы этих циклов совпадали с инфрадианными колебаниями суточных изменений массы тела [10]. Б.Г. Амирбеков с соавт. изучал выявление взаимосвязи между сменным графиком работы и нарушениями углеводного обмена (НУО). Так, статистически значимое преобладание лиц с НУО было в группе со сменным графиком работы в возрасте 50–59 лет в отличие от группы со стандартным графиком (27,6 и 2,4% соответственно, $p < 0,01$) [11]. И.С. Джериева с соавт. в своей работе показала, что сменная работа является фактором развития СД [12].

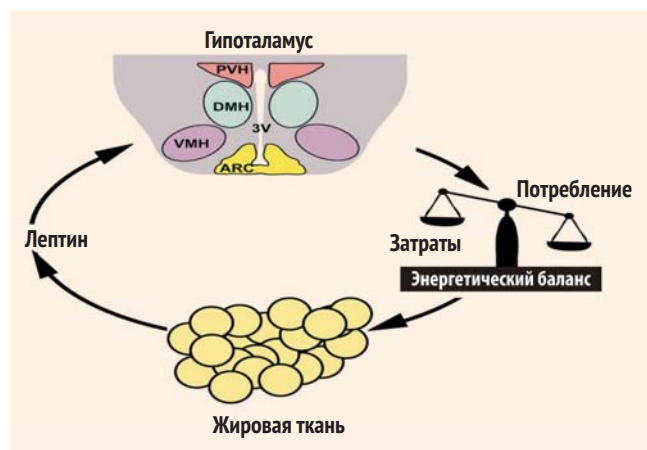
Очевидные проблемы со здоровьем возникают среди лиц, имеющих сменный рабочий график, и включают нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития СД2

Обнаружен механизм, посредством которого искусственное увеличение светового дня создает предрасположенность к ожирению. Исследование, проведенное Е. McFadden et al. в 2014 г., показало, что у 100 000 женщин, которые проводили ночи при искусственном освещении, чаще наблюдалось ожирение. Так, в норме в свет-

лое время суток в буром жире уменьшается экспрессия термогенина и активация фермента гормон-чувствительной липазы. Чем длиннее световой день, тем меньше липидов сжигает бурый жир и тем больше их запасает белый жир, что, в свою очередь, приводит к нарушению внутренних часов и может проявляться инсулинорезистентностью (ИР) и гипертриглицеридемией [13].

Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, являются самостоятельными патологическими процессами, требующими лечения. В настоящее время принято рассматривать жировую ткань как отдельный орган, являющийся местом синтеза различных гормонов и биологически активных пептидов, таких как лептин, адипонектин и мн. др., большинство из которых влияют на патогенетические механизмы развития СД2 [14]. Наиболее изученным является лептин (от λεπτός – тонкий) – главный регулятор энергетического обмена. В норме содержание лептина в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а его секреция носит импульсный характер. Глюкокортикоиды, инсулин, эстрогены, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулируют синтез и секрецию лептина адипоцитами. И наоборот, высокие уровни адренокортикотропного гормона, андрогенов, агонистов β -адренорецепторов, гормона роста тормозят выделение этого медиатора. В норме при отрицательном энергетическом балансе возрастает уровень нейропептида Y в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, а, в свою очередь, секреция нейропептида Y вызывает гиперфагию и гиперинсулинемию (рис. 2).

Рисунок 2. Регуляция уровня лептина в крови



Параллельно отмечается активация гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы с увеличением выброса в кровь кортикостероидов. Гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, а повышенный уровень кортизола сдерживает утилизацию глюкозы. Комбинация гиперинсулинемии и гиперкортизолемии увеличивает продукцию адипоцитами лептина, повышенный уровень которого вызывает рост уровней монорибо-

нуклеиновой кислоты меланокортина в аркуатных ядрах гипоталамуса. Это, в свою очередь, ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. При нарушении гомеостаза лептина в организме происходят метаболические нарушения. Равновесие лептина изменяется при снижении количества жировой ткани или при развитии лептинорезистентности. К факторам, способствующим развитию лептинорезистентности, можно отнести и нарушение циркадианного ритма (уменьшение продолжительности и качества сна). В норме лептин повышает чувствительность клеток печени, мышечной ткани к действию инсулина. Обладает способностью тормозить глюконеогенез, регулирует степень фиброза при репарации.

Прогрессирование гиполептинемии при развитии НУО у лиц с избыточной массой тела аналогично нарушению секреции инсулина. Снижение физиологических эффектов лептина ведет к прогрессированию ИР

В условиях лептинорезистентности происходят ключевые изменения в печени – накопление в гепатоцитах избытка свободных жирных кислот с последующим формированием жировой дистрофии. При ожирении гиперлептинемия и лептинорезистентность в конечном итоге ведет к развитию относительного дефицита лептина и, соответственно, снижению его физиологических эффектов [15]. Прогрессирование гиполептинемии при развитии НУО у лиц с избыточной массой тела аналогично нарушению секреции инсулина. Снижение физиологических эффектов лептина ведет к прогрессированию ИР. Таким образом, образуется порочный круг, в дальнейшем секреция лептина уменьшается в связи со снижением стимулированного инсулином синтеза лептина и развивается абсолютная гиполептинемия. Кроме того, имеются данные, что недостаточность/нечувствительность лептиновых рецепторов (LepR) афферентных нейронов N. vagus может послужить причиной развития ожирения путем активации гиперфагии. Также при лептинорезистентности снижается способность холецистокинина стимулировать N. vagus, что, соответственно, снижает чувство насыщения. Очень важным является прямое стимулирующее влияние N. vagus на β -клетки поджелудочной железы. Таким образом, парасимпатическая система оказывает значительное воздействие на энергетический баланс организма.

Целью нашей работы было изучение циркадианных ритмов физиологических функций (температура тела, гликемия натощак, частота сердечных сокращений) и роли лептина в формировании нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД2).

МЕТОДЫ

Все пациенты были разделены на три группы – с впервые выявленными ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО-НГН, НТГ), с СД2 со стажем заболе-

вания до 5 лет и без нарушений углеводного обмена, но с наличием ожирения 1-й ст. Пациенты 3 групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение данного медицинского исследования. Лабораторное обследование включало в себя определение в плазме венозной крови глюкозы натощак (ГН), гликированного гемоглобина (HbA1c), лептина, инсулина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), были рассчитаны объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень глюкозы в плазме крови определялся ферментативным методом с использованием гексокиназы (BIOSEN C_line, Германия), гликированный гемоглобин – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (BIO-RADD10 США), уровень лептина в сыворотке крови – методом ИФА, исследование инсулина (ИРИ) – радиоиммунным методом (BIOSEN C_line, Германия), печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ) вычислялись на автоматическом биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400» ферментативным методом. ОТ/ОБ измерялся с помощью сантиметровой ленты, НОМА-IR вычислялся по формуле $\text{НОМА-IR} = (\text{ИРИ} \times \text{глюкоза крови натощак}) / 22,5$. Всеми участниками были заполнены тесты Хорна – Остберга для определения хронотипа, далее в течение суток пациенты вели дневники, где регистрировали результаты в установленное время (8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00, 03:00 ч.). Для сравнения выборок использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также множественный линейный регрессионный анализ. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Математическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 22.0, STATISTICA 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые всех 3 групп имели ожирение 1-й ст. и одинаковый средний ИМТ ($n = 40$, ИМТ = $31,35 \pm 3,80$). Группы не различались по полу и возрасту (40–69 лет, женщины 75%, мужчины 25%). Во всех трех группах по хронотипу преобладали «совы» (77,5%), продолжительность сна в среднем составила 7–8 ч/сут, отход ко сну в среднем осуществлялся в интервале 22–23:30 ч. Полученные средние значения лептина, ГН, HbA1c, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, НОМА-IR, АСТ, АЛТ во всех трех группах представлены в *таблице*.

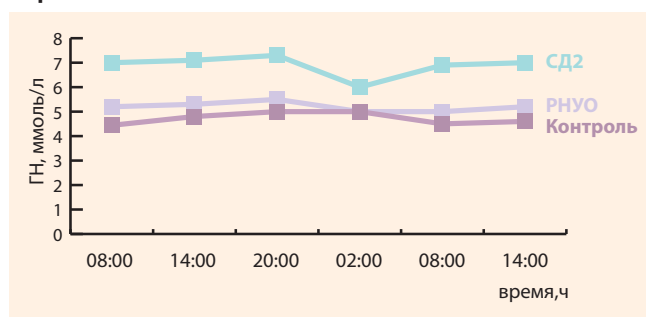
В группе СД2 было выявлено снижение уровня лептина в отличие от группы контроля и НГН, НТГ ($p < 0,001$), что, возможно, связано с изменением восприимчивости к лептину его рецепторов на фоне ожирения и возрастания ИР [6]. Значения HbA1c и ГН у больных СД2 были выше по сравнению с группой НГН и НТГ ($p < 0,05$), что говорит о более выраженных проявлениях относительного инсулинодефицита, развивающегося в результате ИР. В группах уровень висцерального ожирения и НОМА-IR возрастал по мере прогрессирования нарушений углеводного

Таблица. Средние значения показателей крови исследуемых пациентов

	Контроль	НГН, НТГ	СД2
Лептин, нг/мл	$11,85 \pm 1,03$	$15,63 \pm 0,46$	$9,15 \pm 0,46$
ГН, ммоль/л	$4,84 \pm 0,48$	$5,36 \pm 0,61$	$6,5 \pm 0,53$
HbA1c, %	$5,6 \pm 1,09$	$6,1 \pm 1,33$	$7,16 \pm 1,9$
ОТ, см	$96,54 \pm 4,1$	$97,5 \pm 6,2$	$104,05 \pm 3,4$
ОБ, см	$113,76 \pm 8,2$	$112 \pm 6,3$	$114,42 \pm 4,2$
ОТ/ОБ	$0,85 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,05$
НОМА-IR	$2,02 \pm 0,1$	$2,46 \pm 0,2$	$4,24 \pm 0,1$
АСТ, Ед/л	$17,7 \pm 0,01$	$18,9 \pm 0,04$	$21,5 \pm 0,03$
АЛТ, Ед/л	$18,05 \pm 0,03$	$26,2 \pm 0,01$	$22,2 \pm 0,01$

обмена ($p < 0,001$). Печеночные трансаминазы не имели статистически значимых различий между группами. Во всех 3 группах между значением лептина и ИМТ определялась положительная корреляционная зависимость ($r = 0,4$, $p < 0,02$, $r = 0,4$, $p < 0,007$, $r = 0,7$, $p < 0,0001$ соответственно), что характерно для избыточной массы жировой ткани с формированием повышенного содержания инсулина и лептина, развитием резистентности к ним и неадекватной ограничительной реакции со стороны гипоталамических центров регуляции жирового обмена [16]. В контрольной группе установлена прямая зависимость ИМТ/возраст ($r = 0,4$, $p < 0,01$) и в группе СД2 ОТ/ОБ/возраст ($r = 0,4$, $p < 0,004$), что подтверждает тот факт, что с возрастом количественные и качественные характеристики жировой ткани претерпевают изменения и начинают преобладать над мышечной массой [17]. В группе СД2 между лептином и инсулином плазмы натощак отмечена положительная корреляция $r = 0,5$, $p < 0,001$, что подтверждает тот факт, что гиперинсулинемия увеличивает экспрессию плазменного лептина [16, 18]. ИР наблюдается не только при наличии СД2 (ОТ/инсулин, $r = 0,5$, $p < 0,001$, ОБ/инсулин, $r = 0,6$, $p < 0,0001$), но и у людей с НГН, НТГ (ОТ/НОМА-IR, $r = 0,5$, $p < 0,002$, ОБ/НОМА-IR, $r = 0,5$, $p < 0,002$) и без нарушений углеводного обмена (ОТ/инсулин, $r = 0,3$, $p < 0,03$, $r = 0,3$, ОБ/инсулин, $p < 0,04$), что отражают положительные корреляции. В группе с СД2 была отмечена обратная корреляционная зависимость между ОТ/ОБ/инсулин ($r = -0,5$, $p < 0,002$), что, возможно, говорит о развитии инсулинодефицита у больных СД2. В группах РНУО и СД2 полученные положительные корреляции указывают на нарушение механизма сдерживания лептином избыточного накопления жировой ткани – лептин/ОТ ($r = 0,4$, $p < 0,005$ и $r = 0,6$, $p < 0,0001$), лептин/ОБ ($r = 0,4$, $p < 0,004$ и $r = 0,6$, $p < 0,0001$) [19]. ОТ/ОБ ($r = 0,8$, $p < 0,0001$) в группе контроля и с НУО ($r = 0,9$, $p < 0,0001$); ОБ/ОТ/ОБ ($r = -0,5$, $p < 0,0001$; $r = -0,3$, $p < 0,05$ и $r = -0,7$, $p < 0,0001$); инсулин/НОМА ($r = 0,9$, $p < 0,0001$, $r = 0,8$, $p < 0,0001$ и $r = 0,7$, $p < 0,0001$) в контрольной группе с РНУО и СД2 соответственно [20].

Рисунок 3. Суточные колебания гликемии натощак при НУО



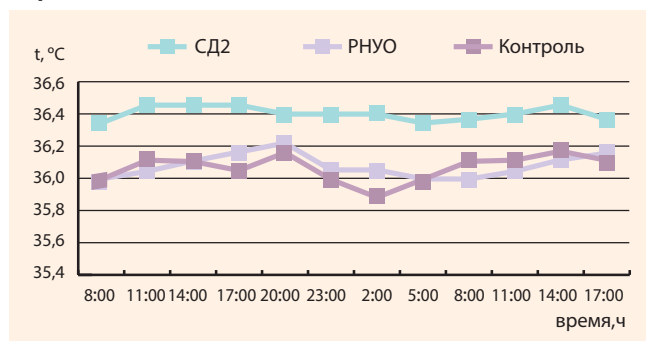
Уровень гликемии натощак в группе НГН, НТГ был выше нормы в период бодрствования ($p < 0,004$), а в группе СД2 был значительно выше на протяжении всего 24-часового периода ($p < 0,0001$).

В связи с тем, что метаболизм глюкозы, уровень инсулина в плазме крови и чувствительность рецепторов к инсулину тесно связаны с циркадианными часами, эти изменения можно объяснить изменениями суточной динамики ритмов вследствие уже имеющихся нарушений обмена веществ в организме [1]. И наоборот, по мнению Ingewerth и соавт., нарушение суточных ритмов может предшествовать развитию нарушений углеводного обмена (рис. 3).

В группах с РНУО и СД2 была выявлена отрицательная корреляция лептина с среднесуточным уровнем (МЕЗОР – Midline Estimating Statistic of Rhythm, статистическая срединная ритма) ГН ($p = 0,001$ и $p < 0,001$), что может быть связано с наличием лептинорезистентности с последующим переходом в его дефицит, а в группе контроля и СД2 – отрицательная корреляция между уровнем лептина и суточным ритмом амплитуды (величина наибольшего отклонения от МЕЗОРа, $p = 0,002$ и $p < 0,001$). Положительная корреляция между МЕЗОРОм ГН и ИМТ ($p = 0,03$) и МЕЗОРОм БТ и ИМТ ($p = 0,009$), что, с одной стороны, свидетельствует о вкладе избыточной массы тела в развитие СД2, а с другой – является причиной нарушения терморегуляции, что, в свою очередь, приводит к снижению амплитуды циркадианного ритма БТ.

Уровень БТ в группе РНУО был значительно выше (в 3:00 ч ночи), чем в группе контроля (36,07 и 35,84 соответствен-

Рисунок 4. Суточные колебания базальной температуры при НУО



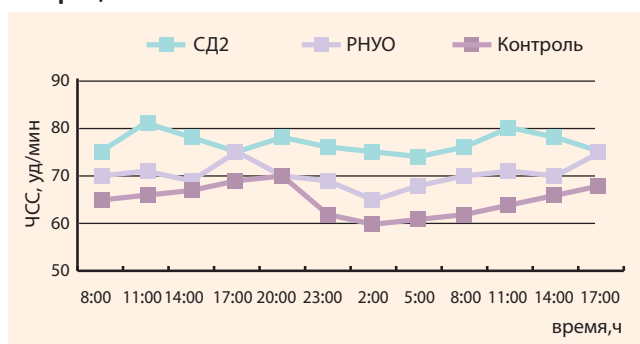
но, $p = 0,027$), а самое низкое значение БТ наблюдалось в 8:00 ч ($p < 0,001$). Таким образом, уже на фоне НГН и НТГ уровень БТ не соответствует нормальным значениям, что может указывать на вовлеченность гормона мелатонина в развитие и прогрессирование НУО. А в группе СД2 уровень БТ был выше на протяжении всего дня ($p < 0,0001$) (рис. 4).

Кроме того, МЕЗОР ГН был значительно выше при СД2, чем при РНУО и в группе контроля. А среднесуточная амплитуда, наоборот, значительно меньше у больных СД2 в сравнении с контрольной группой ($p < 0,004$). Амплитуда ритма имеет важное биологическое значение, поскольку служит показателем мощности ритма. По мнению авторов Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K. et al., высокая циркадианная амплитуда показателя обеспечивает стабильность ритма во времени. В публикациях Reynolds III C.F., Jennings J.R., Hoch C.C. et al., Czeisler A., Kronauer R.E., Allan J.S. et al. говорится, что чем выше амплитуда, тем труднее индуцировать сдвиг фазовой стабильности.

При анализе уровня ЧСС наблюдается тенденция к постепенному изменению суточной модели в связи с развитием РНУО и возникновением СД2. Так, МЕЗОР увеличивается, а амплитуда и фазовая стабильность уменьшаются.

Положительная корреляция между среднесуточным уровнем ГН и ИМТ ($p = 0,03$) и среднесуточным уровнем БТ и ИМТ ($p = 0,009$), показывая влияние избыточной массы тела на развитие СД2, является причиной нарушения терморегуляции и приводит к снижению амплитуды циркадианного ритма БТ. Таким образом, нарушение терморегуляции уже происходит при НГН, НТГ и усугубляется при развитии СД2, что подтверждают и другие авторы [21, 22]. В связи с развитием НГН, НТГ и возникновением СД2 наблюдается тенденция к постепенному изменению суточной модели ЧСС. Так, средний уровень ЧСС увеличивается, а амплитуда и фазовая стабильность уменьшаются, что может быть связано с изменениями в работе парасимпатической нервной системы под влиянием нарушенного метаболизма глюкозы (рис. 5) [23].


Рисунок 5. Суточные колебания частоты сердечных сокращений



Таким образом, нарушения циркадианных ритмов могут привести к развитию ожирения, ИР, и наоборот: РНУО и СД2 могут провоцировать нарушения циркадианных ритмов [1, 24–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в развитии НУО играет важную роль преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к формированию инсулино- и лептинодефицита. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак,

ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме, что, в свою очередь, может быть как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелатонин: перспективы применения в практике. Под ред. проф. С.И. Рапопорта. Монография. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 176 с./1. Melatonin: therapeutic potential in practice. Edited by Prof. Rapoport SI. Monograph. M.: IMA-PRESS, 2012. 176 p.
2. Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Лакеева Т.С. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. *Сахарный диабет*, 2014, 1: 8–14. doi: 10.14341/DM201418-14/ Misnikova IV, Drevall AV, Kovaleva YuA, Gubkina VA, Lakeeva TS. Optimization of screening programs for early detection of carbohydrate metabolism disorders. *Sakharny Diabet*, 2014, 1: 8–14. doi: 10.14341
3. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периода физиологических функций. *Успехи физиологических наук*, 2011, 42(4): 39–58./ Arushanyan EB, Popov AV. Modern concepts of the role of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus in controlling the daily periodicity of physiological functions. *Uspekhi Fiziolozhicheskii Nauk*, 2011, 42 (4): 39–58. DM201418–14.
4. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурыгина А.В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012, 208 с./ Borodin Yul, Trufakin VA, Michurina SV, Shurygina AV. Structural and temporal organization of liver, lymphatic, immune and endocrine systems in violation of the light regime and the administration of melatonin. Novosibirsk: Manuscript Publishing House, 2012, 208 p.
5. Agil A, Reiter RJ, Jiménez-Aranda A, Ibán-Arias R, Navarro-Alarcón M, Marchal JA, Adem A, Fernández-Vázquez G. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*, 2012. In press. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12012>.
6. Nduhirabandi F, du Toit EF, Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol (Oxf)*, 2012 Jun, 205(2): 209–223. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x>.
7. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biachim. Biophys. Acta*, 2006, 1757: 573–599.
8. Барабаш Л.В., Хон В.Б. Гендерные особенности циркануального ритма гормональной регуляции в условиях Западной Сибири. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 35./ Barabash LV, Khon VB. Circannual rhythms in hormonal regulation of gender differences in Western Siberia settings. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 35.
9. Мистрюгов К.А., Пугачёв Е.И. и Инюшкин А.Н. Инсулин как времязадаватель циркадианного ритма произвольной локомоторной активности крыс. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 160./ Mistryugov KA, Pugachev EI and Inyushkin AN. Insulin as a time-holder of the circadian rhythm of voluntary locomotor activity in rats. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 160.
10. Крылова О.С., Халберг Ф., Сюткина Е.В., Митиш М.Д., Нароган М.В., Масалов А.В., Корнелиссен Ж., Шварцкопф О. Инфраничные ритмы суточных изменений массы тела и скорости элиминации глюкозы из крови у взрослого человека и новорожденного ребенка – связь с геомагнитными возмущениями. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 140./ Krylova OS, Khalberg F, Syutkina EV, Mitish MD, Narogan MV, Masalov AV, Cornelissen J, Schwarzkopf O. Association of geomagnetic disturbances and infradian rhythms of diurnal changes in body weight and the rate of glucose elimination from blood in adults and newborns. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 140.
11. Амирбеков Б.Г., Гордиенко Е.О., Орехова Ю.Н., Пономарева А.И., Соколова Н.В. Роль временных характеристик трудовой деятельности в развитии нарушений углеводного обмена. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 27./ Amirbekov BG, Gordienko EO, Orekhova Yu.N., Ponomareva AI, Sokolova NV. The role of temporary characteristics of labor activity in the development of violations of carbohydrate metabolism. *Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship*, 2012, 7: 27.
12. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И., Асрумян Э.Г., Соколова Н.В. Сравнительный анализ влияния графика работы на развитие абдоминального ожирения у мужчин. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 91./ Jerieva IS, Volkova NI, Rapoport SI, Asrumyan EG, Sokolova NV. Comparative analysis of the effect of shift work on developing abdominal obesity in men. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 91.
13. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions. *Chronobiol. Int.*, 2012, 29(4): 379–394.
14. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6-th edition 2013, Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
15. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhali-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, et al. Outdoor Temperature, Age, Sex, Body Mass Index, and Diabetes Status Determine the Prevalence, Mass, and Glucose-Uptake Activity of 18 F-FDG-Detected BAT in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96(1): 192–199. doi: 10.1210/jc.2010-0989.
16. Древал А.В., Триголова И.В., Мисникова И.В. Секретиция лептина у женщин с избыточным весом в зависимости от степени нарушения углеводного обмена. *Сахарный диабет*, 2013, 2: 67–72./ Drevall AV, Trigolosova IV, Misnikova IV. The secretion of leptin in women with excess weight, depending on the degree of violation of carbohydrate metabolism. *Diabetes mellitus*, 2013, 2: 67–72.
17. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения. *Крымский терапевтический журнал*, 2012: 33–35./ Kryuchkova ON, Shahbazidi D, Shahbazidi G. Leptin as a key element in the pathogenesis of obesity. *Krymskij Terapevticheskij Zhurnal*, 2012: 33–35.
18. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinflammatory axis: effects of leptin on pancreatic β -cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000, 278(1): 1–14.
19. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. *Consilium medicum*, 2001, 2(3): 309–316./ Ametov AS, Demidova TYu, Tselikovskaya AL. The effect of leptin on the body weight regulation. *Consilium medicum*, 2001, 2 (3): 309–316.
20. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербова А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью выраженности углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*, 2011, 3: 57–60./ Skudaeva ES, Pashentseva AV, Verbova AF. Resistin, adiponectin and insulin resistance levels in patients with varying degrees of carbohydrate metabolism. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2011, 3: 57–60.
21. Leproult R, Holmback U, and Van Cauter E. Circadian Misalignment Augments Markers of Insulin Resistance and Inflammation, Independently of Sleep Loss. *Diabetes*, 2014, 63(6): 1860–1869.
22. Peschke E, Frese T, Chankiewicz E, Peschke D, Preiss U, Schneyer U, Spessert R, Mühlbauer E. 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. *J Pineal Res*, 2006, 40(2): 35–43.
23. Рапопорт С.И., Фролова В.А., Хетагурова Л.Г. Хронобиология и хрономедицина: Руководство. М.: МИА, 2012. 480 с./ Rapoport SI, Frolova VA, Khetagurova LG. Chronobiology and Chronomedicine: A Guide. M.: MIA, 2012. 480 p.
24. Mäntele S, Otway DT, Middleton B, Bretschneider S, Wright J, Robertson MD, Skene DJ, Johnston JD. Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men. *PLoS One*, 2012, 7(5): 37–123.
25. Jiang L, Wang Q, Yu Y, Zhao F, Huang P, Zeng R, et al. Leptin contributes to the adaptive responses of mice to high-fat diet intake through suppressing the lipogenic pathway. *PLoS One*, 2009, 4: e6884.
26. Myers MG, Jr., Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21: 643–51.