ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.3

Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии

Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бердина Ольга Николаевна, e-mail: goodnight_84@mail.ru

Резюме

Несмотря на то, что ожирение считается результатом дисбаланса между потреблением и расходом энергии, попытки изменения паттерна питания и повышение двигательной активности не дали значимых результатов в борьбе с этим заболеванием. Ожирение остаётся ведущей причиной формирования ряда серьёзных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, рак и другие, и смерти от них. Следует отметить рост количества научных изысканий, направленных на выявление новых ассоциаций и раскрытие патофизиологических механизмов, лежащих в основе чрезмерного увеличения веса. В последние годы повысилась осведомлённость о роли сна, эндогенной системы циркадных ритмов и её основного регулятора – мелатонина в развитии и прогрессировании ожирения. Целью настоящей статьи явилось изучение важных аспектов и обоснование значимости проблемы нарушений циркадных ритмов, а именно цикла «сон – бодрствование», в современном обществе и их взаимосвязи с ожирением у взрослых и педиатрических пациентов, а также детализация патогенетически обоснованных терапевтических принципов в качестве перспективных способов коррекции ожирения и профилактики сопутствующих заболеваний. В работе были использованы литературные данные зарубежных и отечественных авторов за период с 2002 по 2019 годы, проведён их систематический анализ. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых проблеме ожирения, анализу его причин и последствий, а также поиску альтернативных методов терапии, остаётся открытым и дискутабельным вопрос о роли нарушений сна и хронодеструкции в развитии данной патологии, как во взрослой, так и в педиатрической практике. В связи с этим дальнейшие углублённые исследования, сосредоточенные на понимании сложных ассоциаций между ожирением, системой циркадных ритмов и развитием кардиометаболических осложнений, являются перспективными и крайне необходимыми для разработки научно-обоснованных принципов ранней профилактики и своевременной коррекции подобных нарушений.

Ключевые слова: *ожирение, циркадные ритмы, мелатонин, нарушения цикла «сон – бодрствование», хрономедицина*

Для цитирования: Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 21-30. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.3

Obesity and Circadian Cycle of Sleep and Wakefulness: Common Points and Prospects of Therapy

Berdina O.N, Madaeva I.M., Rychkova L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Olga N. Berdina, e-mail: goodnight_84@mail.ru

Abstract

The prevalence of obesity in recent years has assumed the character of a non-communicable epidemic. Wherein, the standard approaches for its treatment are not always successful. Meanwhile, obesity remains one of the main causes of the formation of a number of some serious diseases, such as cardiovascular, diabetes, cancer, etc. and death from them. In search of alternative and more adequate methods of obesity treatment and preventing its complications, recent studies are aimed at further identifying new associations and revealing the pathophysiological mechanisms underlying excessive weight gain. It should be noted an increasing amount of chronobiological studies that raised awareness of the key role of the body's circadian rhythms and its main regulator, melatonin, responsible for the temporary organization of the main physiological (including metabolism) processes throughout the 24-h day, in the development and progression of obesity. This review is devoted to the consideration of mutually directed interactions between the circadian system and metabolism; attempts have been made to explain the role of sleep-wake cycle disruptions in the excess accumulation of adipose tissue and the formation of obesity and its comorbidities, as well as detailed therapeutic principles based on normalizing disruption of body clocks using time-coordinated approaches to food intake, physical activity, the effects

of non-drug methods and pharmacological substances (chronobiotics), which represents a novel and promising ways to prevent or treat obesity and associated diseases.

Key words: *obesity, circadian rhythms, melatonin, sleep-wake cycle disruptions, chronomedicine*

For citation: Berdina O.N, Madaeva I.M., Rychkova L.V. Obesity and Circadian Cycle of Sleep and Wakefulness: Common Points and Prospects of Therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 21-30. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.3

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из самых больших угроз для человечества на сегодняшний день является ожирение, которым во всём мире страдает свыше 650 миллионов взрослых и 213 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет [1]. Ещё в середине двадцатого века ожирение было скорее исключением, но к середине двадцать первого века оно может стать нормой. При этом учёные предполагают, что в некоторых странах, например, в США и других развитых странах, новая норма, на самом деле, может быть достигнута задолго до 2050 г. Так, при наблюдаемом сегодня неуклонном росте числа лиц с избыточной массой тела и ожирением, Wang и коллеги [2] предсказали, что, уже к 2030 г. 85 % взрослого населения США будут квалифицироваться как имеющие избыточный вес, а 50 % превысят диагностический порог индекса массы тела (ИМТ) для ожирения в 30 кг/м^2. Таким образом, потребление большого количества высококалорийной пищи и отсутствие или дефицит физических нагрузок неизбежно приведут к дальнейшему росту числа лиц с ожирением в течение следующих десятилетий. Проблема психосоматических расстройств (в том числе, ожирения) детского и подросткового возраста и их сопутствующих заболеваний является широко обсуждаемой, но недостаточно разработанной в педиатрии [3]. Следует отметить, что распространённость ожирения у детей в мире значимо выросла в течение одного поколения и затронула многие регионы нашей страны [4].

Необходимо отметить, что ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретённых заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [5]. Первичное или экзогенное ожирение – это многофакторное расстройство, возникающее в результате взаимодействия между неблагоприятной социокультурной средой и полигенной предрасположенностью индивидуума, при условии, если потребление богатой энергией пищи в разы превышает её расход. Огромные запасы энергии, поступающие в организм, оказывают крайне неблагоприятной влияние, о чём свидетельствует тот факт, что у людей с избыточной массой тела и ожирением чаще встречаются различные серьёзные сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени, почечную недостаточность, рак, патологию опорно-двигательного аппарата и т. д. [6].

Известно, что одним из неблагоприятных факторов риска развития метаболических нарушений является неадекватное качество сна [7]. По данным различных авторов, распространённость нарушений сна составляет 9–41 % всего населения земного шара [8, 9]. Различные диссомнические расстройства приводят к изменению основного циркадного ритма – цикла «сон – бодрствование», в котором особенно важную роль играет гормон мелатонин [10].

В настоящем обзоре мы рассмотрим потенциальную роль, которую циркадная система, включая цикл «сон – бодрствование» и ритм секреции мелатонина, может играть в избыточном накоплении жировой ткани и формировании ожирения, а также детализируем наши текущие представления о причинах и метаболических последствиях нарушений циркадных ритмов и выделим стратегии противодействия этим последствиям.

Учитывая, что ежедневный эндогенный ритм секреции мелатонина имеет циркадный характер с низкими уровнями циркулирующего гормона в течение дня и пиковыми его значениями в сыворотке крови в ночное время, мы предположили, что любые качественные или количественные изменения ночного сна (по причине заболеваний или самовольного/связанного со сменной работой) могут способствовать метаболическим изменениям, приводя к увеличению массы тела. Открытым остаётся вопрос о первичности или вторичности циркадных нарушений при ожирении. Подразумевается, что изменения в цикле «сон – бодрствование» и связанные с ним реверсия или сдвиг ритма выработки мелатонина могут быть как его причиной, так и следствием. К сожалению, учитывая текущие и ожидаемые тенденции увеличения численности людей с ожирением, как среди взрослого, так и детского населения, и связанными с ним рисками формирования коморбидной патологии, экономические затраты на лечение и уход у таких пациентов будут расти в геометрической прогрессии. Вероятно, улучшение данной ситуации станет возможно только тогда, когда учёными будут более полно изучены патофизиологические механизмы ожирения с учётом вышеуказанных теорий и разработаны новые научно-обоснованные подходы к его ранней профилактике, диагностике, патогенетической коррекции, а также реабилитации пациентов с помощью современных методов и оборудования. Таким образом, целью настоящей статьи явилось изучение важных аспектов и обоснование значимости проблемы нарушений циркадных ритмов, а именно цикла «сон – бодрствование», в современном обществе и их взаимосвязи с ожирением у взрослых и педиатрических пациентов, а также детализация патогенетически обоснованных терапевтических принципов в качестве перспективных способов коррекции ожирения и профилактики сопутствующих заболеваний, на основе информации, полученной в результате проведения систематического анализа и обобщения данных исследований отечественных и зарубежных учёных.

Проведено изучение литературы с 2002 по 2019 г. Электронный поиск осуществляли через базы Consilium Medicum, PubMed, MedLine, CrossRef, Google Scholar, E-library, Cyberleninka. Ключевые слова поиска: ожирение (obesity), циркадные ритмы (circadian rhythms), мелатонин (melatonin), нарушения цикла «сон – бодрствование» (sleep-wake cycle disruptions), хрономедицина (chronomedicine), хронотерапия (chronotherapy), дети (children), подростки (adolescents), взрослые (adults).

РАЗДЕЛ 1.
СОН, СИСТЕМА ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ И МЕЛАТОНИН

Сон – периодически возникающее, естественное физиологическое состояние, характеризующееся определённой цикличностью, значительным ограничением двигательной активности, снижением мышечного тонуса и ответа на раздражители. Люди тратят около трети своей жизни на сон, а его качество определяет общий уровень здоровья, как состояния полного социального, психического, эмоционального и физического благополучия. В настоящее время сон рассматривается как активное состояние, сложный функционально-хронобиологический процесс. Сон включает в себя ряд последовательных фаз и стадий, а именно, фаза медленного сна (ФМС): 1-я стадия – дремота, 2-я стадия – лёгкий сон, 3-я стадия – умеренно глубокий сон и 4-я стадия – глубокий сон, и фаза быстрого сна (ФБС), которые составляют полный цикл, повторяющийся 4–6 раз в течение ночи. Длительность одного цикла у здоровых людей относительно стабильна и составляет 60–90 минут. Сон является неотъемлемой частью здоровья человека, выполняя определённые функции: во время ФМС происходит восстановление гомеостаза мозга и обменных процессов, оптимизация управления внутренними органами; основной функцией ФБС является психическая адаптация [11].

Все живые организмы, в том числе человек, в течение миллионов лет эволюционировали в стабильной, хотя и меняющейся по сезонам года, «светло-темной» внешней среде, где промежутки между светом и темнотой были чётко разделены в течение каждого 24-часового периода. Благодаря жизни в этом повторяющемся цикле «день – ночь», позвоночные научились использовать его в свою пользу для регуляции многих жизненных процессов. Это стало основой циркадных (биологических) ритмов, которыми называют регулярные самоподдерживающиеся и автономные чередования во времени различных биологических процессов, явлений и состояний организма, сохраняющиеся на протяжении жизни индивида. Так называемые «биологические часы» расположены в нейронах супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса. СХЯ – это хронометр, который определяет регулярные колебания практически каждой функции в организме, это центральный генератор циркадных ритмов [12]. В настоящее время бесспорным является факт ритмичности многих физиологических процессов, временное согласование которых называется синхронизация. Она является оптимальным условием существования организма, а также его адаптации к постоянно меняющимся условиям окружающей среды и обеспечивается не отдельными органами, а скоординированными во времени и пространстве, соподчинёнными между собой специализированными функциональными системами. Развитие патологического состояния во многом обусловлено возникновением рассогласованности функций между собой – десинхронозом. Принято выделять два типа десинхроноза: внешний и внутренний. К признакам внешнего десинхроноза относят неадекватность индивидуального ритма больных внешним датчикам времени, к внутренним – нарушение взаимоотношений нескольких биоритмов данного больного между собой. Если кратковременный десинхроноз можно рассматривать как реакцию адаптации на изменение временных отношений с внешней средой [13], то длительное рассогласование функций организма приводит к формированию стойких патологических состояний, при этом вид, характер и степень десинхроноза позволяет не только диагностировать, но и прогнозировать развитие различных заболеваний, отражать нарушения функционального состояния, напряжённость регуляторных систем [14].

Примерами ритмических физиологических процессов являются цикл «сон – бодрствование», суточные изменения температуры тела, мочеобразования, уровня АД, фазы нормального сна, периодическая деятельность пищеварительного тракта, секреция гормонов, ритмы дыхания и сердечной деятельности, менструальный цикл и пр. При этом лишь один ритм чётко зависит от чередования светлого и тёмного периодов и функционирования СХЯ – это ритм секреции мелатонина. Все виды позвоночных, независимо от их специфической циркадной активности, имеют повышенную выработку мелатонина шишковидной железой и его секрецию в течение ночи с минимальным синтезом данного гормона в течение дня [15].

Следует отметить, что циркадный ритм секреции мелатонина необходим для регуляции нормального цикла «сон – бодрствование», который важен для оптимального здоровья. К сожалению, в современном темпе жизни с ростом урбанизации и модернизации общества, люди изменили функционирование СХЯ, нарушив тем самым ритм выработки мелатонина и организацию цикла «сон – бодрствование» путём распространённого использования искусственного света в естественный тёмный период суток, что приводит к подавлению естественной секреции мелатонина. Несмотря на то, что использование искусственного освещения дало много преимуществ, например, позволило значительно увеличить число рабочих мест за счёт труда в ночную смену, это способствовало появлению различных проблем со здоровьем, например, повышенной утомляемости и снижения трудоспособности [16]. В более серьёзных случаях могут возникнуть различные патофизиологические изменения, например, повышенный риск развития рака [17]. Также, следует отметить, что нарушения ритма сна и бодрствования часто могут наблюдаться при быстрых перелётах через несколько часовых поясов (джет-лаг), входя в структуру синдрома смены часовых поясов (ССЧП) [18], а также при физиологическом старении организма [19].

Определённое беспокойство вызывают случаи нарушения гигиены сна у детей (активные игры или просмотр ТВ в позднее время, сон с включённым ярким светом и т. д.), что также может привести к серьёзным изменениям циркадных ритмов и последствиям для детского организма. Кроме того, известно, что во время подросткового периода большое влияние на физиологические паттерны сна оказывают психосоциальные факторы. В исследованиях показано, что для подростков характерны более короткая продолжительность сна, более позднее отхождение ко сну и большие расхождения между графиками сна в будние и выходные дни [20], при этом от 45 до 80 % подростков испытывают недостаток сна во время учебной недели [21]. Все эти особенности цикла «сон – бодрствование» в подростковом возрасте могут изменять регуляцию циркадных ритмов, что в свою очередь приведёт к ещё более значимым нарушениям сна, и, как следствие, проблемам со здоровьем и академической успеваемостью.

Как было указано выше, в цели настоящего обзора мы вынесли рассмотрение вопроса о том, насколько серьёзным является влияние нарушения циркадных ритмов на увеличение массы тела и формирование сопутствующих заболеваний? Если изменения в цикле «сон – бодрствование» с подавлением выработки мелатонина в ночное время и дефицит сна на самом деле могут иметь неблагоприятные последствия для здоровья, как во взрослой, так и в детско-подростковой популяции, важными задачами здравоохранения является своевременная диагностика и адекватная коррекция данных нарушений.

РАЗДЕЛ 2. ОЖИРЕНИЕ, ДЕФИЦИТ СНА И НАРУШЕНИЕ В СИСТЕМЕ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

В последние годы пристальное внимание обращено к роли сна и его нарушений в развитии многих хронических заболеваний, в том числе ожирения. Крупномасштабные исследования ассоциации метаболических нарушений и общей продолжительности сна провели учёные среди детей и взрослых. Так, Shan и соавт. пришли к выводу, что продолжительность сна имеет U-образную связь с распространением сахарного диабета 2-го типа [22]. Обратная связь между продолжительностью сна и ожирением была показана в обсервационных исследованиях [23]. Как отмечалось ранее, подростковый возраст является критическим периодом, для которого характерен синдром задержки фазы сна, приводящий при необходимости раннего пробуждения в будние дни, к общему дефициту сна. Таким образом, подростки могут быть особенно уязвимы к изменениям веса, связанным с недостаточным или неполноценным сном [24].

Также было показано, что изменения в архитектуре сна, сопровождающие разнообразные расстройства сна, способствуют нарушению метаболизма глюкозы. Действительно, как показал Tasali и соавт. (2008) избирательное ограничение длительности ФМС, например, снижает чувствительность β-клеток поджелудочной железы к инсулину у взрослых, независимо от общей продолжительности сна [25]. Однако у подростков Shaw и соавт. (2016) указали на менее выраженные физиологические нарушения в ответ на изменения гомеостаза сна [26]. Как известно, основная функция сна как восстановительного процесса, позволяет организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Однако многие люди, создавая искусственную среду освещения в ночное время, меняют свои хронотипы, тем самым сокращают время естественного сна и снижают его защитные свойства, приводя к развитию различных патологических состояний. По данным Eckel и соавт. (2015), ограничение сна до 5 часов в течение 5 последовательных дней в неделю с ранним пробуждением во время естественной фазы отдыха снижало чувствительность к инсулину на 20 % у здоровых взрослых [27]. Как отмечалось ранее, работа в ночную смену приводит к нарушениям циркадных ритмов и серьёзным последствиям для здоровья. Так, по данным мета-анализа, включающего обзор 28 исследований, было показано, что сменные работники имели более высокую частоту развития абдоминального ожирения, при этом постоянные ночные работники продемонстрировали на 29 % более высокий риск, чем лица, работающие по сменам (отношение шансов 1,43 против 1,14).

Ещё одной серьёзной проблемой, способствующей увеличению массы тела, является известное состояние, проявляющееся нарушением сроков приёма пищи в течение дня, когда она потребляется в вечернее и ночное время, синдром ночной еды. У таких людей, как правило, изменена секреция физиологических маркеров, участвующих в регуляции аппетита, таких как грелин, лептин, инсулин [28]. По данным Salgado-Delgado и соавт., было показано, что при приёме пищи во время, предназначенное для сна, увеличение массы тела является более значимым, чем при потреблении идентичного количества калорий в течение естественного периода активности [29].

Учитывая вышеизложенное, всё больше данных свидетельствует о решающей роли дефицита сна и десинхроноза в развитии кардиометаболических нарушений. Известно, что адипоциты синтезируют и секретируют ряд биологически активных веществ, например, адипонектин, резистин, лептин, адреномедулин, цитокины и др., которые прямо или косвенно влияют на потребление пищи, метаболическую активность и состояние микроциркуляторного русла [30, 31]. Кроме того, есть много гормонов, вырабатываемых в кишечнике, например, грелин и др., которые влияют на аппетит, потребление пищи, отложение жира и обмен веществ [32]. Нарушения в выработке или выделении этих факторов могут оказать влияние на сроки приёма пищи и количество жира, который откладывается в организме. Однако этот аспект ожирения по-прежнему остаётся спорным и заслуживает большего внимания.

В литературе имеются данные, что ожирение, как изолированная патология, так и в сочетании с нарушениями сна, часто ассоциирована с окислительным стрессом [33–35], активацией провоспалительных цитокинов [36] и снижением ночной секреции мелатонина [7].

Как было указано ранее, мелатонин – это гормон, вырабатываемый в шишковидной железе в ответ на действие темноты и регулирующий ряд важных центральных и периферических процессов, связанных с циклической секрецией, в репродуктивной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной системах. В отношении физиологии жировой ткани следует отметить синергетический эффект мелатонина на некоторые другие действия инсулина в дополнение к снижению уровней глюкозы. Так, в своих исследованиях Alonso-Vale и соавт. [37] продемонстрировали, что инсулин-индуцированный синтез и высвобождение лептина в изолированных адипоцитах усиливаются под действием мелатонина. Кроме этого, учёные подтвердили, что мелатонин регулирует и такие аспекты биологии адипоцитов, влияющие на энергетический обмен, гиперлипидемию и массу тела, как липолиз, липогенез, дифференцировка адипоцитов и поглощение жирных кислот [38].

Изменение количества или ритма секреции мелатонина у лиц с ожирением было показано рядом авторов. Так, результаты нашего недавнего исследования указывают на статистически значимое снижение уровня мелатонина и нарушение ритма его выработки у подростков мужского пола с ожирением в виде сдвига пика секреции к ранним утренним часам, когда в норме уровень мелатонина должен снижаться [39]. В параллельном исследовании, проведённом Simon и соавт. (2019) среди девушек с ожирением и синдромом поликистозных

яичников (СПКЯ), было показано, что для всех пациенток с СПКЯ, вне зависимости от присутствия ожирения, отмечалось смещение выработки мелатонина на более поздние часы, по сравнению со здоровыми испытуемыми, а при комбинации СПКЯ и ожирения дополнительно был выявлен сдвиг пика секреции мелатонина на утренние часы [40], что согласуется с нашими результатами у мальчиков-подростков. В работе Barnaś и соавт. (2017), посвящённой изучению циркадного профиля мелатонина у взрослых пациентов с нарушениями сна и ожирением, было выявлено, что изменённый ритм секреции мелатонина диагностируется примерно у ¼ тучных пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), а его уровни в 2 и 6 часов значительно снижены по сравнению с таковыми у здоровых субъектов [41].

Таким образом, в данной части настоящего обзора мы продемонстрировали взаимосвязь ожирения с дефицитом сна, хронодеструкцией и нарушением циркадной ритмики секреции мелатонина, как во взрослой, так и в детской популяции, что диктует необходимость разработки научно-обоснованных профилактических и терапевтических концепций у данной категории пациентов, для предотвращения развития сопутствующих заболеваний и осложнений, обусловленных вышеуказанными нарушениями.

РАЗДЕЛ 3. ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ХРОНОМЕДИЦИНЫ

На сегодняшний день перспективным и быстроразвивающимся направлением в области здравоохранения является хрономедицина, главный принцип действия которой заключается в оптимальной координации времени терапии и дозирования. Следует отметить, что наибольшая эффективность от лечения достигается в том случае, если лекарство действует тогда, когда структура-мишень особенно чувствительна [12]. Учитывая тот факт, что ожирение является как следствием, так и причиной нарушений циркадного ритма, растёт число исследований и разработок в отношении медикаментозной и немедикаментозной терапии данной патологии и её осложнений с позиций хронобиологии и хрономедицины.

Нефармакологические аспекты

В настоящее время всё большее количество хронобиологических исследований подчёркивают важность соблюдения сроков приёма пищи и, следовательно, необходимость разработки специальных диет, в которых потребление основных нутриентов чётко связано с циркадной активностью (хрононутрицевтика). Учёными было доказано, что пропуск первого приёма пищи (завтрака) увеличивает риск развития ожирения и его осложнений. Garaulet и соавт. в 2013 г. установили взаимосвязь между наличием завтрака и скоростью потери массы тела у лиц с ожирением при сходной общей калорийности суточного рациона питания, двигательной активности и продолжительностью сна [42]. В противоположность этому, было доказано, что продукты питания, богатые медленноусвояемыми углеводами, следует употреблять во второй половине дня (но не позднее, чем за 3 часа до сна), что способствует изменению ритма выработки гормонов лептина и грелина, тем самым продлевая чувство сытости и уменьшению количества перекусов [43], а также улучшению чувствительности к инсулину и снижению активности системного воспаления при ожирении. В последнее время в зарубежной литературе можно встретить работы, посвящённые применению метода ограниченного по времени питания (Time-restricted feeding) в эксперименте и при проведении клинических исследований у пациентов с ожирением, как одного из видов голодания. Так, Melkani и соавт. (2017) [44] и Villanueva и соавт. (2019) [45] в своих обзорах показали, что данный метод можно использовать для лечения ожирения, за счёт нормализации системы циркадных ритмов и ликвидации нарушений обмена веществ. По результатам исследований было выявлено, что при кормлении испытуемых только в течении 8–12 часов в сутки с получением ими в этот период всей нормы калорий, отмечается улучшение толерантности к глюкозе, снижение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и холестерина, уменьшение системного воспаления и улучшение выносливости.

Следующим важным моментом в борьбе с избыточным весом, является физические нагрузки [46]. Проведённые эпидемиологические исследования показывают, что регулярные физические упражнения (не позднее, чем за 5 часов до предполагаемого времени сна), оказывают положительное влияние на качество сна и дневное самочувствие [47]. Кроме того, высказываются предположения, что физические нагрузки способны синхронизировать систему циркадных ритмов с фактическим временем суток и регулировать поведенческую активность [48]. Тем не менее, необходимо проведение дальнейших исследований для понимания механизмов влияния физических упражнений на систему биологических ритмов при ожирении.

Как указывалось ранее, недостаточная продолжительность и неполноценность сна тесно ассоциирована с избыточным накоплением жировой ткани в организме, поэтому адекватная гигиена сна, как в детском и подростковом возрасте, так и среди взрослого населения, является важным немедикаментозным методом реабилитации пациентов с ожирением. Нормализация цикла «сон – бодрствование» является главным шагом к повышению эффективности сна и улучшению дневного самочувствия. По результатам исследований было доказано, что искусственный свет с длиной волны 460–480 нм (синий диапазон) действует как самый мощный сигнал для активации рецепторов меланопсина и стимулирует бодрствование [49], по сравнению с противоположным эффектом красного света, способствующему засыпанию. Первым доступным способом заблокировать синий свет является отказ от просмотра ТВ, работы за компьютером и использования смартфона в позднее вечернее и ночное время. На эффекте волн данного светового диапазона подавлять выработку мелатонина основан метод светотерапии с использованием специальных ламп. Этот метод хорошо зарекомендовал себя в качестве способа коррекции расстройств цикла «сон – бодрствование» и сезонно-аффективных расстройств, как в детско-подростковой практике, так и у взрослых пациентов [50, 51]. При этом в доступной литературе найдены сведения только об эффективной возможности профилактики ожирения (но не лечения имеющейся патологии) у подростков и лиц молодого возраста при синдроме дефицита внимания и гиперактивности с помощью терапии ярким светом [52]. Однако, учитывая хронобиологические изменения,

происходящие в организме при ожирении, можно предположить возможность использования светотерапии для коррекции нарушений в системе циркадных ритмов и, следовательно, метаболических расстройств у пациентов с данной патологией.

Медикаментозная коррекция

Учитывая, тот факт, что применение некоторых вышеуказанных немедикаментозных методов хронотерапии в комплексной реабилитации пациентов с ожирением может иметь ряд ограничений и противопоказаний, а также отсутствие уверенности в возможности и желании людей изменить свой привычный образ жизни, построенный с учётом требований современного общества, фармакологическая модуляция циркадных ритмов с помощью хронобиотиков может служить более лёгкой и эффективной альтернативой для коррекции ожирения и профилактики его осложнений.

Несмотря на то, что многочисленные соединения способны изменять систему циркадных ритмов *in vitro* или *in vivo*, немногие действительно подходят для применения в качестве хронобиотиков у людей. Это обусловлено необходимостью их применения в достаточных (часто высоких) концентрациях, чтобы вызвать желаемый эффект, что может привести к возникновению большого числа побочных явлений. На сегодняшний день единственным веществом с высокой клинической эффективностью в терапии нарушений цикла «сон – бодрствование» и, как следствие, коррекции метаболических расстройств является мелатонин и его синтетические аналоги, фармакологической точкой приложения, которых являются мелатониновые рецепторы (MT1, MT2 и MT3). Следует напомнить, что мелатонин представляет собой метоксииндол, который синтезируется и секретируется главным образом шишковидной железой в тёмное время суток. Вечернее увеличение концентрации мелатонина является самым надёжным биохимическим сигналом наступления ночи для всех позвоночных животных и человека. Через связывание мелатонина с MT1-рецептором повышается амплитуда колебаний СХЯ. Поскольку, можно предположить, что ожирение вызывает уменьшение амплитуды колебаний СХЯ или даже полную потерю ритмичности, применение мелатонина в комплексной коррекции данной патологии является обоснованным и перспективным. С другой стороны, активация рецептора MT2 может модифицировать фазу СХЯ [53]. Это представляет особый интерес при лечении синдрома ночного приёма пищи, когда необходимо стимулировать более раннюю вечернюю выработку мелатонина, при этом препарат необходимо принимать во второй половине дня.

Основным препятствием для использования природного мелатонина в качестве регулятора циркадных ритмов является его очень короткий период полувыведения. Для решения этой проблемы были разработаны аналоги, отличающиеся пролонгированным действием. Так называемые агонисты MT1- и MT2-рецепторов мелатонина имеют более продолжительный период полувыведения, чем сам мелатонин [54, 55]. Известно, что в организме кроме рецепторов к мелатонину существует большое количество других «точек приложения» для различных биологически активных веществ с целью модуляции циркадных ритмов. Первоочередным веществом, выработка которого, также как и мелатонина, находится под контролем СХЯ, но оказывающим противоположное действие в виде стимуляции бодрствования в дневное время, является гипоталамический пептид орексин. Для терапии расстройств цикла «сон – бодрствование» были разработаны его аналоги, оказывающие антагонистическое действие на его рецепторы (OX1 и OX2), и тем самым способствуют засыпанию и нормализации циркадной ритмичности [56]. Другим нейропептидом, заслуживающим внимания в качестве хронобиотика, является вазоактивный интестинальный пептид (ВИП, VIP), секретируемый астроцитами головного мозга. В зависимости от направленности действия фармакологических препаратов – аналогов ВИП (агонисты или антагонисты), возможно либо противодействовать, либо способствовать циркадным сдвигам. Так, агонисты рецепторов VIP-VPAC2, увеличивая амплитуду, синхронность и стабильность нейрональных ритмов в СХЯ, могут ликвидировать нежелательные циркадные сдвиги, например, у сменных работников, тогда как антагонисты рецепторов VIP-VPAC2 способны устранить последствия синдрома смены часовых поясов за счёт содействия возникновению синхронного сдвига в системе циркадных ритмов [57].

Исходя из того, что связь ожирения и нарушений циркадных ритмов является доказанной, применение хронобиотиков у данной категории пациентов представляет собой новый и перспективный подход в терапии ожирения. На самом деле, существуют исследования, показывающие эффективность применения мелатонина при ожирении. Так, в работе Favero и соавт. (2015) было показано, что введение в рацион питания мелатонина позволило снизить концентрацию провоспалительных биомаркеров, а именно увеличение фактора некроза опухоли α, резистина и висфатина в подкожной и висцеральной жировой ткани в эксперименте [58]. Клинические испытания препаратов мелатонина показали, что он способен улучшать липидный профиль у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом (МС). Имеются литературные данные о том, что введение мелатонина приводит к увеличению содержания большинства фракций общих липидов с параллельным снижением доли холестерина и триацилглицеридов, при этом мелатонин не меняет абсолютного содержания фосфолипидов и жирных кислот. По результатам исследования, проведённого Tamura и соавт. (2008), приём препаратов мелатонина (1 мг/кг в течение 30 дней) способствовал повышению уровня липопротеинов высокой плотности у женщин в пери- и постменопаузе [59]. Szewczyk-Golec и соавт. (2017) доказали, что применение мелатонина у пациентов с ожирением стимулирует снижение массы тела, улучшает антиоксидантную защиту и регулирует секрецию адипокинов [60].

В целом, результаты, рассмотренные выше, позволяют судить о том, что терапия мелатонином является обоснованной и перспективной для пациентов с ожирением. Однако необходимо проведение дополнительных исследований для оценки соотношения времени приёма, продолжительности лечения и дозы препаратов мелатонина, а также возможных побочных эффектов у данной категории пациентов, в том числе при ожирении в детском и подростковом возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в текущем обзоре тесные взаимодействия между циркадной системой и метаболизмом,

позволяют организму не только контролировать временную организацию обменных процессов, но и передавать информацию об их состоянии главному генератору циркадных ритмов – СХЯ. Изменения в деятельности циркадной системы организма (в том числе в цикле «сон – бодрствование») могут приводить к нарушению обмена веществ и тем самым содействовать формированию таких заболеваний, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. В современном обществе, требующем от индивидуума жизни в темпе «24/7», когда в 24 часа человек должен включить работу (часто сопровождаемую сменным графиком и перелётами на дальние расстояния) и учёбу, занятия спортом и встречи с друзьями и т. д. на протяжении 7 дней в неделю, оставляя потребность во сне и правильный режим питания «на втором плане», может легко возникнуть хронодеструкция, т. е. срыв эндогенных циркадных ритмов. Поэтому решающее значение при исследовании и лечении метаболических нарушений имеет изучение взаимовлияния нарушений в системе биологических ритмов и обмена веществ в организме. Несмотря на то, что найдено значительное количество работ, посвящённых данной взаимосвязи, как во взрослой, так и в детской популяции, дальнейшие углублённые исследования, сосредоточенные на понимании сложных ассоциаций между ожирением, системой циркадных ритмов и развитием кардиометаболических осложнений, являются перспективными и крайне необходимыми для разработки научно-обоснованных принципов ранней профилактики и своевременной коррекции подобных нарушений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Obesity and Overweight*. Режим доступа: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

2. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Benjamin C, Kumanyika SK. Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity.* 2008; 16(10): 2323-2330. doi: 10.1038/oby.2008.351

3. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Дзятковская Е.Н., Поляков В.М. Особенности психосоматического статуса у детей дошкольного и школьного возраста. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2003; 23(2): 17-23.

4. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Райский Д.В., Акмаева Л.М., и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(3): 250-256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 3(1): 6-13.

6. Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(18): 68-77. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77

7. Reiter RJ, Tan D-X, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med*, 2012; 44(6): 564-577. doi: 10.3109/07853890.2011.586365

8. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Лечащий Врач*. 2011; (5): 10-15.

9. Silva Torres GE, Goodwin JL, Parthasarathy S, Sherrill DL, Vana KD, Drescher AA, et al. Longitudinal association between short sleep, body weight, and emotional and learning problems in hispanic and caucasian children. *Sleep.* 2011: 34(9), 1197-1205. doi: 10.5665/SLEEP.1238

10. Arendt J. Melatonin and Human Rhythms. *Chronobiol Int.* 2006; 23(1-2): 21-37. doi: 10.1080/07420520500464361

11. Caverzasio S, Amato N, Manconi M, Caverzasio S, Amato N, Manconi M, et al. Brain plasticity and sleep: Implication for movement disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 86: 21-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.009

12. Harder L, Oster H. Circadian rhythms - how do they influence our lives? *Dtsch med Wochenschr*. 2019; 144(15): 1014-1017. doi: 10.1055/a-0662-1950

13. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Бреус Т.К., Чибисов С.М. Десинхронизация биологических ритмов как отклик на воздействие факторов внешней среды. *Клиническая медицина*. 2017; 95(6): 502-512. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512

14. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017; 173; 94-106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008

15. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015; 61(2-3): 77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002

16. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77(3): 223-229. doi: 10.1017/S0029665118000198

17. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(11): 2724-2732. doi: 10.1093/annonc/mdt283

18. Пудиков И.В. Нарушения ритма «сон – бодрствование» при трансмеридианных перелетах (синдром смены часовых поясов) и их коррекция. *Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 6»*. 2018; 35: 46-54.

19. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Сутурина Л.В., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., и др. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013; 156(7): 117-119.

20. Hagenauer MH, Lee TM. The neuroendocrine control of the circadian system: Adolescent chronotype. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33: 211-229. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.04.003

21. Keyes KM, Maslowsky J, Hamilton A, Schulenberg J. The great sleep recession: changes in sleep duration among US adolescents 1991-2012. *Pediatrics.* 2015; 135(3): 460-468. doi: 10.1542/peds.2014-2707

22. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Ya, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 529-537. doi: 10.2337/dc14-2073

23. Ford ES, Li C, Wheaton AG. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring).* 2014: 22(2): 598-607. doi: 10.1002/oby.20558

24. Hayes JF, Balantekin KN, Altman M, Wilfley DE, Taylor CB, Williams J. Sleep Patterns and Quality Are Associated with Severity of Obesity and Weight-Related Behaviors in Adolescents with Overweight and Obesity. *Child Obes.* 2018; 14(1): 11-17. doi: 10.1089/chi.2017.0148

25. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(3): 1044-1049. doi: 10.1073/pnas.0706446105

26. Shaw ND, McHill AW, Schiavon M, Kangarloo T, Mankowski PV, Cobelli C, et al. Effect of Slow-Wave Sleep Disruption on Metabolic Parameters in Adolescents. *Sleep.* 2016; 39(8): 1591-1599. doi: 10.5665/sleep.6028

27. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, et al. Morning Circadian Misalignment during Short

Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr Biol* 2015; 25(22): 3004-3010. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.011

28. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 1722-1730. doi: 10.1038/sj.ijo.0803664

29. Salgado-Delgado RC, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobaret C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*. 2010; 151: 1019-1029. doi: 10.1210/en.2009-0864

30. Nikitenko LL, Smith DM, Hague S, Wilson CR, Bicknell R, Rees MCP. Adrenomedullin and the microvasculature. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002; 23(3): 101-103. doi: 10.1016/S0165-6147(00)01983-0

31. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009; 94: 1847-1856. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3

32. Zac-Varghese S, Tan T, Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010; 10: 543-552.

33. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; 57(1): 52-56.

34. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Vlasov BYa, Grebenkina LA, Darenskaya MA, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 154(6): 731-733. doi: 10.1007/s10517-013-2041-4

35. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017; 112 (Suppl 1): 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195

36. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg*. 2015; 70: 193-199. doi: 10.1179/2295333715Y.0000000004

37. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CN, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res*. 2008; 45(4): 422-429. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00610.x

38. Alonso-Vale MI, Peres SB, Vernochet C, Farmer SR, Limaet FB. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBPbeta transcriptional activity. *J Pineal Res*. 2009; 47(3): 221-227. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00705.x

39. Berdina O, Madaeva I, Sholokhov L, Bolshakova S, Rashidova M, Rychkova L. Evaluation of circadian melatonin secretion in obese adolescents. *Arch Dis Child*. 2019; 104(3): A7-A8. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.17

40. Simon SL, McWhirter L, Behn CD, Bubar KM, Kaar JL, Pyle L, et al. Morning circadian misalignment is associated with insulin resistance in girls with obesity and polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(8): 3525-3534. doi: 10.1210/jc.2018-02385

41. Barnaś M, Maskey-Warzęchowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(9): 589-596. doi: 10.20452/pamw.4062

42. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37: 604-611. doi: 10.1038/ijo.2012.229

43. Sofer S, Stark AH, Madar Z. Nutrition targeting by food timing: time-related dietary approaches to combat obesity and metabolic syndrome. *Adv Nutr*. 2015; 6: 214-223. doi: 10.3945/an.114.007518

44. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol*. 2017; 595(12): 3691-3700. doi: 10.1113/JP273094

45. Villanueva JE, Livelo C, Trujillo AS, Chandran S, Woodworth B, Andrade L, et al. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 2700. doi: 10.1038/s41467-019-10563-9

46. Mashanskaya A, Rychkova L, Bugun O, Pogodina A, Vlasenko A. Physical training and normobaric hypoxytherapy in the rehabilitation of obese children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2019; 104(3): A119. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.278

47. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev*. 2007; 11(6): 465-484. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.003

48. Yamanaka Y, Honma S, Honma K. Daily exposure to a running wheel entrains circadian rhythms in mice in parallel with development of an increase in spontaneous movement prior to running-wheel access. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305(11): R1367-1375. doi: 10.1152/ajpregu.00389.2013

49. Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide S-Ya, Honma S, et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014; 307(5): R546-557. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2014

50. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Heijden KB, Oort FJ. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep*. 2017; 40(2). doi: 10.1093/sleep/zsw038

51. Mitolo M, Tonon C, La Morgia C, Testa C, Carelli V, Lodi R. Effects of light treatment on sleep, cognition, mood, and behavior in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018; 46(5-6): 371-384. doi: 10.1159/000494921

52. Mayer JS, Hees K, Medda J, Grimm O, Asherson P, Bellina M, et al. Bright light therapy versus physical exercise to prevent co-morbid depression and obesity in adolescents and young adults with attention-deficit / hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 140. doi: 10.1186/s13063-017-2426-1

53. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007; 8 (Suppl 3): 34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007

54. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrange P, Millan MJ, Munoz C, Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(15): 3604-3619. doi: 10.1111/bph.12720

55. Johnsa JD, Neville MW. Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(12): 1636-1641. doi: 10.1177/1060028014550476

56. Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015; 6(2): 118-121. doi: 10.4103/0976-500X.155496

57. Harmar AJ, Marston HM, Shen S, Spratt C, West KM, Sheward WJ, et al. The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell*. 2002; 109(4): 497-508. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00736-5

58. Favero G, Stacchiotti A, Castrezzati S, Bonomini F, Albanese M, Rezzani R, et al. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutr Res*. 2015; 35(10): 891-900. doi: 10.1016/j.nutres.2015.07.001

59. Tamura H, Nakamura Y, Narimatsu A, Yamagata Y, Takasaki A, Reiter RJ, et al. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels. *J Pineal Res*. 2008; 45(1): 101-105. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00561.x

60. Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M. Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, et al. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8494107. doi: 10.1155/2017/8494107

REFERENCES

1. WHO. *Obesity and Overweight*. URL: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

2. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Benjamin C, Kumanyika SK. Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity.* 2008; 16(10): 2323-2330. doi: 10.1038/oby.2008.351

3. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Dzyatkovskaya EN, Polyakov VM. Features of psychosomatic status in children of preschool and school age. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2003; 23(2): 17-23. (In Russ.)

4. Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, Orlov FV, Paradise DV, Akmaeva LM, et al. The problem of obesity in children in the modern world: realities and possible solutions. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2016; 15(3): 250-256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561 (In Russ.)

5. Dedov II, Melnichenko GA, Butrova SA. Adipose tissue as an endocrine organ. *Ozhirenie i metabolizm.* 2006; 3(1): 6-13. (In Russ.)

6. Stepanova EV, Loranskaya ID, Rakitskaya LG, Mamedova LD. Obesity as the omni-factor for serious diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15(18): 68-77. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77 (In Russ.)

7. Reiter RJ, Tan D-X, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med*. 2012; 44(6): 564-577. doi: 10.3109/07853890.2011.586365

8. Poluektov MG. Sleep disorders at a young age: insomnia and respiratory distress in a dream. *Lechashhij Vrach*. 2011; (5): 10-15. (In Russ.)

9. Silva Torres GE, Goodwin JL, Parthasarathy S, Sherrill DL, Vana KD, Drescher AA, et al. Longitudinal association between short sleep, body weight, and emotional and learning problems in Hispanic and Caucasian children. *Sleep.* 2011: 34(9): 1197-1205. doi: 10.5665/SLEEP.1238

10. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int.* 2006; 23(1-2): 21-37. doi: 10.1080/07420520500464361

11. Caverzasio S, Amato N, Manconi M, Caverzasio S, Amato N, Manconi M, et al. Brain plasticity and sleep: Implication for movement disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 86: 21-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.009

12. Harder L, Oster H. Circadian rhythms – how do they influence our lives? *Dtsch med Wochenschr*. 2019; 144(15): 1014-1017. doi: 10.1055/a-0662-1950

13. Komarov FI, Rapoport SI, Breus TK, Chibisov SM. Desynchronization of biological rhythms as a response to the influence of environmental factors. *Clinical Medicine*. *Russian Journal*. 2017; 95 (6): 502-512. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512 (In Russ.)

14. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017; 173; 94-106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008

15. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015; 61(2-3): 77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002

16. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77(3): 223-229. doi: 10.1017/S0029665118000198

17. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(11): 2724-2732. doi: 10.1093/annonc/mdt283

18. Pudikov IV. Sleep-wake rhythm disturbances during transmeridian flights (time zone change syndrome) and their correction. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya. Specvypusk «Son i ego rasstrojstva – 6»*. 2018; 35: 46-54. (In Russ.)

19. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV. Suturina LV, Berdina ON, Sholohov LF, et al. Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in climacteric women. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2013; 156(7): 117-119. (In Russ.)

20. Hagenauer MH, Lee TM. The neuroendocrine control of the circadian system: Adolescent chronotype. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33: 211-229. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.04.003

21. Keyes KM, Maslowsky J, Hamilton A, Schulenberg J. The great sleep recession: changes in sleep duration among US adolescents 1991-2012. *Pediatrics.* 2015; 135(3): 460-468. doi: 10.1542/peds.2014-2707

22. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Ya, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 529-537. doi: 10.2337/dc14-2073

23. Ford ES, Li C, Wheaton AG. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring).* 2014: 22(2): 598-607. doi: 10.1002/oby.20558

24. Hayes JF, Balantekin KN, Altman M, Wilfley DE, Taylor CB, Williams J. Sleep patterns and quality are associated with severity of obesity and weight-related behaviors in adolescents with overweight and obesity. *Child Obes.* 2018; 14(1): 11-17. doi: 10.1089/chi.2017.0148

25. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(3): 1044-1049. doi: 10.1073/pnas.0706446105

26. Shaw ND, McHill AW, Schiavon M, Kangarloo T, Mankowski PV, Cobelli C, et al. Effect of Slow-Wave Sleep Disruption on Metabolic Parameters in Adolescents. *Sleep.* 2016; 39(8): 1591-1599. doi: 10.5665/sleep.6028

27. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, et al. Morning circadian misalignment during short sleep duration impacts insulin sensitivity. *Curr Biol.* 2015; 25(22): 3004-3010. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.011

28. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31: 1722-1730. doi: 10.1038/sj.ijo.0803664

29. Salgado-Delgado RC, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobaret C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology.* 2010; 151: 1019-1029. doi: 10.1210/en.2009-0864

30. Nikitenko LL, Smith DM, Hague S, Wilson CR, Bicknell R, Rees MCP. Adrenomedullin and the microvasculature. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002; 23(3): 101-103. doi: 10.1016/S0165-6147(00)01983-0

31. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009; 94: 1847-1856. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3

32. Zac-Varghese S, Tan T, Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med.* 2010; 10: 543-552.

33. Kolesnikova LI, Petrova VA, Kornakova NV, Labygina AV, Suturina LV. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in women with endocrine infertility factors. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2008; 57(1): 52-56. (In Russ.)

34. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Vlasov BYa, Grebenkina LA, Darenskaya MA, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exp Biol Med.* 2013; 154(6): 731-733. doi: 10.1007/s10517-013-2041-4

35. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med.* 2017; 112 (Suppl 1): 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195

36. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg.* 2015; 70: 193-199. doi: 10.1179/2295333715Y.0000000004

37. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CN, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res.* 2008; 45(4): 422-429. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00610.x

38. Alonso-Vale MI, Peres SB, Vernochet C, Farmer SR, Limaet FB. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBPbeta transcriptional activity. *J Pineal Res.* 2009; 47(3): 221-227. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00705.x

39. Berdina O, Madaeva I, Sholokhov L, Bolshakova S, Rashidova M, Rychkova L. Evaluation of circadian melatonin secretion in obese adolescents. *Arch Dis Child.* 2019; 104(3): A7-A8. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.17

40. Simon SL, McWhirter L, Behn CD, Bubar KM, Kaar JL, Pyle L, et al. Morning circadian misalignment is associated with insulin resistance in girls with obesity and polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(8): 3525-3534. doi: 10.1210/jc.2018-02385

41. Barnaś M, Maskey-Warzęchowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(9): 589-596. doi: 10.20452/pamw.4062

42. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 604-611. doi: 10.1038/ijo.2012.229

43. Sofer S, Stark AH, Madar Z. Nutrition targeting by food timing: time-related dietary approaches to combat obesity and metabolic syndrome. *Adv Nutr.* 2015; 6: 214-223. doi: 10.3945/an.114.007518

44. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol.* 2017; 595(12): 3691-3700. doi: 10.1113/JP273094

45. Villanueva JE, Livelo C, Trujillo AS, Chandran S, Woodworth B, Andrade L, et al. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 2700. doi: 10.1038/s41467-019-10563-9

46. Mashanskaya A, Rychkova L, Bugun O, Pogodina A, Vlasenko A. Physical training and normobaric hypoxytherapy in the rehabilitation of obese children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2019; 104(3): A119. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.278

47. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev.* 2007; 11(6): 465-484. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.003

48. Yamanaka Y, Honma S, Honma K. Daily exposure to a running wheel entrains circadian rhythms in mice in parallel with development of an increase in spontaneous movement prior to running-wheel access. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 305(11): R1367-1375. doi: 10.1152/ajpregu.00389.2013

49. Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide S-Ya, Honma S, et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; 307(5): R546-557. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2014

50. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Heijden KB, Oort FJ. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep.* 2017; 40(2). doi: 10.1093/sleep/zsw038

51. Mitolo M, Tonon C, La Morgia C, Testa C, Carelli V, Lodi R. Effects of light treatment on sleep, cognition, mood, and behavior in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018; 46(5-6): 371-384. doi: 10.1159/000494921

52. Mayer JS, Hees K, Medda J, Grimm O, Asherson P, Bellina M, et al. Bright light therapy versus physical exercise to prevent co-morbid depression and obesity in adolescents and young adults with attention-deficit / hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19(1): 140. doi: 10.1186/s13063-017-2426-1

53. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med.* 2007; 8 (Suppl 3): 34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007

54. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrange P, Millan MJ, Munoz C, Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(15): 3604-3619. doi: 10.1111/bph.12720

55. Johnsa JD, Neville MW. Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(12): 1636-1641. doi: 10.1177/1060028014550476

56. Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015; 6(2): 118-121. doi: 10.4103/0976-500X.155496

57. Harmar AJ, Marston HM, Shen S, Spratt C, West KM, Sheward WJ, et al. The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell.* 2002; 109(4): 497-508. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00736-5

58. Favero G, Stacchiotti A, Castrezzati S, Bonomini F, Albanese M, Rezzani R, et al. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutr Res.* 2015; 35(10): 891-900. doi: 10.1016/j.nutres.2015.07.001

59. Tamura H, Nakamura Y, Narimatsu A, Yamagata Y, Takasaki A, Reiter RJ, et al. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels. *J Pineal Res.* 2008; 45(1): 101-105. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00561.x

60. Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M. Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, et al. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 8494107. doi: 10.1155/2017/8494107

Сведения об авторах

Бердина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: goodnight_84@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0930-6543

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, руководитель Сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» e-mail: nightchild@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3423-7260

Рычкова Любовь Владимировна – член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, http://orcid.org/0000-0001-5292-0907

Information about authors

Olga N. Berdina – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Neurophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: goodnight_84@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0930-6543

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Head of the Somnological Centre, the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nightchild@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3423-7260

Lyubov V. Rychkova – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, http://orcid.org/0000-0001-5292-0907

Статья получена: 24.12.2019. Статья принята: 31.01.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.
Received: 24.12.2019. Accepted: 31.01.2020. Published: 26.02.2020.