



¹ Тюменский
государственный
медицинский
университет

² Научно-
исследовательский
институт терапии
и профилактической
медицины – филиал
Федерального
исследовательского
центра
Института
цитологии и генетики
Сибирского отделения
Российской
академии наук

Эффективность применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у лиц с ожирением на фоне десинхроноза

Ю.В. Нелаева, к.м.н.¹, О.Д. Рымар, д.м.н.², А.А. Нелаева, д.м.н., проф.¹,
И.М. Петров, д.м.н., проф.¹, А.А. Вострикова¹

Адрес для переписки: Юлия Валерьевна Нелаева, khasanova76@mail.ru

Для цитирования: Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Нелаева А.А. и др. Эффективность применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у лиц с ожирением на фоне десинхроноза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (50): 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-50-16-24

Цель – оценить эффект применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у пациентов с ожирением на фоне десинхроноза.

Материал и методы. В исследование включены 80 пациентов с десинхронозом, идентичные по возрасту – $53,61 \pm 2,57$ (доверительный интервал (ДИ) 52,33–54,89) года, индексу массы тела – $31,48 \pm 0,80$ (ДИ 31,08–31,88) кг/м², окружности талии – $94,72 \pm 8,03$ (ДИ 90,73–98,71) см. С использованием метода конвертов больные рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2018 г. в обеих группах проводилась модификация образа жизни. Помимо этого в первой группе ($n = 40$) осуществлялась коррекция препаратом мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг в течение трех месяцев. Режим применения – по одной таблетке в день в 22:00.

Результаты. По истечении 12 недель на фоне модификации образа жизни в сочетании с применением препарата мелатонина (Мелаксен®) у 85% исследуемых повысилась эффективность сна, характеризующаяся увеличением его продолжительности с $6,5 \pm 0,25$ до $7,5 \pm 0,25$ часа, более ранним пробуждением – в среднем на 30 минут раньше, сокращением латентности сна на 15 ± 10 минут, изменением времени приема пищи – смещением завтрака и ужина на более ранние часы, что сократило объем и калорийность пищи в вечернее время и привело к достоверному снижению массы тела (индекс массы тела – $28,54 \pm 0,82$ (28,13–28,96) кг/м² ($p < 0,05$)) и окружности талии – $86,11 \pm 8,77$ (81,75–90,47) см ($p < 0,05$).

Заключение. Коррекция десинхроноза препаратом мелатонина Мелаксен® в сочетании с модификацией образа жизни позволяет достичь положительных результатов в виде улучшения параметров сна и снижения массы тела. Это обосновывает возможность его применения у лиц с ожирением в профилактических и лечебных целях.

Ключевые слова: ожирение, хронотип, циркадианный ритм, десинхроноз, хронобиотик

Введение

В течение последних десятилетий неуклонно растет численность лиц с избыточной массой тела. Согласно отчету Всемирной федерации по борьбе с ожирением 2023 г., при сохраняющейся тенденции к 2035 г. у 51% населения будет иметь место избыток веса или ожирение [1]. По данным Росстата, в настоящее время более чем у 28 млн (24,1%) взрослого населения России индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м² [2]. Статистические прогнозы неутешительны, так как множество исследований подтверждают связь ожирения

с отягощенным течением хронических заболеваний. Пациенты с ожирением подвержены высокому кардио-метаболическому риску и смерти от злокачественных новообразований [3, 4]. Очевидно, что необходимы дальнейший поиск современных способов коррекции избыточной массы тела и разработка новых эффективных методов профилактики ожирения.

Одним из неблагоприятных факторов метаболического риска является нарушение качества сна, приводящее к изменению основного циркадианного ритма «сон – бодрствование», в котором ключевым хронобиоти-



ком является гормон мелатонин. Несмотря на то что открытие мелатонина произошло в 50-х гг. прошлого века, изучение механизмов его действия на организм продолжается. Так, известны эффекты препарата экзогенного синтетического мелатонина в онкологической, кардиологической, эндокринологической и неврологической практике [5]. Положительное воздействие мелатонина при многих хронических заболеваниях обусловлено его антиоксидантным, антистрессовым, иммуномодулирующим, липидокорректирующим и вегетостабилизирующим свойствами. Отсутствие или уменьшение амплитуды колебаний мелатонина может привести к аритмичности часовых генов.

В настоящее время рассогласование биологических ритмов определяется как десинхроноз. Современные исследования подтверждают связь десинхроноза с развитием инсулинорезистентности, прогрессированием нарушений углеводного и липидного обменов, усугублением эндотелиальной дисфункции и развитием оксидативного стресса [6, 7].

Доказана ассоциация циркадианной системы с регуляцией энергетического баланса и пищевого поведения [8]. По данным ряда авторов, ритм приема пищи контролируется циркадианными часами и синхронизирован с циклом «сон – бодрствование», а гипомелатонинемия провоцирует повышение аппетита, нарушение пищевого поведения по типу компульсивного переедания или синдрома ночной еды [9, 10].

Изучение хронобиологической составляющей у лиц с ожирением представляет особый интерес, так как позволит разработать новые методы коррекции данного состояния. Модификация образа жизни при десинхронозе облегчит путь пациента к снижению массы тела, в то же время нормализация циркадианных ритмов повысит эффективность сна, изменит пищевое поведение и обеспечит приверженность к соблюдению рекомендаций по диете.

Установлено, что введение экзогенного мелатонина является безопасным для человека и не сопровождается развитием нежелательных реакций [11]. Однако на сегодняшний день полученные в отношении клинического применения мелатонина данные не являются окончательными и требуют дальнейшего развития.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у лиц с ожирением на фоне десинхроноза.

Материал и методы

Открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Общая продолжительность исследования составила 12 недель.

В исследование включены 80 человек с ожирением первой степени (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²) и десинхронозом, не принимавших снотворных средств и не работавших посменно (в ночное время).

Локальный этический комитет при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России на основании анализа предоставленной

документации, а также оценки квалификации исследователя и возможностей базы проведения исследования принял положительное решение относительно возможности его проведения (протокол № 117 от 21.11.2023).

От пациентов получено письменное согласие на участие в исследовании.

Согласно данным теста Хорна – Остберга, 70% больных относили себя к промежуточному хронотипу (42–58 баллов, время засыпания – 22:45–0:45, время пробуждения – 6:30–8:30), 15% – к умеренно утреннему (59–69 баллов, время засыпания – 21:30–22:45, время пробуждения – 5:00–6:30), 15% – к умеренно вечернему хронотипу (31–41 балл, время засыпания – 0:45–2:00, время пробуждения – 8:30–10:00). Не были выявлены лица с определенно утренним (70–86 баллов, время засыпания – 21:00–21:30, время пробуждения – 4:00–5:00) и определенно вечерним (16–30 баллов, время засыпания – 2:00–3:00, время пробуждения – 10:00–11:30) хронотипами. Однако анкетирование показало, что фактическое время отхода ко сну и пробуждения у 80% респондентов было более поздним, чем интервал, характерный для указанных хронотипов, – 00:00 ± 0:30 и 7:30 ± 0:30 соответственно. При этом средняя продолжительность сна составляла 6,5 ± 0,25 часа, а необходимое время для засыпания и пробуждения – 15 ± 5 минут. Несоответствие между синхронизацией внутренних биологических часов (хронотипом) и фактическим временем засыпания и пробуждения свидетельствует о рассогласованности циркадианных ритмов (внутренней десинхронизации) [12].

Десинхроноз ритма «сон – бодрствование» подтверждали с помощью Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PQSI). Так, в течение последнего месяца до начала исследования более 80% пациентов характеризовали свой сон как неудовлетворительный, отмечая ночные пробуждения и отсутствие бодрости в течение дня (табл. 1).

Оценка циркадианных ритмов гликемии и температуры тела проводилась с помощью косинор-анализа с использованием показателей статистического срединного ритма (Midline Estimating Statistic of Rhythm – MESOR), амплитуды (максимальной величины отклонения показателя в обе стороны от MESOR) и акрофазы (времени максимального значения показателей в периоде), которые являются золотым стандартом определения энергетического обмена и функционирования эндокринной системы (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023615126 «Прогнозирование риска раз-

Таблица 1. Субъективная оценка качества сна по PQSI за последний месяц у 80 обследованных, %

Вопрос	Количество пациентов
Пользование будильником	95
Ночные пробуждения	65
Пользование ванной комнатой ночью	25
Пробуждение от чувства жара/холода	20
Пробуждение от сновидений	30
Неудовлетворительная оценка качества сна	80
Бодрость за рулем/в течение дня после сна	35



Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ХНИЗ – хроническое неинфекционное заболевание.

Рис. 1. Дизайн исследования

вития сахарного диабета 2 типа у лиц с ожирением» от 10.03.2023, авторы – Ю.В. Нелаева и др.).

Критерием включения в исследование служило снижение указанных выше параметров. Средняя амплитуда суточного ритма гликемии составляла $0,64 \pm 0,16$ (доверительный интервал (ДИ) $0,56-0,72$) ммоль/л, амплитуда суточного ритма температуры тела – $0,41$ (ДИ $0,34-0,49$) °С.

С помощью метода конвертов пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. В первой группе ($n = 40$) проводилась коррекция препаратом мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг/сут (по одной таблетке), принимаемым в 22:00, в сочетании с модификацией образа жизни, во второй ($n = 40$) – только модификация образа жизни (рис. 1).

Рекомендации по модификации образа жизни включали персонализированный подбор диеты с учетом энергетических затрат для снижения массы тела на 5–7% от исходной.

Показатели основного обмена рассчитывали по формуле Миффлина – Сан Жеора. Расход энергии определялся по коэффициенту физической активности 1,4, что, согласно методическим рекомендациям, соответствует очень низкой физической активности [13]. Уменьшение рациона на 20% от общих суточных затрат осуществлялось за счет ограничения употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров. Рацион был сбалансирован по белкам (15%), жирам (30%) и углеводам (55%), а также рассчитан процент жирных кислот (насыщенные жирные кислоты (НЖК) и мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) – по 10% от суточной калорийности, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – не менее 8%), ограничено употребление добавленных сахаров – не более 10% моно- и дисахаридов суммарно, определено количество пищевых волокон – не менее 10 г на 1000 калорий в сутки или не менее 400 г овощей и фруктов в сутки.

На основании рекомендаций экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. были предложены аэробные физические нагрузки средней интенсивности не менее трех раз в неделю суммарной продолжительностью не менее 150 минут. Оптимальный режим нагрузки контролировался частотой сердечных сокращений, составляющей 60–75% от максимальной. Анкетирование, лабораторные и инструментальные методы обследования проводились до и после коррекции.

Для оценки ритма «сон – бодрствование» использовали тест Хорна – Остберга (Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ), Мюнхенский хронотипический опросник (Munich Chronotype Questionnaire – MCTQ), Питтсбургский индекс качества сна за последний месяц. Физическая активность оценивалась по Международному опроснику по физической активности (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ).

Оценка пищевого поведения и состава рациона проводилась по дневникам питания с расчетом суточной калорийности (методические рекомендации 2.3.1.0253-21 [13]).

Для расчета ИМТ анализировали такие антропометрические показатели, как окружность талии (ОТ), рост и масса тела.

С целью оценки циркадианных ритмов температуры и гликемии их измерение проводилось пациентами в домашних условиях в установленное в течение одного дня время (08:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00, 03:00 и 08:00). Предварительно больные прошли обучение. Для определения гликемии применялся соответствующий требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части пункта 6.3 «Точность системы» глюкометр Сателлит Экспресс (Россия), термометр системы тела – ртутный термометр AMRUS (TVY-120, США).

Дополнительно для подтверждения изменений циркадианного паттерна «сон – бодрствование» и оценки среднего времени сна применяли актиграфию. На семь дней на запястье недоминантной руки были установлены часы-актиметр (модель AT0503 версии ActStudio 1.0.13). Полученные с их помощью данные обрабатывались автоматически. После загрузки в расчетную программу проводился визуальный анализ актиграммы [14].

У всех обследуемых после подробных рекомендаций по подготовке к сдаче материала для определения концентрации эндогенного мелатонина проводили забор образцов слюны в течение одних суток в 20:00 и 3:00. Оценка уровня мелатонина проводилась с помощью прибора Sunrise Bio-Rad.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS версии 17.0 с применением библиотеки статистических функций. Описательная статистика в работе представлена в виде Me (Q1–Q3) в случае не гауссовского распределения и $M \pm SD$ (95% ДИ) для значений, подчиняющихся законам нормального распределения. Гипотеза о нормальности распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных



двух независимых выборок в случае распределения, отличного от нормального, был применен U-критерий Манна – Уитни, в случае нормального распределения – t-критерий Стьюдента. При сравнении динамики значений переменных внутри одной группы – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Средний возраст пациентов в обеих группах составил $53,61 \pm 2,57$ (ДИ 52,33–54,89) года, ИМТ – $31,48 \pm 0,80$ (ДИ 31,08–31,88) кг/м², что соответствовало ожирению первой степени по классификации ВОЗ 1997 г., ОТ – $94,72 \pm 8,03$ (ДИ 90,73–98,71) см.

Через 12 недель в первой группе на фоне применения препарата мелатонина (Мелаксен®) отмечалась тенденция к смещению среднего времени отхода ко сну и пробуждения в среднем на один час раньше – $23:00 \pm 0:30$ и $6:30 \pm 0:30$ соответственно, сокращение времени, необходимого для засыпания и подъема, – с 15 до 5 минут. Одновременно с этим у 85% пациентов на фоне применения препарата мелатонина (Мелаксен®) увеличилась продолжительность сна на один час – с 6,5 до 7,5 часа. Согласно данным PSQI, улучшились субъективные характеристики сна: сократились длительность засыпания и количество времени, необходимого для подъема, уменьшилось количество ночных пробуждений, отсутствовали тревожные сновидения (табл. 2).

После коррекции состояния также отмечалась положительная динамика хронопараметров гликемии и температуры. В первой группе зафиксировано достоверное снижение MESOR гликемии до $4,54$ (4,42–4,88) ммоль/л с одновременным увеличением амплитуды до $0,99 \pm 0,18$ (ДИ 0,90–1,07) ммоль/л, что прямо свидетельствовало о включении естественных механизмов адаптации и опосредованно о снижении резистентности к инсулину за счет нормализации средней концентрации глюкозы в крови (табл. 3).

В первой группе в отличие от второй группы определялся достоверный сдвиг акрофазы гликемии на вечернее время – с $9,29 \pm 4,01$ на $16,0 \pm 5,05$ часа ($p < 0,001$). Во второй группе данный показатель изменился следующим образом – с $9,33 \pm 3,39$ на $12,17 \pm 5,59$ часа ($p < 0,001$). Это подтверждает положительный эффект препарата на нормализацию циркадианного ритма углеводного обмена, так как в норме в связи с развитием физиологической резистентности к инсулину в вечернее время акрофаза гликемии соответствует интервалу 16–20 часов [15].

Статистически значимые различия получены и при оценке суточного ритма температуры тела по всем изучаемым хронобиологическим показателям. Достоверное снижение MESOR температуры тела в первой группе в отличие от второй группы – $36,10$ (36,07–36,10) против $36,28$ (36,22–36,40) °C – может свидетельствовать об увеличении теплообмена и нормализации рассеивания тепла (табл. 4).

В первой группе в связи с активацией адаптивных механизмов на фоне приема препарата мелатонина (Мелаксен®) также установлены достоверное увеличение амплитуды

Таблица 2. Субъективная оценка качества сна по PQSI после коррекции состояния у пациентов первой и второй групп, %

Вопрос	Первая группа (n = 40)	Вторая группа (n = 40)
Пользование будильником	60	85
Ночные пробуждения	10	40
Пользование ванной комнатой ночью	15	15
Пробуждение от чувства жара/холода	5	25
Пробуждение от сновидений	0	15
Неудовлетворительная оценка качества сна	10	60
Бодрость за рулем/в течение дня после сна	55	40

Таблица 3. Хронобиологические параметры гликемии у пациентов первой и второй групп

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MESOR гликемии, ммоль/л	5,06 (4,72–5,23)	4,54* (4,42–4,88)	5,06 (4,54–5,28)	4,92 (4,51–5,22)
Амплитуда гликемии, ммоль/л	$0,64 \pm 0,16$ (ДИ 0,56–0,72)	$0,99 \pm 0,18^*$ (ДИ 0,90–1,07)	$0,60 \pm 0,19$ (ДИ 0,34–0,84)	$0,86 \pm 0,17$ (ДИ 0,53–0,91)
Акрофаза гликемии, часы	$9,29 \pm 4,01$	$16,00 \pm 5,05^*$	$9,33 \pm 3,39$	$12,17 \pm 5,59$

* Достоверность различий ($p < 0,001$) до и после лечения.

Таблица 4. Хронобиологические параметры температуры у пациентов первой и второй групп

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MESOR температуры, °C	36,24 (36,22–36,40)	36,10* (36,07–36,10)	36,28 (36,22–36,40)	36,28 (36,22–36,40)
Амплитуда температуры, °C	0,41 (0,34–0,49)	0,60* (0,48–0,68)	0,41 (0,34–0,49)	0,41 (0,34–0,49)
Акрофаза температуры, часы	$15,27 \pm 3,50$	$17,28 \pm 2,11^*$	$16,24 \pm 5,26$	$15,36 \pm 4,05$

* Достоверность различий ($p < 0,001$) до и после лечения.

ды температуры ($0,60$ (0,48–0,68) °C) и сдвиг акрофазы на более поздние часы (с $15,27 \pm 3,50$ на $17,28 \pm 2,11$ часа ($p < 0,001$)). Во второй группе амплитуда температуры увеличилась на $0,41$ (0,34–0,49) °C, акрофаза сдвинулась с $16,24 \pm 5,26$ на $15,36 \pm 4,05$ часа ($p < 0,001$).

Данные субъективной оценки качества сна были подтверждены результатами актиграфии. У 85% пациентов первой группы регистрировалось улучшение эффективности сна и его характеристик: сокращение латентности сна, уменьшение двигательной активности во время сна, что позволило обеспечить состояние бодрствования в течение дня.

Одновременно с этим в первой группе отмечены значимое повышение MESOR температуры кожи запястья ($32,19$ против $31,75$ °C во второй группе), которое является обратно пропорциональным температуре тела,



измеряемой в подмышечной впадине, и отражает усиление рассеивания тепла на фоне приема препарата мелатонина, а также смещение акрофазы температуры кожи запястья на более ранние часы, что подтвердило данные классической термометрии (рис. 2).

Способ измерения с помощью актиметров, названный суточным индексом функции, используется как альтернативный метод оценки циркадианных ритмов. Температурный ритм является результатом дисбаланса между парасимпатическим (расширение сосудов) и симпатическим (сужение сосудов) воздействием на периферические сосуды кожи

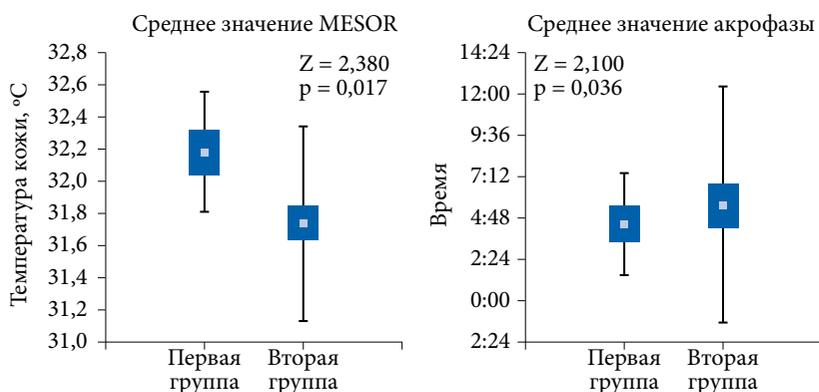


Рис. 2. Средние значения суточного ритма (MESOR, акрофаза) температуры кожи запястья в исследуемых группах после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)

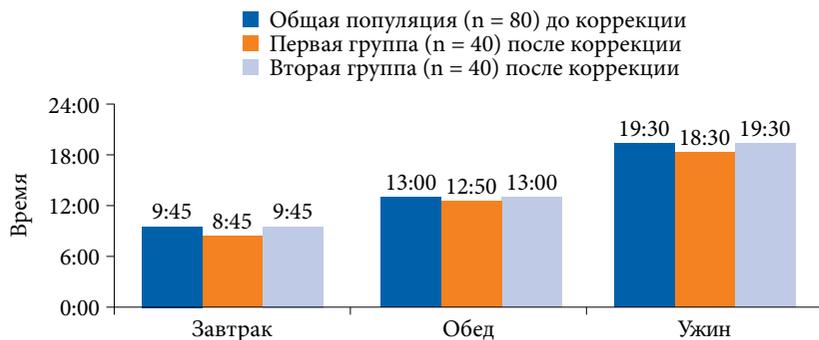


Рис. 3. Фактическое время приема пищи в исследуемых группах до и после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)

Таблица 5. Показатели расхода и потребления энергии у пациентов первой и второй групп, ккал/сут

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Потребление пищи	2259,89 ± 268,24 (ДИ 2126,50–2393,29)	1684,28 ± 180,96* (ДИ 1594,29–1774,27)	2295,33 ± 611,25 (ДИ 1991,37–2599,30)	1782,78 ± 177,56 (ДИ 1694,48–1871,08)
Величина основного обмена	1554,62 ± 133,32 (ДИ 1488,32–1620,92)	1476,73 ± 119,38* (ДИ 1417,36–1536,09)	1648,17 ± 187,14 (ДИ 1555,10–1741,23)	1603,10 ± 174,87 (ДИ 1516,11–1690,04)
Расход энергии	2176,47 ± 186,65 (ДИ 2083,65–2269,29)	2067,42 ± 167,13* (ДИ 1984,31–2150,53)	2307,43 ± 261,99 (ДИ 2177,15–2437,72)	2244,31 ± 244,83 (ДИ 2122,56–2366,05)

* Достоверность различий (p < 0,001) до и после лечения.

и управляется супрахиазматическим ядром гипоталамуса. Следовательно, температура кожи запястья повышается в периоды отдыха, связанные со сном, и уменьшается в периоды активности пропорционально уровню пробуждения [16].

Компактность актиграфа и возможность его использования во время повседневной деятельности позволяют не только измерять характеристики сна и амплитудно-фазовые показатели температуры, но и точно обозначать время отхода ко сну, пробуждения, а также приема пищи. Для этого необходимо нажать кнопки событий на приборе. При оценке этих данных выявлено, что после коррекции смещением цикла «сон – бодрствование» сопровождалось смещением диапазона времени приема пищи. Так, у 85% пациентов первой группы среднее время завтрака сместилось с 9:45 ± 0:30 на 8:45 ± 0:30, ужина – с 19:30 ± 0:30 на 18:30 ± 0:30 (рис. 3).

Анализ записей в дневниках питания показал, что через 12 недель в обеих группах достигнуто целевое потребление калорий – до 1782,78 ± 177,56 в сутки. Несмотря на снижение массы тела пациентов за счет увеличения физической активности до умеренного уровня, расход энергии в обеих группах, превышающий 2000 ккал/сут, удалось сохранить. Особо следует отметить дефицит калорий и расход энергии в группах сравнения, что должно способствовать одинаковому темпу снижения веса (табл. 5).

В первой группе зафиксировано смещение калорийности суточного рациона и объема пищи (72%) на первую половину дня (рис. 4). Установлено, что сдвиг времени приема пищи на более ранние часы и изменение ее калорийности способствуют эффективному снижению массы тела, увеличению чувствительности к инсулину и нормализации аппетита [17].

Одновременно выявлено перераспределение макронутриентного состава пищи. Так, в первой группе на фоне уменьшения суточной калорийности на 20% достоверно сократилось потребление углеводов (193,50 ± 37,28 (ДИ 174,96–212,04) г/сут) и жиров (67,98 ± 19,25 (ДИ 58,40–77,55) г/сут) по сравнению со второй группой (227,11 ± 25,67 (ДИ 214,35–239,88) и 73,56 ± 5,63 (ДИ 70,58–76,35) г/сут соответственно). В обеих группах в связи с преимущественным употреблением овощей и других продуктов растительного происхождения отмечалась тенденция к повышению употребления пищевых волокон и сокращению – добавленных сахаров. Соблюдение рекомендаций по сокращению жиров в рационе способствовало изменению пищевых предпочтений в пользу продуктов с повышенным содержанием белка. Одновременно с этим выявлен рост потребления жирных кислот, что может свидетельствовать о сохранении в рационе животных жиров и увеличении употребления растительных масел, орехов, морепродуктов. Особенностью рациона пациентов первой группы стало увеличение потребления дисахаридов, несмотря на сокращение моносахаридов. Это могло быть связано с предпочтением кисломолочной продукции и более высоким средним потреблением белка, чем во второй группе (табл. 6).



Таблица 6. Макронутриентный состав суточного рациона пациентов первой и второй групп, г

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Белки	71,07 ± 19,28 (ДИ 61,49–80,66)	81,56 ± 16,06 (ДИ 73,57–89,54)	69,78 ± 6,58 (ДИ 66,50–73,05)	77,83 ± 12,87 (ДИ 71,43–84,23)
Жиры	77,78 ± 25,97 (ДИ 64,86–90,69)	67,98 ± 19,25* (ДИ 58,40–77,55)	80,17 ± 4,11 (ДИ 70,13–82,21)	73,56 ± 5,63 (ДИ 70,58–76,35)
НЖК	11,08 ± 6,36 (ДИ 7,91–14,24)	15,83 ± 6,35 (ДИ 12,67–18,99)	11,69 ± 2,23 (ДИ 10,58–12,81)	17,11 ± 3,56 (ДИ 15,34–18,88)
МНЖК	8,07 ± 8,07 (ДИ 4,06–12,08)	15,40 ± 7,79 (ДИ 11,53–19,28)	5,86 ± 0,60 (ДИ 5,56–6,16)	15,00 ± 4,26 (ДИ 12,88–17,12)
ПНЖК	4,97 ± 4,27 (ДИ 2,85–7,10)	7,55 ± 4,67* (ДИ 5,23–9,87)	9,00 ± 4,98 (ДИ 6,52–11,48)	13,28 ± 4,91 (ДИ 10,84–15,72)
Углеводы	247,67 ± 57,93 (ДИ 218,86–276,48)	193,50 ± 37,28* (ДИ 174,96–212,04)	244,72 ± 2,93 (ДИ 243,27–246,18)	227,11 ± 25,67 (ДИ 214,35–239,88)
Моносахариды	49,33 ± 23,75 (ДИ 37,52–61,14)	40,12 ± 37,47 (ДИ 21,49–58,76)	44,83 ± 1,66 (ДИ 44,0–45,66)	28,61 ± 17,79 (ДИ 19,76–37,46)
Дисахариды	33,39 ± 27,66 (ДИ 19,63–47,14)	36,44 ± 17,65* (ДИ 27,67–45,22)	37,09 ± 1,28 (ДИ 36,40–37,73)	25,61 ± 6,66 (ДИ 22,30–28,92)
Пищевые волокна	11,02 ± 4,19 (ДИ 8,93–13,10)	15,89 ± 9,51 (ДИ 11,16–20,62)	9,94 ± 0,61 (ДИ 9,64–10,25)	15,89 ± 3,63 (ДИ 14,09–17,70)

* Достоверность различий ($p < 0,001$) до и после лечения.

Согласно результатам анкетирования, у 90% больных до коррекции состояния имела место гиподинамия – суммарное количество баллов по IPAQ менее 14.

Повышение физической активности было одной из ключевых составляющих модификации образа жизни.

После 12 недель соблюдения рекомендаций у 95% пациентов обеих групп удалось достичь повышения физической активности до умеренного уровня – более 14 баллов по IPAQ.

Д.А. Каменский и соавт. установили, что дозированная ежедневная физическая нагрузка способна существенно повлиять на работу сердечно-сосудистой системы, укрепить костно-мышечную систему, снизить уровень стресса. Необходимо отметить, что недостаточная физическая активность обуславливает развитие инсулинорезистентности и метаболического синдрома [18].

Важнейшим показателем коррекции десинхроноза является суточный профиль секреции мелатонина. В 1975 г. был доказан циркадианный ритм его синтеза с преобладанием в ночные часы (максимальный пик – с 2:00 до 4:00). Уровень мелатонина в слюне составляет 25–30% от плазменного уровня. В нашем исследовании после 12 недель коррекции отмечалось достоверное увеличение концентрации мелатонина в образцах слюны в 3:00: в первой группе – с 6,27 (2,78–14,13) до 20,38 (8,16–40,68) пг/мл, во второй – с 6,27 (2,79–10,67) до 8,70 (5,46–14,11) пг/мл ($p < 0,01$) (рис. 5).

Очевидны также значительные индивидуальные различия величины изменений в оба момента времени. Это установлено для реакции на свет, но не при приеме мелатонина.

Кроме того, повышение концентрации мелатонина в слюне в вечернее время способствовало снижению концентрации глюкозы в крови в 3:00 ($r = -0,489$; $p = 0,034$) и натошак ($r = -0,489$; $p = 0,034$). Согласно данным ряда авторов, подъем уровня глюкозы в крови

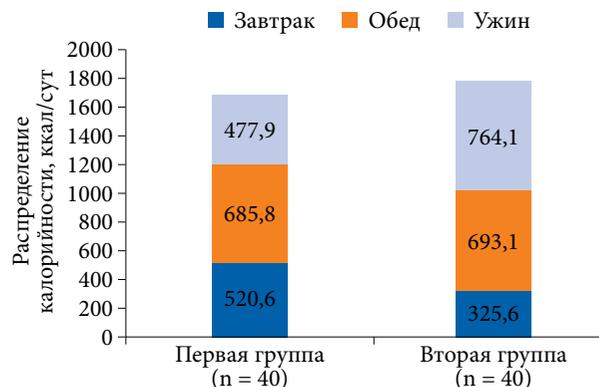


Рис. 4. Распределение калорийности суточного рациона в исследуемых группах после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)

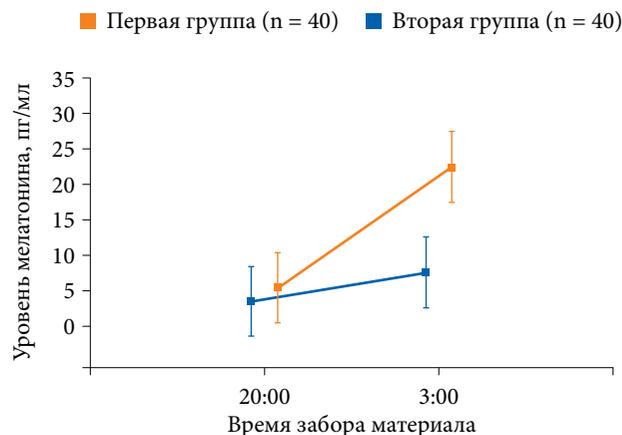


Рис. 5. Сравнительная характеристика концентрации мелатонина в слюне в исследуемых группах после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)



совпадает с пробуждением в связи с включением гипоталамо-печеночной связи и активацией гликогенолиза. Так, в связи с нормализацией ритма «сон – бодрствование» и увеличением продолжительности сна в первой группе акрофаза гликемии сместилась на более позднее время ($r = 0,612$; $p = 0,005$).

Коррекция десинхроноза восстанавливает эндогенный ритм гликемии, чувствительность к инсулину в мышцах, клетках печени и поджелудочной железы [19]. В нашем исследовании на фоне применения препарата мелатонина (Мелаксен®) и повышения его концентрации в 3:00 зафиксировано снижение MESOR гликемии ($r = 0,511$; $p = 0,025$).

Подтверждением нормализации основного обмена при приеме мелатонина также стало улучшение процессов теплопродукции, что подтверждается связью между концентрацией мелатонина и амплитудой температуры ($r = 0,521$; $p = 0,022$), снижением утренней температуры и гликемии натощак ($r = 0,461$; $p = 0,037$), утренней температурой и физиологическим повышением гликемии в послеобеденное время ($r = -0,500$; $p = 0,029$), амплитудой температуры и гликемией перед сном ($r = -0,480$; $p = 0,038$). В то же время восстановлению терморегуляции способствовало качество сна. Так, вследствие улучшения пробуждения у пациентов первой группы увеличивалась амплитуда температуры тела ($r = 0,624$; $p = 0,0001$).

По истечении 12 недель эффективность снижения веса на фоне модификации образа жизни в первой группе была в 1,9 раза выше, чем во второй группе. ИМТ достоверно уменьшился на 9,3% в первой группе, на 4,8% во второй – с $31,48 \pm 0,80$ (ДИ 31,08–31,88) до $28,54 \pm 0,82$ (28,13–28,96) и с $31,04 \pm 1,17$ (ДИ 30,46–31,63) до $29,56 \pm 1,09$ (29,02–30,10) кг/м² соответственно ($p < 0,05$).

Индикатором изменений основного обмена на фоне коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®) явилась связь между уменьшением ОТ и снижением MESOR температуры тела ($r = 0,5$; $p = 0,001$), величиной основного обмена и амплитудой суточного ритма базальной температуры тела ($r = 0,6$; $p < 0,0001$). В результате коррекции десинхроноза существенно уменьшилась ОТ: в первой группе – на 9,1% (с $94,72 \pm 8,03$ (90,73–98,71) до $86,11 \pm 8,77$ (81,75–90,47) см), во второй – на 3,9% (с $95,94 \pm 5,06$ (93,43–98,46) до $92,17 \pm 5,38$ (89,49–94,84) см).

Обсуждение

Широкий спектр хронобиотических эффектов мелатонина реализуется на всех этапах энергетического обмена. Благодаря своим свойствам и механизму действия мелатонин регулирует клеточный метаболизм практически в каждом типе клеток. Секретия мелатонина преимущественно осуществляется в мелатонинпродуцирующих клетках пинеальной железы и зрительной системы (центральное звено). Однако клетки, продуцирующие мелатонин, обнаружены и в других органах, в частности в печени и почках, а также в надпочечниках, и могут достигать далеко расположенных клеток-мишеней с помощью кровотока. Таким образом, мелатонин обладает не только центральным, но и периферическим действием.

Мелатонин влияет на экспрессию циркадианных генов, контролирует колебания циркадианного ритма в кардиомиоцитах, фибробластах кожи, гладкомышечных клетках миоэпителия, ооцитах, клетках коры надпочечников и др. [20]. В ряде работ описана способность экзогенного мелатонина увеличивать количество бурой жировой ткани при нехватке эндогенного мелатонина (у перенесших пинеалэктомию или радионуклидную терапию области эпифиза), что может обосновывать преимущество его использования при ожирении [21]. Препарат мелатонина (Мелаксен®) обладает антиоксидантной активностью, так как способен не только связывать гидроксил, супероксид аниона, пероксид водорода, синглетный кислород, периксинитрит и оксид азота, но и действовать внутри ядра, стимулируя другие антиоксидантные системы [22]. Известны положительные эффекты мелатонина на стабилизацию циркадианных ритмов артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры, уменьшение образования амилоидных бляшек, улучшение многоуровневой межклеточной синхронизации, замедление канцерогенеза [23–25].

Значимым фактором сохранения естественной секреции мелатонина является соблюдение режима сна. Поэтому оценка эффективности и качества сна чрезвычайно важна в практике врачей разных специальностей. Изменение цикла «сон – бодрствование», световое загрязнение способствуют десинхронизации внутренних часов с природными циклами.

Согласно мнению экспертов Американской ассоциации медицины сна, нормой для взрослых является качественный сон не менее семи часов в сутки. Сокращение продолжительности сна приводит к сокращению дневной активности и потреблению большего количества калорий в течение дня. При циркадианном сдвиге сна происходит перераспределение суточного потребления калорий на вторую половину дня, что способствует набору массы тела [26].

С учетом связи сна с высокой заболеваемостью и смертностью проблема хронического недосыпания изучается во многих странах. На сегодняшний день известно, что короткая продолжительность сна связана с развитием ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и риском смерти [27]. В ряде исследований показано отрицательное влияние большей (более девяти часов) продолжительности сна на резистентность к инсулину [28].

Таким образом, сон – не пустая трата времени. Для поддержания здоровья ему следует уделять такое же внимание, как питанию и физической активности.

В нашем исследовании на фоне приема препарата мелатонина (Мелаксен®) продолжительность сна в среднем увеличилась до 7,5 часа в сутки, что привело к смещению интервала пробуждения и засыпания на более физиологический (в среднем на час раньше). Обнаружено, что пациенты, принимавшие мелатонин (препарат Мелаксен®), в течение дня чувствовали себя более бодрыми, что повышало приверженность рекомендациям по диете и физической активности. В первой группе коррекция десинхроноза нормализовала пищевое поведение, повлияла на количество и состав потребляемой пищи.



Отмечено достоверное снижение потребления жиров и углеводов, а также увеличение потребления пищевых волокон и белка. Это подтверждалось связью между амплитудой гликемии и белком ($r = 0,437$; $p = 0,01$), акрофазой температуры и пищевыми волокнами ($r = -0,650$; $p = 0,012$), углеводами и температурой тела в вечернее время ($r = -0,535$; $p = 0,018$). В результате повышения эффективности сна у 85% пациентов первой группы объем потребляемых калорий в вечерние часы сократился на 37,5% в отличие от больных второй группы.

Помимо регуляции цикла «сон – бодрствование» и пищевого поведения мелатонин осуществляет динамический гомеостаз терморегуляции и гликемии. Циркадианные ритмы рассматриваются как универсальный критерий общего функционального состояния и адаптационных способностей, а их амплитудно-фазовая структура – как самостоятельная характеристика.

Изменение хронопараметров температуры тела и гликемии позволяет выявить нарушение обменных процессов на самой ранней стадии. Так, в обеих группах обнаружены корреляции между температурой тела и хронотипами: умеренно утренним ($r = 0,5$; $p < 0,0001$) и умеренно вечерним ($r = 0,5$; $p < 0,0001$). Связи, выявленные между температурой тела и гликемией ($r = 0,461$; $p = 0,037$), уровнем мелатонина и гликемией в 3:00 ($r = -0,489$; $p = 0,034$), уровнем мелатонина и гликемией натошак ($r = -0,489$; $p = 0,034$), свидетельствуют об уязвимости лиц с десинхронозом, организующих свой режим жизни вне хронотипа, в отношении развития инсулинорезистентности.

Полученные данные свидетельствуют о возможности коррекции циркадианных ритмов температуры и гликемии в целях ранней профилактики нарушений углеводного обмена.

Результаты измерений температуры тела и кожи запястья были сопоставимы, что подтвердило перспективу исполь-

зования классической термометрии в качестве доступного и воспроизводимого метода выявления десинхроноза. При современной трактовке здорового образа жизни редко упоминается хронобиологическая составляющая. Однако изучение связи циркадианных ритмов, режима сна и хронотипа с различными аспектами образа жизни (режимом дня, питанием, физической активностью и др.) у пациентов с ожирением открывает новые возможности в клинической практике.

С позиции хрономедицины персонифицированный подход и разработка методов ранней профилактики позволят снизить риск прогрессирования метаболически нездорового ожирения. Применение препарата мелатонина (Мелаксен®) безопасно, эффективно и перспективно для коррекции десинхроноза, а также его профилактики у пациентов с ожирением.

Заключение

Организованный с учетом индивидуальных особенностей хронотипа режим сна и бодрствования, а также питания может не только обеспечить лучшую адаптацию организма к современному ритму жизни, но и стать одним из ключевых модифицируемых факторов профилактики развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит повысить качество и продолжительность жизни населения. Препарат мелатонина (Мелаксен®), наряду с нормализацией цикла «сон – бодрствование» и модификацией образа жизни (коррекцией питания и физической активности), является безопасным и эффективным средством для профилактики и лечения ожирения. ☼

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Литература

1. Lobstein T., Jackson-Leach R., Powis J., et al. World Obesity Atlas. World Obesity Federation, 2023: 176–232.
2. Управление статистики уровня жизни и обследований домашних хозяйств Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Итоги выборочного наблюдения рациона питания населения. 2018: 29–32.
3. Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (2): 125–131.
4. Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. Медицинский совет. 2019; 4: 94–102.
5. Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф. и др. Мелатонин – известные и новые области клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2017; 117 (4-2): 74–78.
6. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г. и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (2): 112–124.
7. Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М. и др. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена. Сахарный диабет. 2023; 26 (3): 224–235.
8. Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В. Мелатонин в регуляции жизнедеятельности человека и его роль в развитии патологии. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2023; 57 (2): 20–29.
9. Елиашевич С.О., Нуньес Араухо Д.Д., Драпкина О.М. Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (8): 80–86.
10. Венгржиновская О.И., Фадеева М.И. Ассоциация циркадианной дизритмии с возникновением метаболических расстройств. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021; 4-2: 75–80.
11. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Клинические аспекты применения препаратов мелатонина. Медицинский совет. 2021; 10: 80–84.



12. Пронина Т.С. Циркадианный ритм температуры тела как характеристика «биологического статуса организма». Обзор. Новые исследования. 2020; 63 (3): 115–131.
13. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.).
14. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Свиричев Ю.В. Метод актиграфии для оценки характеристик сна и ритма сон – бодрствование. Профилактическая медицина. 2019; 22 (2): 95–100.
15. Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии. Acta biomedica scientifica. 2023; 8 (2): 124–137.
16. Щербина Н.В. Обзор методов исследования физиологических показателей, используемых в системах с биологической обратной связью. Эргодизайн. 2023; 1 (19): 81–89.
17. Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J., Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. Obesity (Silver Spring). 2013; 21 (12): 2504–2512.
18. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., et al. Pathophysiology of physical inactivity-dependent insulin resistance: a theoretical mechanistic review emphasizing clinical evidence. J. Diabetes Res. 2021; 2021: 7796727.
19. Stenvers D.J., Scheer F.A.J.L., Schrauwen P. Circadian clocks and insulin resistance. Nat. Rev. Endocrinol. 2019; 15 (2): 75–89.
20. Жигулина В.В. Многообразие физиологических и биологических эффектов мелатонина. International Journal. 2022; 5 (4): 106–111.
21. Halpern B., Mancini M.C., Bueno C., et al. Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: a proof-of-concept study. Diabetes. 2019; 68 (5): 947–952.
22. Губин Д.Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11 (часть 6): 1048–1053.
23. Драпкина О.М., Концевая А.В., Будневский А.В. и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (8): 2892.
24. Абсаламова З., Абувова Д., Мамурова М., Касимов А. Воздействие мелатонина при болезни Альцгеймера (литературный обзор). Евразийский журнал академических исследований. 2023; 3 (6 часть 3): 178–188.
25. Еременко И.И., Пономарев В.Е., Поликарпова С.Б. и др. Роль и терапевтический потенциал мелатонина в онкологической практике. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022; 26 (1): 44–54.
26. Li X., Sun Z. Circadian clock and temporal meal pattern. Med. Rev. (Berl.). 2022; 3 (1): 85–101.
27. Charut J.-P., Dutil C., Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? Nat. Sci. Sleep. 2018; 10: 421–430.
28. Джериева И.С., Бровкина С.С., Комурджянц М.С. и др. Депривация сна как фактор риска развития сахарного диабета и сердечной недостаточности. Главный врач Юга России. 2022; 4 (85): 58–60.

The Effectiveness of the Use of Melatonin in Combination with Lifestyle Modification in Obese Individuals Against the Background of Desynchronosis

Ju.V. Nelaeva, PhD¹, O.D. Rymar, MD, PhD², A.A. Nelaeva, MD, PhD, Prof.¹, I.M. Petrov, MD, PhD, Prof.¹, A.A. Vostrikova¹

¹ Tyumen State Medical University

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Julija V. Nelaeva, khasanova76@mail.ru

Aim – to study the effect of using melatonin in combination with lifestyle modification in obese patients with desynchronosis.

Material and methods. The study included 80 people with desynchronosis, identical in age – 3.61 ± 2.57 (CI 52.33–54.89) years, BMI – 31.48 ± 0.80 (CI 31.08–31.88) kg/m², waist circumference – 94.72 ± 8.03 (CI 90.73–98.71) cm. Using the envelope method, patients were randomized into two groups in a 1:1 ratio. Both groups underwent lifestyle modification (in accordance with WHO recommendations, 2018). In group 1 (n = 40), correction was carried out with melatonin (Melaxen®) 3 mg (1 tablet per day at 22:00) for 3 months.

Results. After 12 weeks of the study, against the background of lifestyle modification with the use of melatonin, an improvement in sleep efficiency was found in 85% of the subjects, characterized by an increase in sleep duration from 6.5 ± 0.25 to 7.5 ± 0.25 hours, and earlier awakening – on average 30 minutes earlier, reducing sleep latency by 15 ± 10 minutes, changing meal times (breakfast and dinner to earlier hours), which reduced the volume and calorie content of food in the evening and led to a significant weight loss body (BMI – 28.54 ± 0.82 (28.13–28.96) kg/m² (p < 0.05)) and a decrease in waist circumference – 86.11 ± 8.77 (81.75–90.47) cm (p < 0.05).

Conclusion. Correction of desynchronosis with the melatonin drug Melaxen® in combination with lifestyle modification allows one to achieve positive results in improving sleep parameters and reducing body weight, which justifies the possibility of its use in obese individuals for preventive and therapeutic purposes.

Keywords: obesity, chronotype, circadian rhythm, desynchronosis, chronobiotic