

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616-008.9-02:577.175.829]:618.173

Брюхина Е.В.¹, Мамонтова А.Г.², Усольцева Е.Н.¹

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск;²ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3» Минздрава России, 454021, Челябинск

Риск развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний возрастает у женщин после наступления менопаузы, что связано с гормональной перестройкой в организме. В настоящее время известно, что при наступлении менопаузы снижается уровень не только половых гормонов, но и эпифизарного гормона мелатонина. Установлено, что нарушение секреции этого индоламина наблюдается при развитии менопаузального метаболического синдрома.

Поиск научных публикаций проводился в отечественных и международных базах данных на русском и английском языках. В статье представлен опыт применения мелатонина в комплексной терапии метаболического синдрома, в том числе у женщин в постменопаузе. Подробно рассмотрены результаты исследований, в которых оценивалось влияние мелатонина на отдельные симптомы метаболического синдрома. Кроме того, в статье представлено несколько работ, в которых мелатонин применялся для лечения метаболического синдрома в качестве монотерапии. Проведённый анализ позволяет сделать заключение о том, что мелатонин может эффективно использоваться в комплексной терапии метаболического синдрома, в том числе и менопаузального.

К л ю ч е в ы е слова: женщины; менопаузальный метаболический синдром; мелатонин; эпифиз.

Для цитирования: Брюхина Е. В., Мамонтова А. Г., Усольцева Е. Н. Применение мелатонина при лечении менопаузального метаболического синдрома. *Клин. мед.* 2018; 96(3): 208-212. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-208-212>

Для корреспонденции: Усольцева Елена Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии; e-mail: elena-usoltseva@yandex.ru

Bruhina E.V.¹, Mamontova A.G.², Usoltseva E.N.¹

MELATONIN USE IN MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME TREATMENT

¹South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia;²Regional Clinical Hospital, No 3, 454021, Chelyabinsk, Russia

Women in menopause have increased risk of such diseases, which is caused by nonreversible hormonal changes in the organism. At the current moment, it is well-known that in menopause conditions the decrease not only of the reproductive hormones level, but also of the epiphyseal melatonin hormone level, is observed. It was found out that parasecretion of the indoleamine is observed in the menopausal metabolic syndrome conditions.

The scientific publications search was held in Russian and international data bases in the Russian and English languages. The article focuses on the experience of melatonin use in the complex therapy of metabolic syndrome, including women in post menopause. The results of researches, in which the melatonin influence on separate metabolic syndrome symptoms is studied, are examined in the article. Moreover, the article observes several scientific works, in which melatonin was used in metabolic syndrome treatment as a means of monotherapy. The analysis of the data allows us to conclude, that melatonin may be effectively used in the complex metabolic (including menopause) syndrome treatment.

К e y w o r d s: women; menopause metabolic syndrome; melatonin; epiphyse.

For citation: Bruhina E.V., Mamontova A.G., Usoltseva E.N. Melatonin use in menopausal metabolic syndrome treatment. *Klin. med.* 2018; 96(3): 208-212. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-208-212>

For correspondence: Elena N. Usoltseva – MD, PhD, Assistant of the Department of obstetrics and gynecology in faculty of additional professional education, e-mail: elena-usoltseva@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Bruhina E.V. <http://orcid.org/0000-0002-1384-7644>Mamontova A.G. <http://orcid.org/0000-0002-8420-5585>Usoltseva E.N. <http://orcid.org/0000-0002-9644-0216/>

Received 20.11.16

Accepted 22.01.17

Наступление менопаузы практически всегда ассоциируется с метаболическими изменениями. Дефицит эстрогенов приводит к изменению типа распределения жировой ткани с периферического (глютеофеморального), характерного для женщин в пременопаузе, на центральный (абдоминально-висцеральный). Именно абдоминально-висцеральный тип ожирения является маркером метаболических нарушений, ассоциированных с

наступлением менопаузы [1]. Накопление абдоминальной жировой ткани приводит к инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, повышению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, повышению уровня триглицеридов (ТГ) и снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также к повышению артериального давления (АД) [1, 2]. Этот комплекс метаболических нарушений

формирует менопаузальный метаболический синдром (ММС) [1, 3, 5].

С наступлением менопаузы резко возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 3–5]. Так, частота острых коронарных событий увеличивается в 12 раз у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Ранняя естественная менопауза повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза, а хирургическая менопауза – в 7 раз [1]. Предполагается, что повышение риска ССЗ связано с увеличением частоты формирования метаболического синдрома (МС) [4]. Так, в исследовании Е.Ю. Майчук и соавт. [3] ММС был диагностирован более чем у половины женщин, не получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ).

В настоящее время увеличивается число пациенток с такими изменениями. Так, в России количество женщин в пери- и постменопаузе достигает 21 млн [6].

Гормон эпифиза мелатонин играет важную роль в формировании ММС. Мелатонин – это нейрогормон с паракринным и аутокринным действием, который преимущественно синтезируется в эпифизе. Основная функция мелатонина заключается в биологической хронорегуляции, также этот нейропептид обладает антиоксидантным, иммуномодулирующим, антиканцерогенным свойствами. Установлено влияние мелатонина на репродуктивную функцию женщин [2].

Климактерический период характеризуется стабильно низкими показателями объёма эпифиза, что способствует снижению его активности [7, 8]. Секретция и концентрация мелатонина снижается после наступления менопаузы [2, 7].

Метаболические нарушения, обусловленные отсутствием мелатонина у пинеалэктомированных животных, называют диабетогенным синдромом, который включает в себя как периферическую инсулинорезистентность (в печени, жировой ткани, скелетной мускулатуре), так и центральную (в гипоталамусе) [9, 10].

К настоящему времени получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии мелатонина при ожирении у людей. В своем исследовании С. Chojnacki и соавт. [11] применяли мелатонин в комбинации с флуокситином для коррекции эмоциональных расстройств и изменения индекса массы тела у женщин в постменопаузе. Пациентки были разделены на 2 группы. В 1-й группе пациентки получали флуокситин и плацебо, а во 2-й – флуокситин и мелатонин. При оценке результатов в обеих группах наблюдалось уменьшение массы тела в течение первых трёх месяцев. Однако в группе, получавшей только флуокситин, через 24 нед индекс массы тела (ИМТ) вернулся к исходному уровню [11].

В исследовании Е. Walecka-Karica и соавт. [12] приняли участие 56 женщин в возрасте от 51 года до 65 лет. После обследования женщинам рекомендовали сбалансированное питание (1500 ккал/сут) и приём мелатонина в дозе 5 мг в 21.00. При приёме мелатонина в течение 16 нед у женщин с ожирением ИМТ снизился с $29,6 \pm 3,69$ до $27,8 \pm 3,14$ кг/м² ($p < 0,001$). Тенденция к уменьшению массы тела наблюдалась и у женщин, не страдающих ожирением. Соотношение окружности талии и окружности бёдер тоже снизилось, однако статистически незначимо [12]. Установлено, что секретция мелатонина и серотонина снижена у женщин в постменопаузе, что может приводить к эмоциональным и пищевым расстройствам [11]. Так, в другом исследовании С. Chojnacki и соавт. [13] оценивали уровень мелатонина и серотонина в сыворотке, 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче и уровень экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты у женщин в постменопаузе. В исследование вошли 3 группы женщин: 1-я – контрольная, 2-я – женщины в постменопаузе с нормальной массой тела и без расстройств пищевого поведения и 3-я – женщины в постменопаузе с избыточной массой тела и расстройствами пищевого поведения. Концентрация 6-COMT и 5-гидроксииндолуксусной кислоты была ниже у женщин с избыточной массой тела; кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между уровнем сывороточного мелатонина, серотонина и ИМТ. Авторы пришли к выводу, что в комплексной терапии расстройств пищевого поведения в постменопаузе необходимо использовать препараты, модулирующие гомеостаз серотонина и/или препараты мелатонина [13].

Висцеральное ожирение играет важную роль и в формировании инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Еще в 1988 г. был предложен термин «метаболический синдром X», при этом одним из его компонентов была названа артериальная гипертензия [14].

К настоящему моменту проведено несколько исследований, в которых оценивалось влияние мелатонина на ночное АД [15]; при этом, по данным одних исследований, мелатонин снижал ночное АД, а по другим данным, не оказывал влияния или, наоборот, приводил к повышению АД [15]. В некоторых клинических исследованиях показано, что длительный приём мелатонина может улучшать суточный профиль АД [16, 17]. В исследовании А. Goyan и соавт. [18] приём мелатонина приводил к снижению АД. Однако мелатонин снижал систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) в дневные часы, но не улучшал показатели ночного АД в сравнении с плацебо. Е. Grossman и соавт. [15] провели метаанализ исследований по влиянию мелатонина на ночное АД. В анализ было включено 7 плацебо-контролируемых исследований. По результатам метаанализа

обнаружено, что мелатонин незначительно снижает ночное САД: общий эффект составил 2,3 мм рт.ст. [15]. В то же время препараты мелатонина с контролируемым высвобождением, такие как циркадин [19], значительно снижали САД, в то время как препараты мелатонина быстрого высвобождения не оказывали влияния на САД [15]. Такой же эффект наблюдался и в отношении ночного ДАД: препараты мелатонина с контролируемым высвобождением значительно снижали ДАД, а препараты с быстрым высвобождением не эффекта давали [15].

В других исследованиях показано, что при комбинации мелатонина с антигипертензивными препаратами удаётся получить более выраженный клинический эффект; кроме того, нормализуется циркадианный ритм АД [17, 20–22]. Так, ряд исследователей применяли мелатонин в схемах лечения больных с артериальной гипертензией. При комбинированной терапии эффект был более выраженным, восстанавливался суточный ритм колебания АД, нормализовался сон [17, 22].

Для МС также характерны изменения липидного спектра крови. В большинстве клинических исследований показано, что мелатонин оказывает антиатерогенное действие, действуя как акцептор свободных радикалов, а также благодаря антиоксидантным и противовоспалительным свойствам [23]. Было установлено, что мелатонин ингибирует окислительные модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у женщин в постменопаузе с нормальным липидным профилем [2].

В.Б. Шатило и соавт. [9] пришли к выводу, что у пожилых пациентов с гипертонической болезнью добавление мелатонина к базисной антигипертензивной терапии приводит к нормализации показателей углеводного и липидного обмена – снижению повышенного уровня инсулина, общего холестерина и индекса инсулинорезистентности. Г.А. Меркурьева и Г.А. Рыжак [24] изучали эффективность лечения больных, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, с помощью пептидного препарата эпифиза – эпитамина. Сравнительный анализ динамики показателей липидного обмена у пациенток свидетельствовал о том, что эпитамин оказывает положительное действие на липидный спектр крови [24]. В плацебо-контролируемом исследовании А. Goyal и соавт. [18] выявили, что терапия мелатонином приводила к снижению уровня ТГ на 0,7458 ммоль/л в сравнении с плацебо (на 0,0452 ммоль/л ($p=0,166$), однако значительного влияния на уровень ЛПВП не обнаружено, мелатонин незначительно (на 0,0023 ммоль/л) снижал его уровень в сравнении с плацебо ($p=0,590$) [18]. Вместе с тем имеются работы, где при применении у женщин в постменопаузе мелатонин ухудшал липидный спектр крови или не влиял на него, так, в одном исследовании было показано, что ежеднев-

ный приём мелатонина 14 пожилыми женщинами в течение 6 мес не повлиял на уровень ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП в крови [25]. В другом исследовании, напротив, после приёма 6 мг мелатонина в течение 2 нед в 15 наблюдениях у женщин с нормальным липидным профилем уровень ТГ повысился, увеличилось содержание холестерина и ЛПОНП [25]. По нашему мнению, к результатам этих исследований необходимо отнестись критически ввиду небольшого количества пациентов.

В основе развития МС лежит инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией. В последнее время всё больше исследователей привлекает возможность использования мелатонина при сахарном диабете (СД) 2-го типа [17]. Однократный приём 1 мг мелатонина пожилыми женщинами снижал толерантность к глюкозе и повышал чувствительность к инсулину [26].

Показано, что сохранение постоянного ритма жизни или приём мелатонина делает организм значительно более устойчивым к различным патологическим факторам, к которым относятся и некачественные продукты питания, и избыточное питание. При приёме больными экзогенного мелатонина в дозе 5 мг/сут наблюдались уменьшение массы тела, частичная нормализация глюкозы, холестерина, ТГ, лептина в крови [27]. Назначение мелатонина пролонгированного действия для лечения бессонницы у больных СД 2-го типа не оказывало влияния на уровень инсулина и С-пептида, но сопровождалось достоверным снижением гликированного гемоглобина через 5 мес терапии [28]. Назначение мелатонина пожилым пациентам с СД 2-го типа (5 мг/сут в течение 1 мес) улучшало клиническое состояние и уменьшало проявления оксидативного стресса [26].

Проведено несколько исследований, в которых оценивалось влияние мелатонина на все симптомы МС. Так, при назначении мелатонина в дозе 5 мг/сут в течение 3 мес у 30 больных отмечено значительное улучшение состояния к концу наблюдения: снижение САД с $132,8 \pm 9,8$ до $120,5 \pm 11,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), концентрации ЛПНП с $3,87 \pm 0,68$ до $3,61 \pm 0,78$ ммоль/л, продуктов перекисного окисления липидов, прореагировавших с тиобарбитуровой кислотой, с $0,5 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,1$ мкмоль/г ($p < 0,01$); уровень каталазы повысился на 12,5% [27].

А. Goyal и соавт. [18] изучали влияние мелатонина при МС у людей. В течение первых 10 нед участники получали 8 мг мелатонина или плацебо за 1 ч до сна. Затем следовал 6-недельный период выведения препарата, после чего в течение ещё 10 нед участники получали альтернативную терапию. При анализе результатов выявлено, что при приёме мелатонина окружность талии уменьшилась в среднем на 0,9 см, а в группе, получающей пла-

цебо, отмечено её увеличение на 1 см ($p=0,15$). При приёме мелатонина выявлена тенденция к снижению уровня ТГ на 0,7458 ммоль/л в сравнении с плацебо (0,0452 ммоль/л, $p=0,166$). Показатели глюкозы натощак при приёме мелатонина незначительно повысились (0,0167 ммоль/л), в сравнении со снижением (на 0,1721 ммоль/л) в группе, получавшей плацебо ($p=0,29$). Среднее клиническое САД снизилось на 2,7 мм рт. ст. в группе, получавшей мелатонин, при приёме плацебо произошло повышение этого показателя на 4,7 мм рт. ст. ($p=0,013$). Среднее клиническое ДАД снизилось на 1,1 мм рт. ст. при приёме мелатонина и повысилось на 1,1 мм рт. ст. при приёме плацебо ($p=0,24$). Выявлено, что мелатонин снижает АД в дневное время: САД на 2,2 мм рт. ст. и ДАД на 1,8 мм рт. ст. В то же время мелатонин не улучшал в сравнении с плацебо показатели АД в ночные часы. После первых 10 нед у 35,3% пациентов, получавших мелатонин, и у 15% пациентов, получавших плацебо, купирован МС. После следующих 10 нед 40% участников, получавших мелатонин, и 23,5% пациентов, получавших плацебо, также избавились от МС ($p=0,3$). При этом побочные эффекты мелатонина и плацебо и приверженность к терапии были сопоставимы. Настоящее исследование показало, что мелатонин в сравнении с плацебо способствует устранению МС [18].

В исследовании М. Kozirog и соавт. [29], которые применяли мелатонин для лечения МС у добровольцев, показано в сравнении с контролем, что мелатонин значительно снижал САД, ДАД, ЛПНП. Кроме того, применение мелатонина в течение 2 мес значительно улучшало антиоксидантную защиту организма [29].

Заключение

Анализируя представленные данные литературы, необходимо отметить важную роль гормона эпифиза мелатонина в сохранении нормальной массы тела, поддержании баланса углеводного и жирового обмена, снижении артериального давления и замедлению процессов старения организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Д.А., Шостак Д.А., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2005; 1: 37–42.
2. Gursoy A.Y., Kisei M., Caglar G.S. Melatonin in aging women. *Climacteric*. 2015 18: 1–7. DOI: 10.3109/13697137.2015.1052393.
3. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Митрохина Т.В., Моисеенко С.В. Менопаузальный метаболический синдром и риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с хирургической менопаузой. *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6(4): 72.
4. Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J. Am. Heart Ass.*. 2016; 5(8): DOI: 10.1161/JAHA.116.003609.
5. Соболев А.А., Турунцева О.Н., Гуляева И.Л. Особенности развития метаболического синдрома у женщин в ранней менопаузе. *Научный поиск в современном мире (сборник материалов 5-й международной научно-практической конференции)*. 2014. 225–8.
6. Абрамова С.В., Алексеева И.А. Влияние климактерического синдрома на качество жизни женщин в постменопаузе. *Вестник современной науки. Медицинские науки*. 2015; 5: 157–60.
7. Чистякова О.О. Мелатонин в терапии климактерических и психических расстройств. *Казанский медицинский журнал*. 2005; 86(1): 31–4.
8. Иванов С.В. Менопауза – ключевой аспект старения: роль эпифиза. *Успехи геронтологии*. 2007; 20(4): 19–24.
9. Шатило В.Б., Бондаренко Е.В., Антонюк-Щеглова Е.А. Метаболические нарушения у пожилых больных с гипертонической болезнью и их коррекция мелатонином. *Успехи геронтологии*. 2012; 25(1): 84–9.
10. Cippolo-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal Res.* 2014; 56: 371–81. DOI: 10.1111/jpi. 12137.
11. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Klupinska G., Pawlowicz M., Blonska A., Chojnacki J. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 66(5): 665–71.
12. Walecka-Kapica E., Klupinska G., Chojnacki J., Tomaszewska-Warda K., Blońska A., Chojnacki C. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women. *Prz. Menopauzalny*. 2014, 13(6): 334–8. Published online 2014 December 30. DOI: 10.5114/pm.2014.47986.
13. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Blońska A., Winczyk K., Stępień A., Chojnacki J. Serotonin and melatonin secretion in postmenopausal women with eating disorders. *Endokrynol. Polska*. 2016; 67(3): 299–304. DOI: 10.5603/EP.2016.0012.
14. Кушнарченко Н. Н., Говорин А. В. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: современная стратегия терапии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2009; 2: 25–31.
15. Grossman Ehud, Laudon Moshe, Zisapel Nava. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 577–84. DOI: 10.2147/VHRM.S24603.
16. Obayashi K., Saeki K., Kurumatani N. Asymmetric dimethylarginine attenuates the association of melatonin secretion with night-time blood pressure and dipping in elderly individuals. *Circul. J.* 2014; 78: 2908–14.
17. Możdżan M., Chałubiński M., Wojdan K., Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(4): 669–75.
18. Goyal A., Terry Paul D., Superak Hillary M., Nell-Dybdahl Christine L., Chowdhury R., Phillips Lawrence S. et al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabet. Metabolic. Syndrome*. 2014; 6: 124. DOI: 10.1186/1758-5996-6-124.
19. Chua Hui Ming, Richer N.H., Swedrowska M., Ingham S., Tomlin S., Forbes B. Dissolution of intact, divided and crushed circadin tablets: prolonged vs. immediate release of melatonin. *Pharmaceutics*. 2016; 8(1): online 2016 Jan 7. DOI: 10.3390/pharmaceutics8010002.
20. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечно-сосудистой системы. *Медицинский вестник северного Кавказа*. 2011; 1: 69–73.
21. Пальман А.Д., Рапопорт С.И. Мелатонин и артериальная гипертензия: от понимания патогенеза к терапевтическим возможностям. *Клиническая медицина*. 2014; 8: С.14–19.
22. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. *Российский медицинский журнал*. 2010; 18(6): 336–41.
23. Favero G., Rodella L.F., Reiter R.J., Rezzani R. Melatonin and its atheroprotective effects: A review. *Molec. Cell. Endocrinol.* 2014; 382: 926–37.
24. Меркурьева Г.А., Рыжак Г.А. Влияние пептидного препарата эпифиза на суточный профиль артериального давления у женщин среднего и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. *Успехи геронтологии*. 2008; 21(1): 132–42.
25. Даниленко К.В. Мелатонин, липидный профиль крови и атеросклероз. *Атеросклероз*. 2012; 8(1): 36–42.

26. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при заболеваниях поджелудочной железы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(4): 42–8.
27. Рапопорт С.И., Молчанов А.Ю., Голиченков В.А., Бурлакова О.В., Супруненко Е.А., Савченко Е.С. Метаболический синдром и мелатонин. *Клиническая медицина*. 2013; 91(11): 8–14.
28. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В., Прудникова М.А., Ищенко И.Ю. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения. *Сахарный диабет*. 2013. 2(59): 11–6.
29. Koziróg M., Poliwczyk A. R., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., Sikora J., Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 261–6.

REFERENCES

1. Anichkov D.A., Shostak D.A., Zhuravleva A.D. Menopause and cardiovascular risk. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2005; 1: 37–42. (in Russian).
2. Gursoy A.Y., Kiseli M., Caglar G.S. Melatonin in aging women. *Climacteric*. 2015; 18: 1–7. DOI: 10.3109/13697137.2015.1052393.
3. Maychuk E.Yu., Voyevodina I.V., Mitrokhina T.V., Moiseyenko S.V. Menopausal metabolic syndrome and the risk of developing diseases of the cardiovascular system in women with surgical menopause. *Problemy zhenskogo zdorov'ja*. 2011; 6(4): 72. (in Russian).
4. Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J. Am. Heart Ass.* 2016; 5(8): DOI: 10.1161/JAHA.116.003609 e003609.
5. Sobol'A.A., Turunceva O.N., Gulyaeva I.L. Features of metabolic syndrome development in women in early menopause. *Scientific research in the modern world (collected materials of the 5-th international scientific-practical conference)*. 2014. 225–8. (in Russian).
6. Abramova S.V., Alekseeva I.A. The impact of menopause on quality of life in postmenopausal women. *Vestnik sovremennoj nauki. Medicinskie nauki*. 2015; 5: 157–60. (in Russian).
7. Chistyakova O.O. Melatonin in treatment of climacteric and psychic disorders. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2005; 86(1): 31–4. (in Russian).
8. Ivanov S.V. Menopause is a key aspect of aging: role of the pineal gland. *Uspehi gerontologii*. 2007; 20 (4): 19–24. (in Russian).
9. Shatilo V.B., Bondarenko E.V., Antonyuk-Scheglova E.A. Metabolic disorders in elderly patients with hypertension. *Uspehi gerontologii*. 2012; 25(1): 84–9. (in Russian).
10. Cippolo-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C., Tan D. X., Reiter R. J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal Res.* 2014; 56: 371–81. DOI: 10.1111/jpi. 12137.
11. Chojnacki I. C., Walecka-Kapica E., Klupinska G., Pawlowicz M., Blonska A., Chojnacki J. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 66(5): 665–71.
12. Walecka-Kapica E., Klupinska G., Chojnacki J., Tomaszewska-Warda K., Błńska A., Chojnacki C. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and weight status in postmenopausal women. *Prz. Menopauzalny*. 2014, 13(6): 334–8. Published online 2014 December 30. DOI: 10.5114/pm.2014.47986.
13. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Błńska A., Winczyk K., Stępień A., Chojnacki J. Serotonin and melatonin secretion in postmenopausal women with eating disorders. *Endokrynologia Polska*. 2016; 67(3): 299–304. DOI: 10.5603/EP.2016.0012.
14. Kushnarenko N.N., Govorin A.V. Hypertension in the metabolic syndrome: a modern strategy of therapy. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2009; 2: 25–31. (in Russian).
15. Grossman Ehud, Laudon Moshe, Zisapel Nava. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 577–84.
16. Obayashi K., Saeki K., Kurumatani N. Dimethylarginine. Asymmetric Attenuates the Association of Melatonin Secretion With Night-Time Blood Pressure and Dipping in Elderly Individuals. *Circulation J.* 2014; 78: 2908–14.
17. Możdżan M., Chałubiński M., Wojdan K., Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(4): 669–75.
18. Goyal A., Terry P.D., Superak H.M., Nell-Dybdahl C.L., Chowdhury R., Phillips Lawrence S. et. al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetol. Metab. Syndrome*. 2014; 6: 124. DOI: 10.1186/1758-5996-6-124.
19. Chua Hui Ming, Richer Nathalie Hauet, Swedrowska Magda, Ingham Stephen, Tomlin Stephen, Forbes Ben. Dissolution of Intact, Divided and Crushed Circadin Tablets: Prolonged vs. Immediate Release of Melatonin. *Pharmaceutics*. 2016; 8(1): online 2016 Jan 7. doi: 10.3390/pharmaceutics8010002.
20. Arushanyan E. B., Bejer E. V. The hormone melatonin, the pineal gland brain cancer and the cardiovascular system. *Medicinskij vestnik severnogo Kavkaza*. 2011; 1: 69–73. (in Russian).
21. Pal'man A. D., Rapoport S. I. Melatonin and hypertension: from understanding the pathogenesis to therapeutic possibilities. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 22: 64–71. (in Russian).
22. Mendel' V.E., Mendel' O.I. Melatonin: role in the body, and therapeutic opportunities. Experience with melaxen preparation in Russian medical practice. *Rossiyskij meditsinskij zhurnal*. 2010; 18(6): 336–41. (in Russian).
23. Favero G., Rodella L.F., Reiter R.J., Rezzani R. Melatonin and its atheroprotective effects: A review. *Molecular.Cell. Endocrinol.* 2014; 382: 926–37.
24. Merkur'eva G.A., Ryzhak G.A. Influence of epiphysis peptide drugs on circadian blood pressure profile in women of middle and old age with ischemic heart disease and arterial hypertension. *Uspehi gerontologii*. 2008; 21(1): 132–42. (in Russian).
25. Danilenko K.V. Melatonin, blood lipid profile and atherosclerosis. *Ateroskleroz*. 2012; 8(1): 36–42. (in Russian).
26. Arushanyan E.B. The protective role of melatonin in pancreatic diseases. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2012; 75 (4): 42–8. (in Russian).
27. Rapoport S.I., Molchanov A. Yu., Golichenkov V.A., Burlakova O.V., Suprunenko E.A., Savchenko E.S. Metabolic syndrome and melatonin. *Klinicheskaya meditsina*. 2013. 91 (11): 8–14. (in Russian).
28. Konenkov V.I., Klimontov V.V., Michurina S.V., Prudnikova M.A., Ishchenko I.Yu. Melatonin and diabetes: from pathophysiology to the treatment perspectives. *Saharnyj diabet*. 2013. 2 (59): 11–6. (in Russian).
29. Koziróg M., Poliwczyk A.R., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., Sikora J., Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 261–6.