

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бабак С. Л., Голубев Л. А.** Хроническая инсомния и обструктивное апноэ сна: современная дилемма в клинической практике терапевта. Рос. мед. журн. 2010; 18 (5): 219—223.
2. **Литвин А. Ю., Чазова И. Е.** Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизм возникновения, клинические проявления, связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принципы лечения. Кардиол. вестн. 2009; 2: 89—103.
3. **Аронов Д. М., Лупанов В. П.** Нагрузочные пробы в кардиологии. М.; 2006.
4. **Vivikanathan D. P., Blackstone E. H., Pothier C. E., Lauer M. S.** Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 831—838.
5. **Тихоненко В. М., Апарина И. В.** Возможности холтеровского мониторинга в оценке связи нарушений ритма и проводимости сердца с эпизодами апноэ. Вестн. аритмол. 2009; 55: 49—55.
6. **Manser R. M., Rochford P., Pierse R. J.** et al. Impact for defining apnoe hypopneas in the Apnea-Hypopnea Index. Chest 2001; 120: 909—914.
7. **Tiukinhoy S., Beohar N., Hsie M.** Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. J. Cardiopulm. Rehabil. 2003; 23: 84—87.
8. **Hao S. C., Choi A., Kligfield P.** Heart rate recovery response to symptom limited treadmill test after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. Am. J. Cardiol. 2002; 90: 763—765.
9. **Chaitman B. R.** Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long-term mortality regardless of coronary disease extent: the question is why? J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 839—841.
10. **Curtis B. M., O'Keefe J. H.** Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. Mayo Clin. Proc. 2002; 77: 45—54.

Поступила 15.07.10

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616-008.9-06:616.11-07:616.633:577.175.32

МЕЛАТОНИН КАК МАРКЕР ВЫРАЖЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*Т. Н. Гриненко*¹, *М. Ф. Баллюзек*¹, *Т. В. Кветная*²

¹Санкт-Петербургская клиническая больница РАН; ²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии ЦЗО РАМН

Известно, что патологические показатели вариабельности сердечного ритма, нарушение функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание их с метаболическими нарушениями в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. У больных с метаболическим синдромом выявлена взаимосвязь гиперсекреции мелатонина с показателями гиперактивности симпатического отдела нервной системы, а также с прогностически неблагоприятными вариантами ремоделирования сердца и сосудов (дисфункция эндотелия, концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка). Описанные нами корреляции имели возрастные особенности.

Ключевые слова: мелатонин, метаболический синдром, сердечно-сосудистое ремоделирование

MELATONIN AS A MARKER OF INTENSITY OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEART AND VESSELS OF THE PATIENTS PRESENTING WITH METABOLIC SYNDROME

T.N. Grinenko, M.F. Ballyuzek, T.V. Kvetnaya

Sankt Peterburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Science; Sankt Peterburg Institute of Bioregulation and Gerontology, North-Western Division of the Russian Academy of Medical Sciences

It is known that pathological characteristics of cardiac rhythm variability, endothelial dysfunction, and left ventricular hypertrophy may be used as independent predictors of cardiovascular complications; their combination with metabolic disorders increases severalfold the risk of cardiovascular catastrophes. The patients presenting with metabolic syndrome are characterized by the interrelation between melatonin hypersecretion, parameters of hyperactivity of the sympathetic component of the nervous system, and prognostically unfavourable variants of cardiac and vascular remodeling (including endothelial dysfunction, concentric remodeling and concentric myocardial ventricular hypertrophy). These correlations have age-specific peculiarities.

Key words: melatonin, metabolic syndrome, cardiovascular remodeling

Известно, что жизнедеятельность любого организма обеспечивается четко скоординированной системой регуляции биологических ритмов физиологических процессов [1, 2]. Основным регулятором эндогенных ритмов является гормон шишковидной (пинеальной) железы (эпифиза) и некоторых экстрапинеальных тканей мелатонин (МТ).

Секреция МТ в шишковидной железе подчинена циркадианному ритму, который зависит, во-первых, от освещенности и активности симпатического отдела

вегетативной нервной системы (ВНС) на уровне норадренергических нейронов верхних шейных ганглиев и β-адренорецепторов пинеалоцитов [3, 4]. Ритм секреции МТ в свою очередь определяет ритмичность выработки гормонов определенных гипоталамо-гипофизарных структур [2, 5]. В последние годы получены данные о широкой распространенности экстрапинеальных МТ-продуцирующих клеток. Активный синтез гормона выявлен в апудоцитах желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путей, желчного пузыря, коркового слоя

почек, яичников, эндометрия и в некоторых других тканях, а также в незэндокринных иммунокомпетентных клетках, среди которых тучные клетки, естественные киллеры, эозинофилы, тромбоциты, эндотелиоциты [6].

В исследованиях показано участие МТ в биоритмологической регуляции функций эндокринной, иммунной систем организма [7, 8], имеются данные о выраженных антиоксидантных, стресспротективных свойствах гормона [1, 9]. Обнаружено влияние нарушения уровня и ритма секреции гормона на формирование ряда заболеваний, в том числе ассоциированных с возрастом [10, 11].

В отношении сердечно-сосудистой системы в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано выраженное вазодилатирующее действие МТ за счет его прямого влияния на гладкомышечные клетки сосудов, а также опосредованного МТ уменьшения симпатического вазоконстрикторного контроля [12]. Отмечено также нормализующее действие МТ на проницаемость сосудистой стенки, повышение ее резистентности к повреждающим факторам и улучшение параметров микроциркуляции [13, 14]. Под влиянием курсового перорального приема МТ отмечена стабилизация показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов, которая выражалась в сдвиге симпатовагального баланса ВНС в сторону ее парасимпатического отдела при контроле показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов старшей возрастной группы [15].

В то же время в литературе имеются данные о самостоятельном патологическом влиянии гипермелатонинемии на органы и ткани, в частности об индукции реакций оксидативного стресса и уменьшении активности глутатиона под действием высоких концентраций МТ в крови [16].

Получены также доказательства наличия у МТ прямо противоположных — вазоконстрикторных свойств [5]. Установлено, что низкие концентрации МТ провоцируют сокращение сосудистой стенки, а высокие — ее расслабление. Этот факт объясняется наличием в сосудистой стенке двух функционально различных видов рецепторов.

С помощью меченого агониста йодмелатонина и ауторадиографии установлено, что низкие, наномолекулярные концентрации МТ запускают МТ1-рецепторы, ответственные за сужение сосудов, а более высокий уровень МТ в крови включает вазодилатирующие МТ2-рецепторы [17]. Соотношение МТ1- и МТ2-рецепторов в различных тканях неодинаково. Установлено, например, что коронарные артерии человека экспрессируют преимущественно МТ1-рецепторы.

Исследованию метаболического синдрома (МС) как возрастной патологии, представляющей собой совокупность факторов риска поражения органов-мишеней и развития атеросклеротических осложнений, в последние годы посвящено множество научных работ. Доказана роль дисфункции гипоталамуса, нарушения нейрогуморальной регуляции, гиперсимпатикотонии, а также патологии эндотелия в формировании полиметаболических нарушений [18, 19]. Большое значение имеет дисбаланс суточных ритмов метаболических процессов при МС: в частности, известно, что активация симпатического отдела ВНС под действием гиперинсулинемии приводит к нарушению суточного профиля артериального давления и развитию ночной артериальной гипертензии [20, 21].

Известно, что измененные показатели ВСР и наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание их с метаболическими нарушениями в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф [22, 23]. Вместе с тем многие вопросы этиопатогенеза МС и развития его осложнений до настоящего времени остаются открытыми. Этим объясняется необходимость углубленного изучения механизмов формирования кардиометаболического континуума и поиска новых маркеров, которые могли бы расширить диагностические возможности для указанной патологии.

Целью работы явилось изучение секреции МТ в зависимости от показателей ВСР и особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка и периферических сосудов у пациентов с МС разного возраста.

Материал и методы

Исследование проводили в осенне-зимний период на базе Санкт-Петербургской клинической больницы РАН. Обследованы 107 больных с МС и 86 пациентов контрольной группы, которую составили лица без указаний в анамнезе на какую-либо значимую патологию внутренних органов. Все участники исследования принадлежали к трем возрастным категориям: до 60 лет, от 60 до 74 лет, 75 лет и старше.

Диагноз МС устанавливали на основании критериев Национальной образовательной программы США по лечению атеросклероза у взрослых (NCEP АТР III) и IDF в зависимости от времени включения пациентов. У всех пациентов проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. ВСР исследовали методом дифференциальной сфигмографии с помощью пьезоэлектрического датчика и пакета программ WinPuls-NB (Санкт-Петербург, ИЭФБ им. И. М. Сеченова). Расчет циркадианного индекса проводили с помощью холтеровского мониторирования («Кардиотехника-04», Инкарт, Санкт-Петербург). Дуплексное сканирование плечевой артерии и эхокардиографию выполняли на ультразвуковом аппарате Vingmed CFM-750 фирмы Sonotron (Германия). Степень эндотелиальной дисфункции оценивали в пробе с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer и соавт. (1992). На основании показателей массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) диагностировали ГЛЖ и оценивали геометрическую модель левого желудочка.

Согласно данным литературы, определение основного метаболита МТ 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в утренних пробах мочи адекватно отражает ночной синтез МТ [4]. Мочу собирали в отдельную емкость у каждого пациента в течение ночи в интервале между 23 и 7 ч. Экскрецию 6-COMT исследовали радиоиммунологическим методом с использованием специфических антител к 6-COMT с применением наборов фирмы «Stockgrand Ltd» (Guilford, Surrey, Великобритания) в лаборатории Тюбингенского университета (Германия). Полученные данные анализировали с помощью компьютерных программ Statistika 5.0, StatGraphics Plus for Windows v. 5.0 и ANOVA. Многофакторный анализ данных выполнен с помощью современной информационной системы Data Mining и ее варианта Deep Data Diver™ (ИИиА РАН, Санкт-Петербург, автор — д-р техн. наук В. А. Дюк).

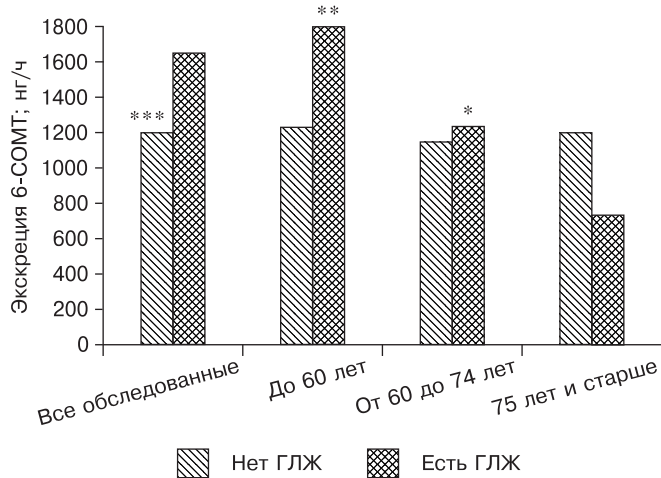


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем экскреции 6-COMET и наличием ГЛЖ в общей группе обследованных с МС.

Достоверность различий показателей экскреции 6-COMET внутри возрастной группы в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных обнаружено достоверное повышение уровня ночной продукции МТ у пациентов с МС по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,01$).

На фоне снижения циркадианного индекса с возрастом ($p < 0,02$) в общей группе обследованных ($n = 86$) выявлена статистически значимая положительная корреляция между выраженным повышением уровня МТ и низкими показателями циркадианного индекса ($p < 0,02$). Отмеченная закономерность с учетом возрастного фактора была показана для пациентов моложе 60 лет ($p < 0,04$) и старше 75 лет ($p < 0,03$). У пожилых больных со значительным повышением уровня МТ отмечено наличие измененных показателей циркадианного индекса: низких (менее 1,22) и высоких (более 1,45) при отсутствии его нормальных значений ($p < 0,02$).

Анализ показателей ВСР показал положительную взаимосвязь между относительным увеличением суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения (SDNN) и гиперэкскрецией 6-COMET с мочой в общей группе обследованных ($p < 0,05$). Среди спектральных показателей ВСР достоверная корреляция была выявлена между повышением экскреции 6-COMET и увеличением индекса централизации — IC ($p < 0,03$), отражающего степень симпатико-адреналовой гиперактивации. Наибольшее количество статистически значимых закономерностей между показателями ВСР и уровнем секреции МТ выявлено у пациентов старческого возраста, у которых подтверждена достоверная корреляция между увеличением SDDN и высоким уровнем МТ ($p < 0,003$). В указанной возрастной группе определена положительная взаимосвязь между увеличением продукции МТ и общей мощности спектра нейрогуморальной модуляции, а также показателями преобладания активности симпатического отдела ВНС: LF ($p < 0,05$), LFn ($p < 0,02$), отношением LF/HF (SVI; $p < 0,02$). Корреляция повышенной экскреции 6-COMET с такими параметрами гиперактивности симпатического отдела ВНС, как VLF и IC, была также позитивной, но для VLF имела погра-

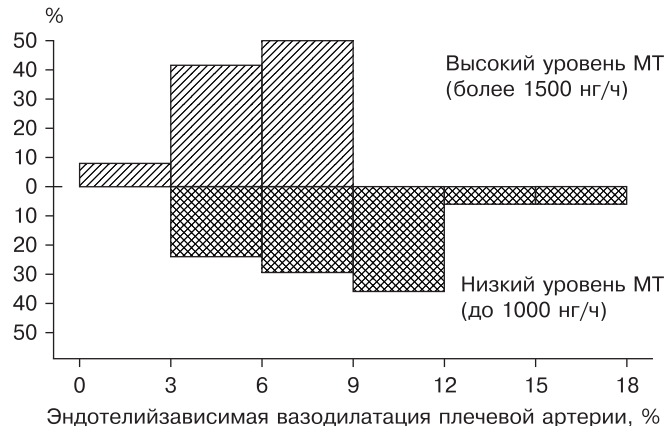


Рис. 2. Коррекция между уровнем экскреции 6-COMET и степенью эндотелиальной дисфункции у всех обследованных с МС.

ничные значения статистической значимости ($p = 0,07$ и $p < 0,02$ соответственно). У пациентов старческого возраста выявлена достоверная корреляция между высоким уровнем МТ и относительным снижением показателя активности парасимпатического отдела ВНС HFn ($p < 0,02$). Взаимосвязь преобладания гуморально-метаболических влияний (VLF) и повышенной экскреции 6-COMET была статистически значимой у лиц пожилого возраста ($p < 0,05$). У пациентов моложе 60 лет также выявлена тенденция к повышению секреции МТ на фоне центральной и периферической гиперсимпатикотонии ($p = 0,09$).

В нашем исследовании ММЛЖ и ИММЛЖ достоверно увеличивались с возрастом: ММЛЖ у пациентов до 60 лет составляла $253,3 \pm 10,4$ г, 75 лет и старше — $298,9 \pm 13,9$ г ($p < 0,05$), ИММЛЖ — соответственно $122,9 \pm 3,9$ и $152,4 \pm 4,6$ г/м² ($p < 0,0001$). У мужчин с МС моложе 60 лет ММЛЖ была выше, чем у женщин этой же возрастной категории ($p < 0,005$). У пожилых мужчин по сравнению с женщинами также обнаружено статистически значимое увеличение ММЛЖ ($314,1 \pm 11,4$ г у мужчин и $245,3 \pm 7,9$ г у женщин; $p < 0,001$) и ИММЛЖ ($144,6 \pm 5,8$ и $129,0 \pm 3,5$ г/м²; $p < 0,03$). В большинстве случаев более высокие значения ИММЛЖ соответствовали повышенному уровню экскреции 6-COMET ($p < 0,05$). Наличие ГЛЖ у всех обследованных пациентов достоверно коррелировало с умеренным и значительным повышением уровня экскреции 6-COMET ($p < 0,001$). При этом указанная закономерность была аналогичной у пациентов среднего ($p < 0,01$) и пожилого ($p < 0,05$) возраста (рис. 1).

При оценке взаимосвязи уровня экскреции 6-COMET и относительной толщины стенки левого желудочка, отражающей тип ГЛЖ, получена положительная корреляция между высокими значениями уровня МТ и более низкими показателями относительной толщины стенки левого желудочка ($p < 0,0005$). Статистически значимой указанная взаимосвязь была в возрастной группе до 60 лет ($p < 0,01$). Сравнительный анализ уровня МТ и отдельных вариантов ремоделирования левого желудочка, наличие которых определялось по показателю относительной толщины левого желудочка с учетом ИММЛЖ, показал преобладание эксцентрического типа ГЛЖ у пациентов с высоким уровнем МТ ($1536,4 \pm 74,2$ нг/ч; $p < 0,001$) у всех обследованных больных

и в возрастной группе до 60 лет ($1711,7 \pm 108,6$ нг/ч; $p < 0,002$) по сравнению с другими вариантами ГЛЖ в тех же возрастных группах ($1208,3 \pm 50,8$ и $1318,5 \pm 54,7$ нг/ч соответственно).

Напротив, у лиц пожилого возраста высокий уровень МТ имел достоверную корреляцию с наличием прогностически менее благоприятных вариантов ГЛЖ: концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда ($p < 0,05$).

Нарушение функции эндотелия, проявлением которого являются уменьшение диаметра плечевой артерии и ее вазоконстрикция при проведении пробы с реактивной гиперемией, достоверно коррелировало с высокими показателями экскреции 6-СОМТ при исследовании параметров в группах с разным уровнем МТ ($p < 0,01$; рис. 2).

У пациентов среднего возраста взаимосвязь между высоким уровнем МТ и патологической вазодилатацией была также выражена ($p < 0,01$). Показатели тонуса артерий и жесткости стенок артерий не имели достоверных корреляций с уровнем экскреции 6-СОМТ ($p = 0,19$ и $p = 0,29$ соответственно).

По данным литературы, в молодом возрасте в основе избыточной симпатикотонии лежат центральные эрготропные механизмы, показателями которых являются низкочастотные компоненты кардиоритмограммы (LF и LFn) [24]. У пациентов старших возрастных групп симпатико-адреналовая гиперактивация осуществляется за счет преобладания гуморально-метаболических влияний, что приводит к доминированию VLF-колебаний в структуре ВРС после 60 лет [25, 26]. Принимая во внимание значительную роль гиперсимпатикотонии в патогенезе МС, а также участие симпатико-адреналовой системы в регуляции секреции МТ, можно предположить, что одним из основных факторов, способствующих повышению уровня МТ при МС, как раз и является высокая активность симпатического отдела ВНС.

Полученные в исследовании данные могут свидетельствовать о повышении ночной экскреции 6-СОМТ на фоне преобладания активности симпатического отдела ВНС преимущественно у пациентов младшей возрастной группы и гуморально-метаболических (периферических) механизмов симпатической гиперактивации у пациентов с МС старшего возраста. Наиболее выраженной указанная закономерность оказалась у пациентов старческого возраста, что может являться следствием сочетания патологической и физиологической гиперактивности симпатического отдела ВНС, характерной для пациентов этой возрастной категории [27]. В литературе имеются сведения о нормализации симпатовагального баланса ВНС за счет восстановления суточного ритма активности блуждающего нерва на фоне исходной патологической гиперсимпатикотонии у пациентов пожилого возраста под влиянием курсового приема МТ [13, 14]. Принимая во внимание этот факт, а также известную роль МТ в регуляции суточных ритмов кардиогемодинамических параметров [3, 12], можно предположить компенсаторный механизм гиперсекреции эндогенного МТ, аналогичный его экзогенному введению, в ответ на патологическое увеличение активности симпатического отдела ВНС у пациентов с МС.

В аспекте вопроса о патогенетических механизмах повышения уровня секреции МТ на фоне ГЛЖ интересными могут быть данные литературы о взаимосвязи измененной геометрии левого желудочка и показателей

ВСП [26, 28, 29]. Согласно данным В. П. Носова и соавт. (2004), у пожилых людей ГЛЖ сопровождается уменьшением количества и чувствительности β -адренорецепторов миокарда при сохраненной функции α - и холинэргических рецепторов, что влечет за собой нарушение вегетативной регуляции синусового ритма сердца. В частности, авторы показали, что развитие ремоделирования левого желудочка на фоне артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста сопровождается снижением общей ВСП с уменьшением вклада сегментарного звена парасимпатического отдела ВНС и развитием относительной симпатикотонии за счет надсегментарных и гуморально-метаболических влияний. Учитывая выявленные нами корреляции между показателями ВСП и уровнем МТ, нельзя исключить, что одним из факторов, способствующих повышенной продукции МТ на фоне ГЛЖ, является гиперсимпатикотония. ГЛЖ является одним из неоспоримых предикторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов всех возрастных категорий [23, 29]. Наибольшая выраженность структурной перестройки левого желудочка при МС характерна для мужчин пожилого возраста [23, 28]. Выявленная взаимосвязь между высоким уровнем МТ и прогностически неблагоприятными формами ГЛЖ у пожилых больных с МС подтверждает значимость исследования уровня экскреции 6-СОМТ для определения характера течения и прогноза этого заболевания у больных старшей возрастной категории.

Известно, что основным механизмом ухудшения сосудодвигательной функции эндотелия при синдроме инсулинорезистентности является активация реакций внутрисосудистого оксидативного стресса [18, 21]. Это сопровождается гиперпродукцией вазоконстрикторов и усугублением на этом фоне процессов периферического артериального ремоделирования [27, 30]. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях показано что МТ является мощным поглотителем свободных радикалов и, таким образом, защищает клетки организма от перекисления [1, 31]. Выраженные антиоксидантные и вазодилатирующие [3, 9, 13] свойства МТ позволяют думать о компенсаторном его повышении на фоне увеличения активности реакций свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции при МС.

Присутствие МТ-рецепторов в мышечном слое и эндотелии сосудов, с одной стороны, а также способность эндотелиальных клеток самостоятельно продуцировать экстрапинеальный МТ [1, 6] — с другой, позволяют предположить, что в условиях гиперпродукции МТ при МС сосудистый эндотелий является одновременно и «мишенью» для проявления описанных выше эффектов МТ, и мощным эндокринным органом, который с учетом его большой площади может значительно увеличивать концентрацию МТ в крови за счет его внеэпифизарной фракции.

В то же время представляются интересными данные литературы о самостоятельном вазоконстрикторном, гипертензивном и прооксидантном действии малых концентраций МТ, опосредованном влиянием на МТ1-рецепторы [16, 17]. Возможно, как раз этот патологический «умеренно высокий» уровень эндогенного МТ в крови и достигается при МС.

Выводы

1. Показатели регуляции вегетативной нервной системы, характеризующие симпатико-адреналовую гиперактивацию при метаболическом синдроме, имеют статисти-

чески достоверную взаимосвязь с повышением уровня экскреции 6-СОМТ. При этом у пациентов моложе 60 лет и больных старческого возраста преобладает центральный тип гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы; для пожилых больных более характерна гуморально-метаболическая симпатоактивация, выраженность которой положительно коррелирует со степенью повышения уровня мелатонина.

2. Определенные варианты структурно-функционального состояния сердца и сосудов при МС имеют достоверную корреляцию с уровнем секреции мелатонина и возрастом. У больных пожилого и старческого возраста наиболее высокие показатели экскреции 6-СОМТ отмечены при наличии неблагоприятных форм ремоде-

лирования сердца, характерных для метаболического синдрома: концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования.

3. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования МТ как маркера степени тяжести вегетативного дисбаланса, структурно-функциональных изменений сердца и сосудов на фоне метаболических нарушений у больных разного возраста.

4. Дальнейшее изучение механизмов гиперсекреции эндогенного мелатонина при различных проявлениях МС представляется интересным с научной точки зрения, а также может быть полезным для клинической практики с целью профилактики и лечения этой распространенной в современном обществе патологии.

Сведения об авторах:

Баллюзек Марина Феликсовна — д-р мед. наук, проф., зам. гл. врача по лечебной работе; e-mail: Marina.Ballyzek@mail.ru

Гриненко Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, кардиолог.

Кветная Татьяна Викторовна — д-р биол. наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 812—819.
2. Сторожаков Г. И., Стародубова А. В., Кисляк О. А. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин. *Сердце* 2003; 2: 137—138.
3. Pickering T. G. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: S249—S254.
4. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415—1428.
5. Котовская Ю. В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. *Сердце* 2005; 5: 236—242.
6. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. *Клин. мед.* 2005; 83 (8): 8—12.
7. Reiter R. J., Tan D. X., Pappolla M. A. Melatonin relieves the neural oxidative burden that contributes to dementias. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1035: 179—196.
8. Арушанян Э. Б. Уникальный мелатонин (биологические свойства и фармакология). Ставрополь; 2006.
9. Коркушко О. В., Хавинсон В. X. Суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста. *Успехи геронтол.* 2004; 15: 70.
10. Kvetnoy I. M., Ingel I. E., Kvetnaia T. V. et al. Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002; 23 (2): 121—132.
11. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Световой режим, мелатонин и риск рака. *Вопр. онкол.* 2006; 52 (5): 491—498.
12. Srinivasan V., Pandi-Perumal S., Maestroni G. J. et al. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox. Res.* 2005; 7: 293—318.
13. Cook M., Graham C., Kavet R. et al. Morning urinary assesment of nocturnal melatonin secretion in older woman. *J. Pineal Res.* 2000; 28: 41—47.
14. Баранова Е. И., Большакова О. О. *Медлайн Экспресс: Архив* 2005; 6: 10—15.
15. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Изд-во «Система»; 2008.
16. Арушанян Э. Б., Байда О. А., Мастягин С. С. Влияние мелатонина на память, индивидуальное восприятие времени и тревожность у молодых испытуемых разного хронотипа. *Экспер. и клин. фармакол.* 2006; 69 (1): 21—23.
17. Srinivasan V., Smits M., Spence W. et al. Melatonin in mood disorders. *Wld. Biol. Psychiatr.* 2006; 7 (3): 138—151.
18. Ланг Г. Ф. Гипертензивная болезнь. Л.: Медгиз; 1950.
19. Шилов А. М., Авшалумов А. С., Галанова А. С. и др. Ожирение и артериальная гипертония. *Обзоры клин. кардиол.* 2009; 17: 10—17.
20. Wyss J. M. The role of the nervous system in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: 255—263.
21. Carlberg C. Gene regulation by melatonin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 917: 387—396.
22. Рапопорт С. И., Шаталова А. М. Мелатонин и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы. *Клин. мед.* 2001; 79 (6): 4—7.
23. Перова Н. В., Метельская В. А. Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции. М.; 2008.
24. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499—511.

Поступила 03.06.10