

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.12737/article_59e71aad2aa777.29348772

УДК 616.8-009.836:618.173:612-018.2

Семёнова Н.В.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ СНА У ЖЕНЩИН КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА: РОЛЬ МЕЛАТОНИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Данный обзор обобщает литературные данные об исследованиях мелатонина с точки зрения хронобиологии при возрастзависимых состояниях. Результаты большинства исследований демонстрируют снижение уровней данного гормона у лиц старшего возраста, что более выражено у женщин. Низкие уровни мелатонина выявлены при различных патологиях, таких как нарушения сна, онкология, сердечно-сосудистые заболевания, репродуктивные нарушения, диабет и др. Интерес представляют данные о влиянии этнического фактора на продукцию гормона, уровень которого ниже у лиц азиатской расы. Проведёнными исследованиями по изучению хронотипов человека показано, что у «жаворонков» более высокое содержание мелатонина в 9.00 ч, что предполагает использование утреннего гормона в качестве биологического маркера для определения хронотипа. Представлены интересные данные о циркадных ритмах мелатонина при нарушениях сна с демонстрацией смещения пиков секреции на ранние утренние часы при наступлении возрастного гормонального дефицита, однако с увеличением возраста данные изменения не ассоциируются с наличием нарушений сна, что требует дальнейшего изучения проблемы. Исследования в данной области позволят выявить персонализированные подходы к разработке методов коррекции нарушений сна, значительно улучшая качество жизни пациентов.

Ключевые слова: циркадные ритмы, мелатонин, менопауза, нарушения сна

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF SLEEP DISORDERS IN MENOPAUSAL WOMEN: THE ROLE OF MELATONIN (LITERATURE REVIEW)

Semenova N.V.

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

The aim of this review is analyze the literature data on the role of the circadian system key element - melatonin in the regulation of the sleep-wake cycle in menopausal women. It is shown that the melatonin level defined in a variety of biological fluids (blood, saliva, urine) depends on age, sex, race, and chronotype. It is detected that morning melatonin can be used as a biological marker for determining human chronotype. Most studies indicate that melatonin decreases with age, and that in women this hormone level is lower than in men. For sleep disorders, lower values of melatonin are revealed, although the results of the studies are ambiguous. Also, the studies show the shift of hormone secretion peaks in the early morning hours. The dependence of circadian rhythm of melatonin secretion on the climacteric phase has been revealed. This determines different approaches to the therapy of sleep disorders. It is extremely important to study the role of melatonin as an adaptogen of the female reproductive system because climacteric syndrome is the realization of a violation of the adaptation of the woman's organism in conditions requiring increased activity of the adaptive system of the body and sleep disorders are common in menopausal women.

Key words: circadian rhythms, melatonin, menopause, sleep disorders

Большой массив физиологических и метаболических процессов в организме, таких как температура тела, цикл «сон – бодрствование», уровень глюкозы, выработка кортизола, кровяное давление, частота сердечных сокращений, окислительный стресс, управляются циркадной системой, состоящей из центральных часов, локализованных в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ) и ряде периферических осцилляторов, таких как печень, лёгкие, надпочечники, фибробластные клетки и другие ткани,

которые ежедневно синхронизируются с помощью нервных или гуморальных сигналов [17].

При нарушении работы биологических часов разобщаются связи либо между местными осцилляторами в разных тканях, либо между центральным осциллятором и остальным организмом, что лежит в основе дальнейшего сбоя нейроэндокринных ритмов и поведения [6]. В настоящее время показано, что какие-либо изменения в работе циркадной системы повышают риск развития таких патологических

состояний, как нарушения сна [46], аффективные расстройства [28], диабет [36], онкология [22], преэклампсия [16], ожирение [33], сердечно-сосудистые заболевания [39], репродуктивные нарушения [48].

Ключевым элементом циркадного механизма является вырабатываемый эпифизом гормон мелатонин [43]. Однако в литературе встречаются данные по исследованию мелатонина после пинеалэктомии у пациентов репродуктивного возраста, когда уровень гормона в вечернее время снижался, а цикл «сон – бодрствование» сохранялся [38]. В настоящее время установлено, что эпифиз не является единственным органом, способным синтезировать мелатонин. Клетки, продуцирующие данный гормон, обнаружены в сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте, костном мозге, дыхательных путях, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и т. д. [10]. Кроме того, доказан синтез мелатонина в тучных клетках, естественных клетках-киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах [14].

Ритм секреции мелатонина носит чётко выраженный циркадный характер. Известно, что у здоровых людей уровень мелатонина начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещённости и достигая максимума в середине ночи (02.00–03.00 ч), прогрессивно уменьшаясь кутру [11]. При этом эпифиз выступает в качестве универсального посредника световой информации, проходящей по нейронам СХЯ через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. Синтез мелатонина осуществляется из триптофана, который поступает в пинеалоциты из сосудистого русла и через 5-гидрокситриптофан превращается в серотонин. В течение тёмной фазы суток электрические сигналы, приходящие от СХЯ, вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, который в свою очередь активизирует в пинеалоцитах ферменты арилалкиламин-N-ацетилтрансферазу и гидроксиндол-О-метилтрансферазу, участвующие в превращении мелатонина из серотонина [2]. Содержание мелатонина в плазме крови человека ночью в 2–4 раза выше, чем днём; примерно 60–70 % мелатонина выводится с мочой и слюной ночью в период между 23.00 и 07.00 часами [7].

Во многих работах отмечено уменьшение ночного пика концентрации мелатонина с возрастом [25, 41, 49], свидетельствующее о снижении мелатонинообразующей функции эпифиза, что является следствием функциональных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма в процессе физиологического старения [4], однако есть единичные исследования, не подтверждающие эти представления [47]. При поиске гендерных различий содержания мелатонина у людей в возрасте от 60 лет и старше выявлен более низкий его уровень у женщин [30], хотя в репродуктивном возрасте отмечены противоположные результаты [13]. Возрастное снижение секреции мелатонина в женском организме сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о

прогрессивном угасании фертильной функции женщины [40]. Результаты исследования, проведённого Л.И. Мальцевой и соавт. (2011), показали снижение уровня мелатонина у подавляющего большинства женщин в менопаузе, степень которого зависела от тяжести климактерического синдрома. Однако исследователями установлено, что изменения секреции мелатонина в перименопаузальный период носят неоднозначный характер – у 13 % обследуемых женщин имел место высокий уровень мелатонина при повышенных концентрациях пролактина в крови [9]. Влияние пролактина на уровень мелатонина было подтверждено работами зарубежных исследователей [37]. E. Toffol et al. (2014) в своём исследовании о влиянии мелатонина на настроение, сон, вазомоторные симптомы и качество жизни у женщин в зависимости от фазы менопаузы показали, что женщины в постменопаузе имеют более низкие концентрации мелатонина в сыворотке в ночное время, чем женщины в перименопаузе. Продолжительность секреции мелатонина при этом короче в постменопаузе, тогда как время пика мелатонина не отличается [41]. Результаты другого исследования показали, что ночная секреция мелатонина у женщин в возрасте от 17 до 45 лет снижается постепенно и имеет резкий скачок в возрастной период от 46 до 50 лет. В постменопаузе обнаружено резкое возрастзависимое снижение ночной секреции мелатонина в течение 15 лет после наступления менопаузы [32]. E. Waleska-Karic et al. (2015) не только подтвердили снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче у женщин в постменопаузе, но и обнаружили отрицательную корреляцию между его экскрецией и индексом массы тела, что подтверждает влияние мелатонина на метаболизм [44].

Предполагается, что возрастная динамика мелатонина может носить адаптивный характер – по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желёз потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть [5].

Интересными представляются данные о расовых различиях содержания мелатонина. Исследований в этой области немного, и полученные результаты свидетельствуют о более низких уровнях гормона у представителей азиатской расы, по сравнению с европеоидами [20, 45], что может быть обусловлено как этническими особенностями, так и более тёмным пигментом глаз у азиат [20].

К настоящему времени получены данные, подтверждающие взаимосвязь между уровнем мелатонина и циклом «сон – бодрствование» [34]. Так, в ряде работ показано, что вечерняя сонливость и наступление сна обычно происходит через 2 часа после начала образования эндогенного мелатонина [11, 50]. По мнению ряда авторов, роль мелатонина состоит скорее в открытии так называемых «ворот сна», создании «предрасположенности ко сну», торможении механизмов бодрствования, чем в прямом воздействии на сомногенные структуры. Открытию «ворот сна» предшествует период повышенной активации человека – «запретный период» для сна,

резко сменяющийся «открытием ворот». Имеются некоторые свидетельства в пользу предположения о том, что эта «запретная временная зона» сна представляет собой пик ежедневного цикла бодрствования, поскольку сочетается с суточным пиком температуры тела. Начало ежевечернего увеличения секреции мелатонина у человека приходится обычно на середину «запретного периода», и по достижении определённой его концентрации в крови, соответствующей примерно половине максимального «ночного» уровня, происходит резкий подъём «давления сна», способствующий переходу от бодрствования ко сну [24]. Десинхронизация между секрецией мелатонина эпифизом и периодом сна у человека может возникнуть в результате действия следующих факторов: полная слепота, в случае которой обычно отмечается «свободно текущий» ритм секреции мелатонина с периодом, превышающим 24 часа; удаление или функциональное разрушение эпифиза, приводящее к прекращению продукции мелатонина; изменение светового режима при трансмеридианных перелётах или сменной работе, в результате чего сон нарушается и количественно, и качественно [5].

В литературе встречаются немногочисленные работы по сравнению уровня мелатонина в определённые часы между представителями разных хронотипов. Так, в исследовании M. Gibertini et al. (1999), где забор крови осуществляли каждый час с 00.00 до 07.00 ч, не было выявлено каких-либо различий по содержанию данного гормона [18]. A.L. Morera-Fumero et al. (2013) в своём исследовании по сравнению уровня мелатонина сыворотки крови в трёх временных точках (9.00, 12.00 и 00.00 ч) в зависимости от хронотипа показали достоверное увеличение уровня гормона почти в 2 раза у представителей хронотипа «сова» в 9.00 ч, в связи с чем исследователями было предложено рассматривать утренний мелатонин в качестве биологического маркера определения хронотипа человека [29]. О.П. Заводнов с соавт. (2012) выявили особенности мелатонинового обмена в зависимости от хронофизиологического типа женщин в пременопаузе. При этом у женщин с хронотипом «жаворонок» зарегистрированы наиболее высокие показатели мелатонина сульфата в суточной моче, по сравнению с таковым у «сов» [3]. В исследовании H.J. Burgess et al. (2008) было продемонстрировано, что чем раньше испытуемый начинает бодрствовать, тем раньше начинает секретироваться мелатонин [12]. При исследовании циркадного ритма мелатонина у пациентов с синдромом отсроченного наступления фазы сна – расстройством суточных ритмов, при котором наступление нормального паттерна сна отсрочено на 2 и более часа, по сравнению с большинством людей и характерно для хронотипа «сова», – показано смещение пика секреции гормона на 3–5 ч, по сравнению с контролем [27].

Проведёнными к настоящему времени исследованиями показано, что люди, страдающие инсомническими расстройствами, имеют более низкий уровень мелатонина [23, 26, 35, 46]. Более того, при инсомнии не только меняется уровень мелатонина, но и смещается пик секреции данного гормона, что было про-

демонстрировано в работе по изучению ассоциации мелатонина, менопаузальной депрессии и времени сна. Была показана задержка пика секреции гормона до утреннего времени у женщин с менопаузальной депрессией, что, по мнению исследователей, может быть вызвано более длительной продолжительностью сна в качестве компенсации инсомнии у этих женщин [35]. Аналогичные результаты были получены в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ – единственном учреждении в РФ, где проводятся подобные исследования. Здесь была апробирована методика оценки циркадного ритмики секреции мелатонина в слюнной жидкости 4 раза в сутки и показано смещение пика секреции мелатонина на ранние утренние часы у женщин с нарушениями сна в перименопаузе. В постменопаузе также отмечен утренний пик мелатонина вне зависимости от наличия инсомнических расстройств. Полученные результаты позволили рекомендовать терапию препаратами мелатонина в вечерние часы и светотерапию в ранние утренние часы женщинам в период перименопаузы с целью нормализации и сдвига хронобиологических ритмов секреции мелатонина [23].

Несомненное влияние гормона на цикл «сон – бодрствование» подтверждается и проведёнными в настоящее время клиническими испытаниями, демонстрирующими эффективность применения экзогенного мелатонина в лечении инсомнических расстройств в разных когортах больных [11, 19, 21]. Экзогенный мелатонин действует аналогично эндогенному, воздействуя на MT1- и MT2-рецепторы, расположенные в СХЯ, гипоталамусе, гиппокампе, коре больших полушарий, мозжечке, сетчатке глаза и других тканях. Взаимодействие мелатонина с данным типом рецепторов приводит к активации различных сигнальных систем клетки и синтезу вторичных посредников – цАМФ, изменению концентрации ионов кальция. Связываясь с цитозольным кальмодулином, гормон может непосредственно влиять на кальциевые сигналы путём взаимодействия с ферментами, такими как аденилатциклаза и фосфодиэстераза, а также со структурными белками [1]. Экспериментальными исследованиями показано, что нокаутирование MT1-рецептора у мышей увеличивает длительность медленного сна (NREM), в то время как нокаутирование MT2-рецептора его сокращает, таким образом в процессе сна рецепторами выполняются противоположные роли [15, 31].

Учитывая многообразные биологические функции мелатонина (биоритмологическая, иммуномодулирующая, антиоксидантная, антистрессорная, терморегуляция, индукция сна, регуляция полового развития) [42], нарушение его продукции, как количественно, так и её ритма, является пусковым механизмом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, а затем к возникновению органической патологии [2]. Рассматривая климактерический синдром как реализацию дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма, изучение роли мелатонина как адаптогена женской репродуктивной системы в настоящее время представляется чрезвычайно

важным. Более того, с учётом высокой распространённости инсомнии среди женщин климактерического периода (до 60 %), последствий, к которым приводят данные расстройства (психические нарушения, алкоголизм, лекарственная зависимость, снижение производительности труда, риск дорожно-транспортных происшествий), а также взаимосвязи данной патологии с ожирением, нарушениями углеводного обмена, сердечно-сосудистыми заболеваниями и т. д. [8] результаты исследований одного из основных регуляторов цикла «сон – бодрствование» позволят выявить персонализированные подходы к разработке методов коррекции нарушений сна, что значительно улучшит качество жизни таких пациентов. Принимая во внимание неоднозначность представленных в литературе результатов по данному вопросу, а также зависимость уровня мелатонина от таких факторов, как половая и этническая принадлежность, перспективными представляются исследования в области генетических аспектов циркадной системы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Анисимов В.Н. Эпифиз и продукция мелатонина // В кн.: Мелатонин в норме и патологии; под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – С. 7–19.

Anisimov VN. (2004). Pineal gland and melatonin production [Epifiz i produktsiya melatonina]. *Melatonin v norme i patologii*. Moskva, 7-19.

2. Анисимов С.В., Арушанян Э.Б., Вейн А.М., Вознесенская Л.А., Забежинский М.А., Кветная Т.В., Кветной И.М., Ковальзон В.М., Лакшин А.А., Лаптева О.Н., Миддендорф Р., Мюллер Д., Олсезе Дж., Ораевский В.Н., Попович И.Г., Райхлин Н.Т., Расулов М.И., Хеллнер Н., Шлабритц-Луцевич Н.Е. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – 308 с.

Anisimov SV, Arushanyan EB, Vein AM, Voznesenskaya LA, Zabezinsky MA, Kvetnaya TV, Kvetnoy IM, Kovalzon VM, Lakshin AA, Lapteva ON, Middendorf R, Muller D, Olseze J, Oraevsky VN, Popovich IG, Raikhlin NT, Rasulov MI, Hellner N, Shlabrits-Lutsevich NE. (2004) Melatonin in norm and pathology [*Melatonin v norme i patologii*]. Moskva, 308 p.

3. Заводнов О.П., Закружная М.А., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В. Особенности мелатонинового обмена у женщин с различной хронофизиологической и стереофункциональной организацией репродуктивной системы и световая депривация в профилактике климактерического синдрома [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-5487> (дата обращения 08.11.2012).

Zavodnov OP, Zakruzhnaya MA, Botasheva TL, Avrutskaya VV. (2012). Peculiarities of melatonin metabolism in women with different chronophysiological and stereofunctional organization of the reproductive system and light deprivation in the prevention of climac-

teric syndrome [Osobennosti melatoninovogo obmena u zhenshchin s razlichnoy khronofiziologicheskoy i stereofunktional'noy organizatsiyey reproduktivnoy sistemy i svetovaya deprivatsiya v profilaktike klimaktericheskogo sindroma]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: elektronnyy nauchnyy zhurnal*, (2). Available at: <http://www.science-education.ru/102-5487> (date of access 08.11.2012).

4. Иванов С.В. Менопауза – ключевой аспект старения: роль эпифиза // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 4. – С. 19–24.

Ivanov SV. (2007). Menopause – a key aspect of aging: the role of the pineal gland [Menopauza – klyuchevoy aspekt stareniya: rol' epifiza]. *Uspekhi gerontologii*, 20 (4), 19-24.

5. Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин и сон В кн.: Мелатонин в норме и патологии; под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – С. 182–197.

Kovalzon VM, Vein AM. (2004). Melatonin and sleep [Melatonin i son]. *Melatonin v norme i patologii*. Moskva, 182-197.

6. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл бодрствование – сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток // Здоровье и образование в XXI в. – 2013. – Т. 15, № 1-4. – С. 151–162.

Kovalzon VM, Dorokhov VB. (2013). The sleep-wake cycle and human biorhythms under various modes of alternation of light and dark periods of the day [Tsikl boдрstvovanie – son i bioritmy cheloveka pri razlichnykh rezhimakh cheredovaniya svetlogo i temnogo perioda sutok] *Zdorov'e i obrazovanie v XXI v.*, 15 (1-4), 151-162.

7. Левин Я.И. Современная сомнология и инсомния // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 2. – С. 34–41.

Levin YI. (2007). Modern somnology and insomnia [Sovremennaya somnologiya i insomniya]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*, (2), 34-41.

8. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2, Ч. 2. – С. 173–177.

Madaeva IM, Kolesnikova LI, Solodova EI, Semenova NV. (2012). Climacteric syndrome and sleep disorders [Klimaktericheskiy sindrom i narusheniya sna]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2-2), 173-177.

9. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 234–237.

Maltseva LI, Gafarova EA. (2007). The role of melatonin in the development of menopausal syndrome in women and the possibility of using melatonin in the treatment of symptoms of pathological menopause [Rol' melatonina v razvitiy klimaktericheskogo sindroma u zhenshchin i vozmozhnosti primeneniya melatonina v lechenii simptomov patologicheskogo klimaksa]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, (4), 234-237.

10. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Cor-

ral S, Tan DX, Reiter RJ. (2014). Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*, 71 (16), 2997-3025.

11. Bartlett DJ, Biggs SN, Armstrong SM. (2013). Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. *Med J Aust*, 199, 16–20.

12. Burgess HJ, Fogg LF. (2008). Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion. *PLoS One*, 3, e3055.

13. Cain SW, Dennison CF, Zeitzer JM, Guzik AM, Khalsa SB, Santhi N, Schoen MW, Czeisler CA, Duffy JF. (2010) Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans. *J Biol Rhythms*, 25, 288-296.

14. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. (2005) A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, 27 (2), 189-200.

15. Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G. (2013) Sleep-wake characterization of double MT(1)/MT(2) receptor knockout mice and comparison with MT(1) and MT(2) receptor knockout mice. *Behav Brain Res*, 243, 231-238.

16. Ditisheim AJ, Dibner C, Philippe J, Pechère-Bertschi A. (2013). Biological rhythms and preeclampsia. *Front Endocrinol*, 4, 47. doi: 10.3389/fendo.2013.00047.

17. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. (2013). Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*, 93 (1), 107-135.

18. Gibertini M, Graham C, Cook MR. (1999). Self-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm. *Biol Psychol*, 50, 19-33.

19. Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, Carter MD, Goodpaster RL, Wang L, Shi Y, Burgess HJ, Hachey DL, Malow BA. (2014). Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord*, 44, 2525-2535.

20. Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T. (2007). Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292 (6), 2352-2356.

21. Holvoet E, Gabriels L. (2013). Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? *Tijdschr Psychiatr*, 55, 349-357.

22. Huisman SA, Oklejewicz M, Ahmadi AR, Tamani F, Ijzermans JN, van der Horst GT, de Bruin RW. (2015). Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney. *Int J Cancer*, 136 (5), 1027-1032.

23. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Surturina LV, Berdina ON, Sholohov LF, Solodova EI. (2013) Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull Exp Bio Med*, 156 (1), 104-106.

24. Lavie P. (1997). Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep property. *J Biol Rhythms*, 12, 657-665.

25. Magri F, Sarra S, Cinchetti W. (2004). Qualitative and quantitative change of melatonin levels in physiological aging and in centenarians. *J Pineal Res*, 36 (4), 256-261.

26. Meliska CJ, Martinez LF, Lopez AM, Sorenson DL, Nowakowski S, Parry BL. (2011). Relationship of morningness – eveningness questionnaire score to melatonin and sleep timing, body mass index and atypical depressive symptoms in peri- and post-menopausal women. *Psychiatry Res*, 188 (1), 88-95.

27. Micic G, Lovato N, Gradisar M, Burgess HJ, Ferguson SA, Kennaway DJ, Lack L. (2015). Nocturnal melatonin profiles in patients with delayed sleep-wake phase disorder and control sleepers. *J Biol Rhythms*, 30 (5), 437-448.

28. Mondin TC, Cardoso TA, Souza LD, Jansen K, da Silva Magalhaes PV, Kapczinski F, da Silva RA. (2017). Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study. *J Psychiatr Res*, 84, 98-104.

29. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P, Henry-Benitez M, Diaz-Mesa E, Yelmo-Cruz S, Gracia-Marco R. (2013). Chronotype as modulator of morning serum melatonin levels. *Actas Esp Psiquiatr*, 41 (3), 149-153.

30. Obayashi K, Saeki K, Tone N, Iwamoto J, Miyata K, Ikada Y, Kurumatani N. (2015) Lower melatonin secretion in older females: gender differences independent of light exposure profiles. *J Epidemiol*, 25 (1), 38-43.

31. Ochoa-Sanchez R, Comai S, Lacoste B, Bambico FR, Dominguez-Lopez S, Spadoni G, Rivara S, Bedini A, Angeloni D, Fraschini F, Mor M, Tarzia G, Descarries L, Gobbi G. (2011). Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand. *J Neurosci*, 31 (50), 18439-18452.

32. Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. (2000). Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res*, 28 (2), 111-118.

33. Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ. (2017). White adipose tissue and circadian rhythm dysfunctions in obesity: pathogenesis and available therapies. *Neuroendocrinology*, 104 (4), 347-363.

34. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Carinali DP. (2007). Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS Drugs*, 21 (12), 995-1018.

35. Parry BL, Meliska CJ, Sorenson DL, López AM, Martínez LF, Nowakowski S, Hauger RL, Elliott JA. (2008). Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: Role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (1), 54-60.

36. Qian J, Scheer FA. (2016). Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab*, 27 (5), 282-293.

37. Rohr UD, Herold J. (2002). Melatonin deficiencies in women. *Maturitas*, 15 (1), 85-104.

38. Slawik H, Stoffel M, Riedl L, Veselý Z, Behr M, Lehmborg J, Pohl C, Meyer B, Wiegand M, Krieg SM. (2016). Prospective study on salivary evening melatonin and sleep before and after pinealectomy in humans. *J Biol Rhythms*, 31 (1), 82-93.

39. Takeda N, Maemura K. (2015) The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases. *Cell Mol Life Sci*, 72 (17), 3225-3234.

40. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Aasada H, Yamagata Y, Sugino N. (2014). Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 (1), 1-11.

41. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, Polo-Kantola P. (2014). Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with

mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause*, 21 (5), 493-500.

42. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougrou C. (2017). Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*, 15 (3), 434-443.

43. Von Gall C, Weaver DR, Moek J, Jilg A, Stehle JH, Korf HW. (2005). Melatonin plays a crucial role in the regulation of rhythmic clock gene expression in the mouse *pars tuberalis*. *Ann N Y Acad Sci*, 1040, 508-511.

44. Waleca-Kapic E, Chojnacki J, Stepień A, Wachowska-Kelly P, Klupinska G, Chojnacki C. (2015). Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *Int J Mol Sci*, 16 (1), 1030-1042.

45. Wetterberg L, Halberg F, Halberg E, Haus E, Kawasaki T, Ueno M, Uezono K, Cornelissen G, Mat-suoka M, Omae T. (1986). Circadian characteristics of urinary melatonin from clinically healthy young women

at different civilization disease risks. *Acta Med Scand*, 220 (1), 71-81.

46. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, Feng Y, Liu W, Yu F. (2017). A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res*, 39-6, 559-565.

47. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF. (1999). Decreases concentration melatonin in plasma of the blood since age? *Am J Med*, 107, 432-436.

48. Zhang WX, Chen SY, Liu C. (2016). Regulation of reproduction by the circadian rhythms. *Acta Physiol Sinica*, 68 (6), 799-808.

49. Zhao ZY, Xie Y, Fu YR, Bogdan A, Touitou Y. (2002). Aging and circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age. *Chronobiol Intern*, 19 (6), 1171-1182.

50. Zhdanova IV, Tucci V. (2003). Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *Curr Treat Options Neurol*, 5 (3), 225-229.

Сведения об авторах

Information about the authors

Семёнова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс (3952) 20-76-36, (3952) 20-73-67; e-mail: natkor_84@mail.ru)

Semenova Natalya Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel./fax (3952) 20-76-36, (3952) 20-73-67; e-mail: natkor_84@mail.ru)