DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-21-26

Маркеры десинхроноза в оценке риска развития метаболического синдрома

О. В. Бобко, врач-невролог отделения неврологии[1]
О. В. Тихомирова, д.м.н., зав. отделом клинической неврологии и медицины сна[1]
Н. Н. Зыбина, д.б.н., проф., зав. отделом лабораторной диагностики[1]
О. А. Клиценко, к.б.н. доцент кафедры педагогики, философии и права медико-биологического факультета[2]

[1]ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС Росси, г. Санкт-Петербург
[2]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

Desynchronosis markers in risk assessment of metabolic syndrome development

O. V. Bobko, O. V. Tikhomirova, N. N. Zybina, O. A. Klitsenko

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Целью исследования ***стало выявление значимости лабораторных маркеров десинхроноза в определении риска развития метаболического синдрома.*** *Материалы и методы.* ***Обследовали 98 мужчин в возрасте 43–88 лет с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» и наличием одного и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с международными рекомендациями 2009 года были сформированы две группы: с отсутствием (n = 37) и наличием метаболического синдрома (МС) (n = 61). В сыворотке крови и моче определяли параметры липидного спектра, обмена глюкозы, медиаторов воспаления, маркеров метаболизма жировой ткани, экскреции метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ).*** *Результаты.* ***В статье представлены данные об изменениях продукции лептина, адипонектина, PAI-1, тестостерона и экскреции 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с метаболическим синдромом. Рассчитаны пороговые значения этих показателей, достоверно увеличивающие риск МС и уравнение логистической регрессии, позволяющее оценить риск развития МС у конкретного пациента.*** *Выводы.* ***Выявленные нарушения суточной динамики синтеза мелатонина у пациентов с МС и наличие связи между продукцией мелатонина и синтезом адипонектина, лептина, PAI-1 и тестостерона позволяют рассматривать эти параметры как маркеры десинхроноза, значимые для развития МС.***

Ключевые слова: ***метаболический синдром, десинхроноз, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, лептин, адипонектин, PAI-1, тестостерон.***

Summary

The objective ***of the study is to show significance of desynchronosis laboratory markers in risk assessment of metabolic syndrome (MS) development.*** *Materials and Methods.* ***There were examined 98 men, aged 43–88, diagnosed with dyscirculatory encephalopathy showing one and more risk factors for development of cardiovascular diseases. They were divided into 2 groups according to the international guidelines of 2009: with MS (n = 61) and without MS (n = 37). Parameters of fats, glucose metabolism, inflammatory mediators, fat tissue metabolism markers, melatonin metabolite excretion (6-sulfatoxymelatonin) were defined in blood serum and urine.*** *Results.* ***The article presents data on changes in leptin, adiponectin, PAI-1, testosterone production and 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with MS. There are calculated threshold values of these markers definitely increasing MS risk and logistic regression equation which allows assessing MS risk for an individual patient.*** *Conclusion.* ***Detected disorders of melatonin synthesis diurnal dynamics in patients with MS and interconnection between melatonin production and adiponectin, leptin, PAI-1, testosterone synthesis allow considering these parameters as desynchronosis markers significant for MS development.***

Key words: ***metabolic syndrome, desynchronosis, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, leptin, adiponectin, PAI-1, testosterone.***

Прогрессивный рост распространенности ожирения, метаболического синдрома (МС) и диабета за последние 50 лет часто связывают со снижением физической активности и неправильным, избыточным питанием. Однако все больше данных свидетельствуют о значительной роли дефицита сна и десинхроноза в развитии этих состояний. Ведущую роль в синхронизации цикла «сон — бодрствование» с энергетическим обменом отводят мелатонину. Ритм секреции мелатонина эпифизом носит четко выраженный циркадианный характер. Уровень указанного гормона в крови начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности, достигает максимума в середине ночи (в 2–3 часа), затем прогрессивно уменьшается к утру. Мелатонин выполняет функцию химического переносчика информации из циркадианного водителя ритма через мелатониновые рецепторы MT1 и MT2. Наличие MT1- и MT2-рецепторов в супрахиазматическом ядре, сосудах, адипоцитах, надпочечниках и поджелудочной железе определяет функции мелатонина в регуляции цикла «сон — бодрствование» и синхронизации наступления сна с изменением метаболических процессов. Жировая ткань играет существенную роль в регуляции энергетического метаболизма. Адипоциты синтезируют различные адипокины, к числу которых относятся лептин, адипонектин и PAI-1. Лептин синтезируется адипоцитами после приема пищи и является посредником в восприятии чувства сытости. Адипонектин способствует инсулинзависимому поглощению глюкозы мышцами. PAI-1 играет существенную роль в регуляции гемостаза, подавляя активность плазминогена. Соблюдение режима приема пищи в дневное время ассоциировано с низким уровнем лептина и высоким уровнем адипонектина в утренние часы. В ряде исследований

Таблица 1

Характеристика групп с отсутствием и наличием метаболического синдрома

Показатели	Критерии МС	МС нет n = 37		МС есть n = 61		p
		Me	q 25; q 75	Me	q 25; q 75	
Возраст, лет		62	59; 66	64	60; 67	0,200
Окружность талии, см	< 94	92	85; 95	102	96; 110	0,000
ИМТ	< 25	25	23; 27	29,7	27,2; 32,4	0,000
САД, мм рт. ст.	≥ 130	130	120; 140	150	140; 160	0,000
ДАД, мм рт. ст.	≥ 85	80	70; 90	90	80; 90	0,010
ХСЛПВП, ммоль/л	< 1,0	1,3	1,05; 1,43	1,08	0,9; 1,21	0,004
Триглицериды, ммоль/л	> 1,7	0,93	0,71; 1,11	1,49	1,1; 2,0	0,000

Примечание: МС — метаболический синдром, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ХСЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

выявлено повышение лептина, PAI-1 и снижение адипонектина при метаболическом синдроме [1–3]. В экспериментальных работах на крысах показано, что действие мелатонина на рецепторы надпочечников и поджелудочной железы тормозит синтез кортизола и инсулина соответственно, а длительное применение мелатонина приводит к снижению ИМТ, глюкозы, лептина и повышению адипонектина, что связывают с воздействием мелатонина на рецепторы адипоцитов [4, 5]. Показано, что метаболический синдром и сахарный диабет ассоциированы со снижением ночной секреции мелатонина [6, 7]. В то же время пока нет окончательного единого мнения о полезных и неблагоприятных влияниях адипокинов в развитии МС и роли мелатонина в регуляции их синтеза. Отсутствуют данные, позволяющие использовать лабораторные маркеры десинхроноза в определении риска развития МС.

Материал и методы

Обследовали 98 мужчин в возрасте 43–88 лет, средним возрастом 66,0 ± 9,1 года, проходивших лечение в отделении неврологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» и наличием одного и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет. Критерием исключения был прием бета-блокаторов в связи с известными данными об их влиянии на синтез мелатонина [8]. В соответствии с международными рекомендациями 2009 года [9] были выделены две группы: с отсутствием (n = 37) и наличием метаболического синдрома (МС) (n = 61).

Лабораторная диагностика включала определение параметров липидного спектра, обмена глюкозы, медиаторов воспаления, маркеров метаболизма жировой ткани, экскреции метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT). Материалом для исследования служили сыворотка и плазма крови пациентов, полученные стандартным способом. Экскрецию 6-COMT оценивали в трех порциях мочи: дневной (08:00–18:00), вечерней (18:00–23:00), ночной (23:00–08:00). Биохимические исследования были выполнены в отделе лабораторной диагностики ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России на биохимическом анализаторе UniCel DxC 600 (Beckman Coulter, США), иммунохимическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США) с использованием реактивов производителя оборудования. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание лептина (DBC, Канада), адипонектина (BioVender, Чешская Республика), ингибитора активатора плазминогена первого типа PAI–I (Technoclone, Австрия), 6-COMT (Buhlmann, Швейцария).

Анализ полученных в процессе нашего исследования исходных данных был выполнен с использованием модулей системы Statistica for Windows (версия 10).

В соответствии с задачами анализа был выполнен расчет элементарных статистик (средние значения и среднеквадратические отклонения [M ± SD]), размаха разброса данных (минимум — максимум), медианы (Me) и квартилей (q25; q75).

Сравнение изучаемых количественных параметров в группах с отсутствием и наличием метаболического синдрома осуществлялось с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного χ^2, так как распределение показателей не соответствовало критериям нормальности.

Для определения пороговых значений показателей, оказывающих принципиальное влияние на риск развития МС, использовался модуль построения классификационных деревьев (classification trees).

Анализ частотных характеристик показателей (в том числе при интервальных оценках по выявленным пороговым значениям) проводился с помощью непараметрических методов χ^2, χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, критерия Фишера.

Для построения комплексной модели риска развития МС применялся логистический регрессионный анализ (Logistic Regression).

Результаты

Распространенность гипертонической болезни в выделенных группах составила 65 и 95 %, атеросклероза — 62 и 65 %, сахарного диабета — 5 и 32 % соответственно. В табл. 1 представлены данные по показателям, включенным в определение метаболического синдрома. Как видно из таблицы, группы сопоставимы по возрасту и достоверно отличаются по всем параметрам, входящим в определение метаболического синдрома.

Исходя из представлений о значимой роли десинхроноза в развитии метаболического синдрома, оценивали ряд лабораторных показателей, для которых характерны суточные колебания.

Лабораторные показатели, характеризующие десинхроноз и метаболические нарушения, связанные с десинхронозом в группах с МС и без МС, представлены в табл. 2.

Пациенты с МС характеризовались достоверным снижением уровня тестостерона, SHBG, адипонектина, утреннего и вечернего кортизола и досто-

Таблица 2

Лабораторные маркеры десинхроноза в группах с отсутствием и наличием метаболического синдрома

Показатели	МС нет			МС есть			P
	n	Me	q 25; q 75	n	Me	q 25; q 75	
6-СОМТ, мкг/вечер	36	1,77	0,97; 3,85	61	2,1	1,2; 4,8	0,200
6-СОМТ, мкг/ночь	36	12,5	6,9; 25,5	61	10,5	4,0; 24,4	0,400
6-СОМТ, мкг/сутки	36	22,1	12,8; 45,1	61	25,0	12,2; 37,8	0,800
6-СОМТ, вечер/сутки, %	36	5,8	3,4; 14,6	61	10,6	5,2; 19,4	0,050
6-СОМТ, ночь/сутки, %	36	61	38; 71	61	46	24; 67	0,070
Лептин, нг/мл (2,0–5,6)	32	6,2	3,8; 10,8	51	12,3	8,3; 18,6	0,000
Адипонектин, мкг/мл (5,6–13,4)	30	11,7	9,3; 16,8	51	9,9	7,5; 13,8	0,020
Лептин/адипонектин	30	0,6	0,32; 0,85	51	1,3	0,8; 1,6	0,000
Тестостерон, нмоль/л (7,0–28,0)	24	17,0	14,8; 20,5	38	11,2	8,9; 15,2	0,000
SHBG, нмоль/л (13,0–71,0)	24	48,8	34,2; 64,6	38	36,7	24,4; 41,9	0,002
hsCРБ, мг/л (< 2,5)	35	0,8	0,6; 3	47	2,3	1,3; 4,7	0,020
PAI-1, нг/мл (7–43)	31	41	24; 57	49	49,7	36,5; 85,8	0,030
Кортизол утро, нмоль/л (240–618)	12	348	303; 483	19	285	238; 333	0,020
Кортизол вечер, нмоль/л (50–276)	12	132	87; 179	19	79	66; 111	0,010
Кортизол, вечер/утро, %	12	36	26; 59	19	32	22; 41	0,300

верным увеличением уровня лептина, отношения лептин/адипонектин, PAI-1 и hsCРБ. Абсолютные значения концентрации и экскреции 6-СОМТ в различных порциях мочи в выделенных группах не отличались. В то же время применение расчетных коэффициентов показало отчетливую тенденцию к увеличению вечерней и снижению ночной экскреции 6-СОМТ.

Из всех анализируемых лабораторных показателей для дальнейшей оценки риска развития МС были включены шесть наиболее значимых лабораторных маркеров: отношение лептин/адипонектин, отношение экскреции 6-СОМТ в вечерней порции мочи к суточной экскреции в процентах, отношение экскреции 6-СОМТ в ночной порции мочи к суточной экскреции в процентах, ингибитор активации плазминогена-1 (PAI-1), SHBG и тестостерон. Кортизол не вошел в модель из-за недостаточного количества исследований.

Методом построения классификационных деревьев были выявлены пороговые значения исследуемых показателей, достоверно увеличивающие риск МС. В табл. 3 представлены данные по распространенности МС в группах со значениями исследуемых параметров выше и ниже рассчитанных пороговых значений.

В табл. 4 представлены данные по расчету риска развития МС для каждого из лабораторных маркеров, вошедших в модель.

Таблица 3

Распространенность МС в группах со значениями маркеров десинхроноза выше и ниже рассчитанных пороговых значений

Показатели	Значения показателей	Группы				p
		МС нет		МС есть		
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Лептин/адипонектин	≤ 1	24	61,5	15	38,4	0,000
	> 1	6	14,2	36	85,7	
6-СОМТ, вечер/сутки, %	≤ 4,6	16	61,5	10	38,5	0,040
	> 4,6	20	28,2	51	71,8	
6-СОМТ, ночь/сутки, %	≥ 55	24	50,0	24	50,0	0,020
	< 55	13	26,5	36	73,4	
PAI-1, нг/мл	≤ 94,2	31	44,9	38	55,1	0,005
	> 94,2	0	0	11	100	
SHBG, нмоль/л	≥ 42,4	16	64,0	9	36,0	0,001
	< 42,4	8	21,6	29	78,4	
Тестостерон, нмоль/л	≥ 17,25	13	81,2	3	18,7	0,000
	< 17,25	11	23,9	35	76,1	

Значения выделенных показателей, достоверно увеличивающих риск развития МС, для SHBG и тестостерона находились в пределах референтных значений, а для PAI-1 были значительно выше верхней границы нормы. Общепринятых референтных значений для отношений лептин/адипонектин, 6-СОМТ вечер/сутки, 6-СОМТ ночь/сутки нет.

В качестве одного из основных признаков десинхроноза может рассматриваться нарушение соотношения утренней и вечерней продукции кортизола. В норме уровень вечернего кортизола не должен превышать 30–35 % от утреннего. Данный показатель не вошел в модель оценки риска МС, возможно, вследствие недостаточного количества наблюдений. Тем не менее в группе обследованных лиц, у которых доля ночного мелатонина в суточной его продукции была менее 55 % (группа 2), отношение кортизола вечернего к утреннему составило в среднем 49,3 % (SD = 24,8), а в группе при соотношении ночного мелатонина к суточному более 55 % (группа 1) — 31,09 % (SD = 13,6); P = 0,013. При этом в группе с дефицитом продукции ночного мелатонина в 1,5 раза больше было пациентов с МС (P = 0,017), существенно больше была доля вечернего мелатонина в его суточной продукции (P = 0,00008), повы-

Таблица 4

Риск развития метаболического синдрома при рассчитанных пороговых значениях маркеров десинхроноза

Показатели	Значения показателей	Отношение рисков OR [CI]
Лептин/адипонектин	> 1	9,6 [2,9–33,0]
6-СОМТ вечер/сутки, %	> 4,6	4,1 [1,44–11,73]
6-СОМТ ночь/сутки, %	< 55	2,7 [1,1–7,1]
PAI-1, нг/мл	> 94,2	18,8 [1,1–332,0]
SHBG, нмоль/л	< 42,4	6,4 [1,8–23,7]
Тестостерон, нмоль/л	< 17,25	13,8 [2,8–75]

шено содержание лептина (P = 0,044), увеличено отношение лептин/адипонектин (P = 0,023) и снижен уровень продукции тестостерона (P = 0,05) (табл. 5).

Для комплексной оценки риска развития МС нами были разработаны две модели, позволяющие с различной точностью получить результат.

Для построения более простой модели на основе формирования суммарного балла риска (СБР) МС были использованы значения показателей, представленные в табл. 3. Суммарный балл риска мы получили простым суммированием шести значений соответствующих показателей. Его значение может находиться в диапазоне 0–6 баллов, то есть фактически это будет количество показателей, находящихся в зоне риска.

Мы получили достоверное (P < 0,001) увеличение риска МС в случае, когда таких показателей больше двух (табл. 6).

Мы получили также очень высокий коэффициент ранговой корреляции Rg = +0,95, показывающий насколько согласовано увеличение частоты МС при переходах между уровнями.

Полученная таким образом модель не учитывает значимость каждого показателя, так как при имеющемся объеме наблюдений невозможно было корректно определить весовые коэффициенты анализируемых показателей. Но эту модель легко использовать на практике.

Другим вариантом обобщенной оценки по всему комплексу отобранных работающих параметров в вероятностном формате риска развития МС была модель, полученная нами на основе логистического регрессионного анализа. С данным комплексом из шести факторов, оценивающих нахождение показателей в зоне риска, было определено уравнение логистической регрессии. Логистическая регрессионная модель позволяет получить вероятность явления в зависимости от степени выраженности конкретного набора предикторных признаков (прогноз положительного эффекта дается при y > 0,5, отрицательного при y ≤ 0,5) и степень влияния одного или группы предикторных признаков, в том числе и в процентах, на вероятность наступления прогнозируемого события (развития МС).

Параметры полученной логистической функции Ψ оптимальной модели даны в табл. 7.

Логистическая функция определяется как

$$\Psi = A1 \times X1 + A2 \times X2 + A3 \times X3 + A4 \times X4 + A5 \times X5 + A6 \times X6 + B.$$

Подставив коэффициенты из таблицы, получим Ψ для оценки риска МС:

$$\Psi = 3,17 \times X1 + 0,611 \times X2 + 0,47 \times X3 + 29,12 \times X4 + 2,20 \times X5 + 1,43 \times X6 - 3,64.$$

Каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии означает, что данный фактор увеличивает общий риск (то есть повышает вероятность анализируемого исхода), в то время как отрицательный коэффициент означает, что этот фактор уменьшает риск. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск.

В нашем случае все коэффициенты положительные. Чем больше каждый

Таблица 5

Лабораторные маркеры десинхроноза в группах с различным уровнем экскреции ночного мелатонина

Показатели	Группа 1			Группа 2			p
	n	Me	q 25; q 75	n	Me	q 25; q 75	
6-СОМТ, ночь/сутки, %	48	70,3	62,8; 76,6	49	28,1	21,0; 42,2	0,000
6-СОМТ, вечер/сутки, %	47	5,6	3,4; 12,5	49	14,2	5,7; 25,2	0,000
6-СОМТ, ночь/день	48	3,3	2,1; 5,6	47	0,7	0,3; 1,1	0,0012
Лептин, нг/мл	41	10,0	5,3; 12,9	41	9,9	6,4; 18,6	0,044
Адипонектин, мкг/мл	41	11,5	8,9; 14,8	39	10,0	8,2; 14,0	> 0,050
Лептин/адипонектин	41	0,72	0,4; 1,3	39	1,2	0,6; 1,6	0,023
Тестостерон, нмоль/л	29	15,2	10,9; 18,3	33	11,5	8,3; 16,5	0,050
Кортизол, вечер/утро,%	19	32,2	19,8; 36,9	12	41,6	30,9; 70,6	0,012

Примечание: группа 1–6-СОМТ ночь/сутки > 55%; группа 2–6-СОМТ ночь/сутки < 55%.

Таблица 6

Частота МС при различных уровнях суммарного балла риска

Показателей в зоне риска	МС нет		МС есть		Всего	OR
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент		
Меньше 3	18	81,82	4	18,18	22	Минимальный риск
3 и более	4	10,81	33	89,19	37	37,13

из них, тем выше риск МС. Ранги (прогностическая значимость) в расчете рисков не принимают участия. Они показывают, в каком порядке каждый параметр стоит по значимости риска. Прогностическая значимость — это побочный результат построения модели. Имеет смысл отметить следующий интересный факт.

Полученная модель имеет свойства: $\chi^2 = 37{,}82$; $p < 0{,}0001$; RR = 51,0; чувствительность 91,9%; специфичность 81,8%.

Основываясь на сути уравнения логистической регрессии, можно сказать, что комплексная оценка риска МС для конкретного пациента зависит от значений всех входящих в данное уравнение показателей, то есть неблагоприятные уровни одних параметров могут быть компенсированы ресурсом других.

Чтобы воспользоваться моделью и точно оценить риск, необходимо по реальным данным рассчитать Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$, определить вероятность шанса успешного лечения (ось ординат).

Так как логистическая кривая стандартна, то можно использовать ключевые значения Ψ для оценки шанса:

Ψ < –2,94 — риск менее 5%;

Ψ < 0 — риск менее 50%;

Ψ > 0 — риск более 50%;

Ψ > 2,94 — риск более 95%.

Полученные разными способами модели не только взаимно подтверждают значимость использованных в них показателей, но и позволяют оценить риск развития МС.

Таблица 7
Комплекс модельных характеристик для оценки риска МС посредством логистической регрессии

Параметры модели	Обозначение переменных	Величина коэффициентов	Ранг прогностической значимости
Лептин/адипонектин	X1	3,17	2
Мелатонин, вечер/сутки	X2	0,611	5
Мелатонин, ночь/сутки	X3	0,47	6
PAI	X4	29,12	1
SHBG	X5	2,20	3
Тестостерон	X6	1,43	4
Свободный член		–3,64	

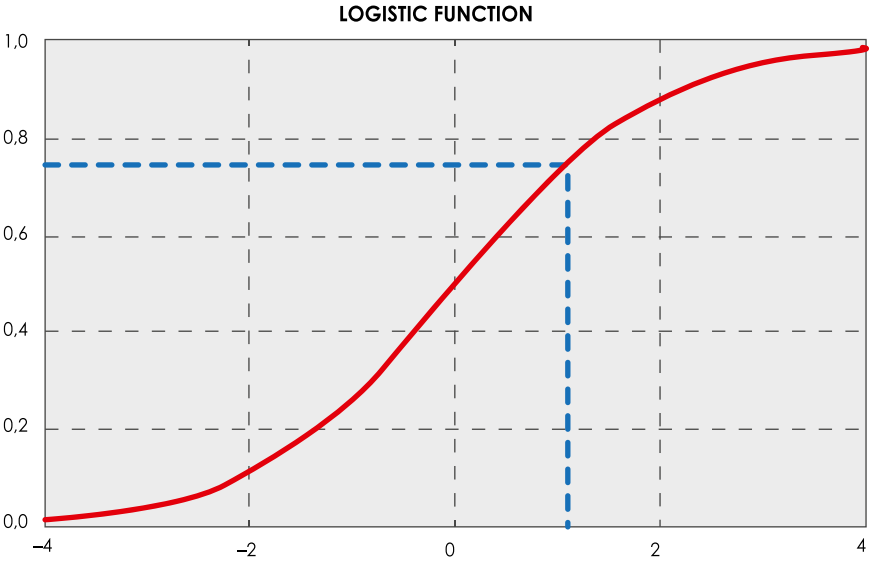

Рисунок 1. Логистическая кривая.

Обсуждение результатов

В соответствии с современными представлениями о жировой ткани, особенно висцеральной, как метаболически активном органе [12], подверженном регуляции мелатонином через гены циркадной системы, можно предполагать и циркадный ритм секреции цитокинов и адипокинов, секретируемых жировой тканью в кровоток. К числу таких активных веществ относятся лептин, адипонектин и PAI-1, данные об уровне которых закономерно вошли в модель прогноза МС.

Наибольший риск развития МС, по нашим данным, был связан с повышением синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), активность которого имеет циркадный ритм с максимумом в утренние часы и циркаануальный с максимумом в зимние месяцы. Рассчитанное нами значение PAI-1, достоверно увеличивающее риск МС, было значительно выше нормативного значения. По-видимому, это связано с тем, что PAI-1 синтезируется не только адипоцитами, но и клетками эндотелия сосудов и является одним из наиболее быстро реагирующих белков острой фазы, поддерживающих процесс хронического неспецифического воспаления. Его повышение выше референтного уровня характеризует любое неспецифическое воспаление. Превышение уровня PAI-1 выше 94,2 нг/мл можно рассматривать в качестве маркера дисфункции адипоцитов и развития метаболического синдрома. Возрастание PAI-1 имеет существенное значение с точки зрения последствий МС для сердечно-сосудистой системы, так как формирует основу развития гиперкоагуляционного синдрома через систему фибринолиза [13, 14, 15].

Основой патогенеза метаболического синдрома, по мнению многих исследователей, является инсулинорезистентность, в развитии которой существенную роль играет снижение продукции мелатонина [16]. Являясь мощным хронобиотиком, мелатонин регулирует активность инсулиновых рецепторов в зависимости от приема пищи в течение дня. В регуляции уровня глюкозы и триглицеридов также участвуют гены циркадной системы Clock/Bmal [17], посредством повышения экспрессии которых мелатонин регулирует не только метаболизм глюкозы, а также активность клеток жировой ткани, влияет на синтез PAI-1 и других адипокинов. В связи с этим снижение соотношения адипонектин/лептин сегодня рассматривается как маркер дисфункции жировой ткани, который более точно характеризует инсулинорезистент-

ность, чем индекс HOMA, и предлагается некоторыми исследователями в качестве прогностического маркера МС. Данное положение находит подтверждение в нашей модели, в которой отношение лептин/адипонектин стало вторым по значимости показателем для прогноза МС. Увеличение отношения лептин/адипонектин (соответственно снижение отношения адипонектин/лептин) у пациентов с МС происходит в основном за счет повышения уровня лептина, возможно, вследствие развития лептинорезистентности, механизм развития которой до конца не выяснен.

Синтез лептина в клетках жировой ткани регулируется гормонами, в том числе половыми, с чем связывают существенные различия референтного интервала для лептина в зависимости от пола. Данный факт объясняет наличие в нашей модели тестостерона и SHBG (глобулина, связывающего половые гормоны). Наличие мелатониновых рецепторов на поверхности клеток Лейдига и Сертоли, ответственных за синтез и секрецию тестостерона, свидетельствует о циркадном ритме синтеза тестостерона, график суточного колебания которого находится в противофазе относительно мелатонина с максимумом в утренние часы. Значимыми для развития МС оказались значения тестостерона, находящиеся в пределах референтного диапазона. Снижение тестостерона ниже референтного отражает в первую очередь гипогонадизм, в то время как рассчитанное нами значение тестостерона менее 17,25 нмоль/л может быть использовано как маркер риска развития МС.

Оценка десинхроноза по продукции мелатонина не нашла широкого применения в практике из-за большого разброса в индивидуальных значениях мелатонина и отсутствия разработанных утвержденных референтных значений [18]. В нашем исследовании абсолютные значения экскреции 6-СОМТ также оказались неинформативными для прогноза развития МС. В то же время относительные коэффициенты, отражающие суточную динамику синтеза мелатонина, показали свою прогностическую значимость. Впервые нами установлено, что значимым является не только снижение ночной порции синтеза мелатонина, но и увеличение вечерней доли, что является добавочной характеристикой десинхроноза. Представленные пороговые значения для вечерней (более 4,6%) и ночной (менее 55%) доли 6-СОМТ могут использоваться как лабораторные маркеры десинхроноза, ассоциированные с риском развития МС.

Наше исследование дополнило существующие представления о значимой роли мелатонина, адипокинов и тестостерона в развитии метаболического синдрома. Нарушение суточной динамики синтеза мелатонина у пациентов с МС и наличие связи между продукцией мелатонина и синтезом адипонектина, лептина, PAI-1 и тестостерона позволяет рассматривать эти параметры как маркеры десинхроноза, значимые для развития МС.

Выводы

1. Показатели лептин/адипонектин, PAI-1, тестостерон, SHBG, 6-СОМТ вечер/сутки, 6-СОМТ ночь/сутки могут использоваться как лабораторные маркеры десинхроноза, значимые для развития МС. Сочетание трех и более показателей, превышающих пороговые значения, значительно увеличивает риск развития МС.
2. Десинхроноз, проявляющийся снижением ночной (менее 55%) и увеличением вечерней (более 4,6%) порции экскреции 6-СОМТ, сопровождается нарушением функции адипоцитов и повышает риск развития МС.
3. Соотношение лептин/адипонектин более 1 отражает дисфункцию адипоцитов с высоким риском развития МС.

Список литературы

1. *Schrover I. M., van der Graaf Y., Spiering W., Visseren F. L., SMART study group. The relation between body fat distribution, plasma concentrations of adipokines and the metabolic syndrome in patients with clinically manifest vascular disease // Eur. J. Prev. Cardiol.— 2018.— V. 25 (14).— P. 1548–1557. doi: 10.1177/2047487318790722.*
2. *Ahirwar A. K., Singh A., Jain A., Kaim K., Bhardwaj S., Patra S. K., Goswami B., Bhatnagar M. K., Bhattacharjee J. Association of prothrombotic adipokine (plasminogen activator inhibitor-1) with TSH in metabolic syndrome: a case control study // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.— 2017.— V. 34 (1). doi: 10.1515/hmbci-2017–0046.*
3. *Ahirwar A. K., Jain A., Goswami B., Bhatnagar M. K., Bhatacharjee J. Imbalance between protective (adiponectin) and prothrombotic (Plasminogen Activator Inhibitor-1) adipokines in metabolic syndrome // Diabetes Metab. Syndr.— 2014.— 8 (3).— P. 152–155. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.035.*
4. *Rasmussen D. D., Boldt B. M., Wilkinson C. W., Yellon S. M., Matsumoto A. M. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels // Endocrinology — 1999.— V. 140, № 2.— P. 1009–1012.*
5. *Agil A., Rosado I., Ruiz R., Figueroa A., Zen N., Fernández-Vázquez G. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats // J. Pineal Res.— 2012.— V. 52, № 2.— P. 203–210. doi: 10.1111/j.1600–079X.2011.00928.x.*
6. *Мелатонин: перспективы применения в клинике / Под ред. проф. С.И. Рапопорта.— М.: ИМА-ПРЕСС, 2012.— 176 с.*
7. *McMullan C.J., Hu F.B., Forman J.P. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. //JAMA.— 2013.— 309 (13).— P. 1388–1396. doi: 10.1001/jama.2013.2710.*
8. *Cowen P. J., Bevan J.S, Gosden B., Elliott S. A. Treatment with beta-adrenoceptor blockers reduces plasma melatonin concentration // Br. J. Clin. Pharmacol.—1985.— Vol. 19, № 2.— P. 258–260.*
9. *Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity // Circulation.— 2009.— V. 120.— P. 1640–1645.*
10. *Боровиков В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / Москва, «Горячая линия-Телеком».— 2013.— 288 с.*
11. *Реброва О. В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / Москва, Медиа Сфера.— 2002.— 380 с.*
12. *Свеклина Т. С., Таланцева М. С., Барсуков А. В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клин. лаб. диагностика.— 2013.— № 3.— С. 7–10.*
13. *Морозов Ю. А. Система фибринолиза: структура и активация // Справочник заведующего КДЛ.— 2013.— № 1.— С. 13–21.*
14. *De Ferranti S., Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences // Clin. Chem.— 2008.— 54 (6).— P. 945–955.*
15. *Сумеркина В. А., Головнева Е. С., Телешева Л. Ф. Маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением // Клин. лаб. диагностика.— 2016.— № 7.— С. 408–412.*
16. *Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C., Tan D. X., Reiter R. G. Melatonin, energy metabolism and obesity: a review // J Pineal Res.— 2014.— V. 56(4).— P. 371–81. doi: 10.1111/jpi.12137*
17. *Джериева И. С., Волкова Н. И. Роль циркадной системы в развитии метаболических нарушений // Фарматека (кардиология/неврология).— 2011.— № 8.*
18. *Bergiannaki J. D., Soldatos C. R., Paparrigopoulos T. J. et al. Low and high melatonin excretors among healthy individuals // J Pineal Res.— 1995.— V. 18 (3).— P. 159–164.*

Для цитирования. Бобко О.В., Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Клиценко О.А. Маркеры десинхроноза в оценке риска развития метаболического синдрома // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория».— 2019.— Т. 1.— 4 (379).— С. 21–26.