

Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина

И.В.Кузнецова¹, Д.И.Бурчаков²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

В период менопаузального перехода у женщин развиваются вазомоторные и психосоматические симптомы. Патогенез этих симптомов связан не только с дефицитом эстрогенов, но и со старением гипоталамо-гипофизарной системы. Мелатонин – мощный гормональный адаптоген, участвующий в работе всех звеньев репродуктивной системы, в том числе на рецепторном уровне. Для оценки его эффективности в терапии климактерических симптомов в исследование были включены 55 женщин в возрасте 45–65 лет. Все участницы исследования получали мелатонин – препарат Мелаксен («Юнифарм, Инк.») в дозе 3 мг в течение 3 мес. На фоне терапии было отмечено уменьшение интенсивности климактерических симптомов по климактерической шкале Грина с 40,96 до 21,36 (47,92%) и улучшение показателей сна по Питтсбургской шкале качества сна с 16,60±4,03 до 7,33±1,95 балла. Таким образом, мелатонин в дозе 3 мг – эффективный метод терапии климактерических симптомов.

Ключевые слова: климактерические симптомы, лечение, мелатонин.

[✉]dr.burchakov@yandex.ru

Для цитирования: Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина. Гинекология. 2015; 17 (5): 44–48.

Melatonin in treatment of climacteric symptoms

I.V.Kuznetsova¹, D.I.Burchakov²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²Endocrinology research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ul'ianova, d. 11

During menopausal transition women develop vasomotor and psychosomatic symptoms. These symptoms stem both from estrogen deprivation and hypothalamic-pituitary system ageing. Melatonin is a powerful hormonal adaptogen, working at every level of reproductive system, down to receptor level. To measure its effect on climacteric symptoms, we enrolled 55 women between 45 and 65 y.o. All participants took 3 mg of melatonin – Melaxen (Unipharm, Inc.) for 3 months. During the therapy we observed marked reduction of symptoms from 40.96 to 21.36 (47.92%) on Greene Climacteric Scale and sleep improvement from 16.60±4.03 to 7.33±1.95 on Pittsburgh Sleep Quality Index. Melatonin 3 mg is an effective method of climacteric symptoms therapy.

Key words: menopausal symptoms, treatment, melatonin.

[✉]dr.burchakov@yandex.ru

For citation: Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Melatonin in treatment of climacteric symptoms. Gynecology. 2015; 17 (5): 44–48.

Менопаузальный переход, знаменующий окончание репродуктивной жизни женщины, и следующий за ним период постменопаузы по мере роста средней продолжительности жизни захватывают все большую и большую ее часть. Процессы старения репродуктивной системы инициируются в женском организме уже после 37 лет и представляют собой прогрессирующее, необратимое угнетение ее биологических функций, сопровождающееся снижением фертильности. В общем контексте старения организма инволюционные процессы в репродуктивной системе нередко служат пусковым фактором развития многочисленных проблем со здоровьем, обусловленных несовершенной адаптацией организма к физиологическому выключению функции яичников. Внешним проявлением такого дезадаптивного ответа становятся вазомоторные (приливы жара, ночная потливость) и психосоматические (раздражительность, вялость, утомляемость, депрессия, головные боли, нарушение памяти, расстройства сна, суставные боли, сердцебиение, истерические припадки, снижение либидо и др.) симптомы, снижающие качество жизни и вынуждающие обращаться за медицинской помощью [1–3]. Развитие вазомоторной и психосоматической симптоматики опережает возникновение обменных и урогенитальных менопаузальных нарушений [4], характеризует 35–80% женщин, находящихся в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, и от 50 до 70% пациенток обращаются за медицинской помощью по поводу климактерических нарушений. Долгое время бытовала точка зрения, что приливы длятся в течение 0,5–2 лет [5], но Мельбурнское исследование здоровья женщин определило большую, до 5 лет, продолжительность приливов [6], а в метаанализе, включившем 10 исследований приливов жара, медиана продолжительности равнялась 4 годам [7]. В том же метаанализе было установлено, что у 10% пациенток приливы сохраняются по истечении 12 лет после менопаузы. Наконец, завершившееся в 2011 г. 13-летнее проспективное когортное исследование [8] уточнило медиану продолжительности умеренно тяжелых и тяжелых приливов, которая составила

10,2 года, причем при включении в анализ лиц, испытывающих легкие приливы, медиана возросла до 11,6 года.

Патогенез клинических проявлений

Приливы жара являются классическим примером нарушения адаптации, но их патогенез, несмотря на длительное изучение, остается неясным [9]. Симптом возникает в результате неспособности центра терморегуляции стареющего гипоталамуса поддерживать температуру тела в нормальном диапазоне в условиях снижения уровня эстрогенов. Женщины с приливами жара имеют суженную терморегуляторную зону [10], в результате чего даже незначительный выход температуры за верхний или нижний пределы приводит к развитию прилива или озноба. Уменьшение терморегуляторной зоны, в свою очередь, связывают с повышением содержания норадреналина и снижением серотонина в головном мозгу, а эти отклонения, как и альтерации уровней других нейрогормонов, объясняют дефицитом эстрогенов, аргументируя данное положение частой ассоциацией вазомоторных симптомов со снижением уровня эстрадиола, а также успехами менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В качестве контраргументов этого утверждения выдвигаются такие факты, как отсутствие корреляции между уровнем эстрогенов и наличием приливов, возникновение вазомоторных жалоб при нормальной секреции эстрогенов даже на фоне овуляторного менструального цикла [11]. Показательно, что лучшим предиктором вазомоторных симптомов в периоде менопаузального перехода являются не гормональные маркеры, а предшествующая история приливов жара и ночной потливости в репродуктивном периоде. Таким образом, одного снижения эстрогенов для развития вазомоторных симптомов недостаточно, и необходимо иначе взглянуть на происхождение вазомоторных симптомов, в котором становится очевидна роль гипоталамуса и/или других компонентов центральной нервной системы, постепенно утрачивающих чувствительность к эстрогенам в результате физиологического старения или пережитых стрессов [12, 13].

Учитывая тесную ассоциацию приливов с расстройствами нейрогормональной регуляции, не стоит удивляться их связи с нарушениями психической сферы. Одним из предикторов вазомоторных симптомов считается тревожность, и женщины с повышенным уровнем тревожности склонны к более тяжелым приливам [14]. Однако существенное увеличение тревожности в связи с приливами обнаруживается только у пациенток в пери- и постменопаузе, но не в пременопаузе [15], что указывает на вовлеченность флуктуаций и дефицита эстрогенов в формирование аффективных расстройств.

Терапевтические стратегии

Современная стратегия ведения женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы предусматривает коррекцию вазомоторных и психосоматических расстройств главным образом с помощью восполнения дефицита эстрогенов [16, 17]. МГТ эффективно облегчает менопаузальные симптомы, но существует ряд противопоказаний и ограничений к ее назначению и продолжительности применения [18, 19]. Публикации результатов исследований Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), Women's Health Initiative (WHI), Million Women Study (MWS) в средствах массовой информации стали причиной массового отказа женщин по всему миру от приема МГТ, что еще больше актуализировало интерес к альтернативным способам облегчения приливов жара [20, 21]. Фитоэстрогены, психотропные препараты, средства, действующие на вегетативную нервную систему, мультивитаминные комплексы, растительные экстракты с большим или меньшим успехом используются в клинической практике. Некоторые из них, например, антидепрессанты (преимущественно, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и противосудорожные средства (габапентин), не уступают по эффективности эстрогенам [22].

Препараты мелатонина

В этом ряду особый интерес представляют препараты мелатонина – аналоги одного из главных эндогенных адаптогенов, потенциально способного смягчить болезненный уход эстрогенов из структур головного мозга. Молекула мелатонина (п-ацетил-5-гидрокситриптамин) вырабатывается эпифизом и имеет ярко выраженный суточный ритм. В отличие от других гормонов, уровень которых регулируется в основном петлями обратной связи, секреция мелатонина связана с интенсивностью освещения. Управляющий сигнал передается от сетчатки по ретинопоталамическому тракту и далее в эпифиз. Яркий свет, особенно голубого спектра, подавляет секрецию мелатонина. Концентрация гормона постепенно нарастает вечером, достигает своего пика после 02:00 и снижается утром, в то время, когда нарастают уровни кортизола, адренокортикопного гормона и других гормонов бодрствования [23].

В последние годы представления о мелатонине активно пересматривают. Кроме своего хронобиологического действия, его молекула также обладает высоким антиоксидантным потенциалом. Доказано, что мелатонин принимает активное участие в защите генетического материала в фолликулах от окислительного стресса, сопряженного с овуляцией [24]. Также есть данные о влиянии мелатонина на взаимодействие гормонов с рецепторами эстрогенов [25]. Наконец, гипоталамический центр регуляции женской репродуктивной системы также находится под воздействием мелатонина [26]. С возрастом уровень мелатонина постепенно снижается, при этом наиболее острое падение происходит в перименопаузе. Поскольку синтез и секреция мелатонина модулируются эстрогенами и прогестероном, E.Toffol и соавт. [27] предположили, что снижение уровня мелатонина может быть связано с климактерическими симптомами.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности лечения вазомоторных и психосоматических жалоб у женщин в пери- и постменопаузе с помощью мелатонина – лекарственный препарат Мелаксен, 3 мг («Юнифарм, Инк»).

Объект и методы исследования

В проспективное исследование были включены 55 пациенток пери- и постменопаузального возраста от 45 до 65 лет с симптомами климактерического синдрома.

Критерии включения:

- возраст от 45 до 65 лет;
- поздняя фаза менопаузального перехода («пропущенные» циклы) или постменопауза;
- наличие вазомоторных и/или психосоматических симптомов климактерического синдрома;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- заболевания или состояния, требующие лекарственного или оперативного вмешательства на момент включения или в процессе проведения терапии;
- индекс массы тела более 29,9 кг/м²;
- применение гормональной терапии в пределах 4 мес до начала исследования;
- применение негормональной терапии, влияющей на симптомы климактерического синдрома, в течение 3 мес до начала исследования;
- использование препаратов, влияющих на уровень мелатонина (в частности, β-адреноблокаторы), а также седативных, снотворных средств и антидепрессантов;
- преждевременная менопауза;
- злокачественные опухоли, в том числе в анамнезе, установленные или подозреваемые;
- заболевания, сопровождающиеся нарушением функции печени или почек на текущий момент;
- злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами или наличие значимых социальных трудностей, которые могли помешать участию в исследовании;
- отказ от участия в исследовании.

В процессе опроса уточнялось количество приливов в течение суток. Для оценки тяжести климактерического синдрома использовали Климактерическую шкалу Грина, состоящую из 21 вопроса, затрагивающих психологическое и соматическое состояние женщины, а также вазомоторные симптомы и снижение сексуального влечения [28]. Испытуемые отмечали разные симптомы, беспокоившие их в течение последнего месяца, и обозначали их наличие и степень тяжести по 3-балльной шкале. В исследование включались пациентки, набравшие более 21 балла по Шкале Грина. Одновременно на этапе скрининга мы оценивали результаты анкетирования с применением Опросника женского здоровья (Women Health Questionnaire – WHQ), который разработан для изучения качества жизни женщин фертильного возраста и с некоторыми модификациями может применяться для оценки качества жизни в пери- и постменопаузе. Опросник состоит из 37 вопросов, на основе которых формируются 9 шкал, в том числе шкалы депрессии, качества сна, физического здоровья и др. Перевод и валидация WHQ на русском языке сделаны О.Ф.Кусмарцевой.

Состояние сомнической функции в процессе терапии мы оценивали с помощью Питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI). Он состоит из 19 вопросов, оценивающих по 4-балльной шкале субъективное качество сна, эффективность сна и другие параметры. Глобальное значение PSQI варьирует от 0 до 21 балла. Значение 5 и более расценивается как показатель плохого сна. PSQI широко используется в клинических исследованиях, в частности, и для оценки эффективности лечения мелатонином [29]. Исследуемые заполняли опросник самостоятельно на 1 и 3-м визитах.

Проводился также общий физикальный осмотр с оценкой основных показателей жизнедеятельности. Определяли наличие артериальной гипертензии при трехкратном измерении артериального давления по методу Короткова. Гипертензией считали повышение систолического артериального давления от 140 мм рт. ст. и более, диастолического артериального давления – от 90 мм рт. ст. и более; принимался во внимание ранее установленный диагноз при текущей антигипертензивной терапии. Измеряли окружность талии, индекс массы тела по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). Чтобы исключить возможное влияние нарушений дыхания во сне, распространенность которых у женщин резко возрастает в перименопаузе [30], мы «убирали» из исследования больных ожирением. Проводили гинекологический осмотр с цитологическим исследованием мазков из шейки

Рис. 1. Снижение суммарного показателя по Климактерической шкале Грина между 1, 2 и 3-м визитом в рамках исследования.

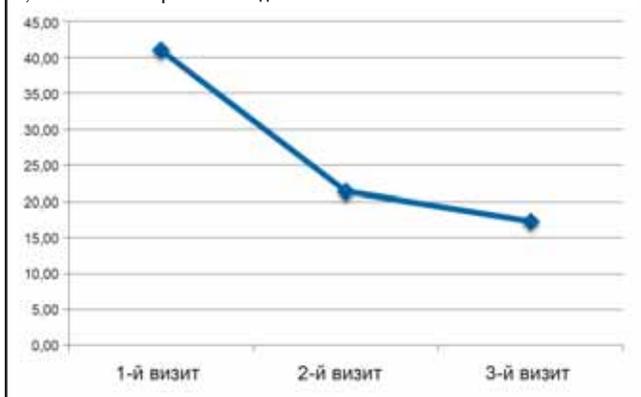
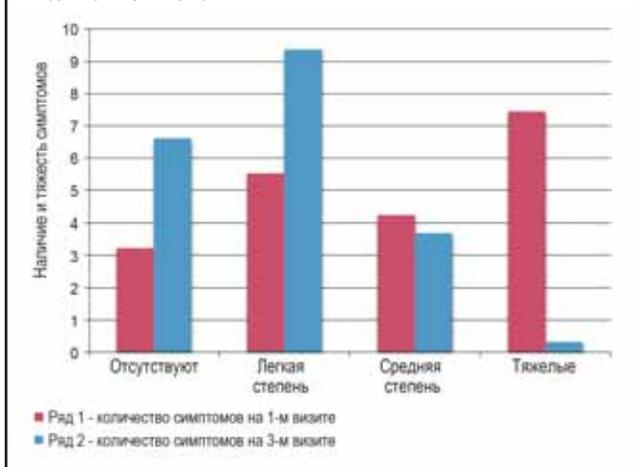


Рис. 2. Распределение симптомов Климактерической шкалы Грина по степени тяжести на 1 и 3-м визитах.



матки. Исследовали общеклинические анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови. Лабораторно-инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез, маммографию. Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

После начального обследования всем включенным в исследование пациенткам был назначен мелатонин (лекарственный препарат Мелаксен, производимый компанией «Юнифарм, Инк.» (США) в дозе 3 мг за 30 мин до отхода ко сну ежедневно на протяжении 3 мес. Женщинам также было рекомендовано воздержаться от просмотра телевизора и работы с источниками яркого света (компьютеры, планшеты) после 22:00.

Оценка эффективности лечения проводилась через 45 и 90 дней от начала приема мелатонина с помощью уточнения количества приливов в течение суток, для чего участницы ежедневно фиксировали количество приливов, и оценки результатов тестирования с использованием Шкалы Грина. Шкала Грина разработана для количественной оценки психологических, вазомоторных, соматических симптомов, а также уровня депрессии и тревожности, испытываемых женщинами. Оценка теста является признанным способом оценки влияния разных вмешательств на климактерические симптомы.

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета прикладных программ для персональных компьютеров MS Office 2010 и статистической программы Statistica 12. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялись среднее значение (M), стандартная ошибка (m) и отклонение (σ), интервал вариации (минимум и максимум). Для качественных параметров частоту выявления определяли показателем, выраженным в процентах. Результаты первоначально обрабатывались с помощью одномерного дисперсионного анализа. Все измеряемые в иссле-

довании параметры оценивались на соответствие нормальному распределению по критериям Шапиро–Уилка, Лиллифорса, Колмогорова–Смирнова. При описании количественных параметров, имеющих непараметрический характер, применяли следующие величины: объем выборки, медиана и среднее значение выборки, максимальное значение, минимальное значение, 95% доверительный интервал. Сравнительный анализ показателей эффективности (количественные переменные) проводился путем сравнения средних величин. Сравнение средних значений каждого параметра проводилось с применением U-критерия Манна–Уитни (непараметрическая статистика) или t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Расчет данных теста Грина осуществлялся методом χ^2 , рекомендованным для оценки дискретных выборок. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

Результаты

В исследование были включены 55 женщин, завершили исследование 53 участницы. Две пациентки выбыли из исследования в связи с несоблюдением режима терапии. Возраст участниц, завершивших исследование, составил 45–62 года, в среднем $50,02 \pm 4,47$ года. В периоде перименопаузы (продолжительность аменореи от 3 до 12 мес) находились 41,51% женщин и в периоде постменопаузы (продолжительность аменореи более 12 мес) – 58,49% женщин, у двух из них была хирургическая менопауза.

Клиническое обследование выявило отклонения у 35 (67,04%) пациенток: болезни сердечно-сосудистой системы (30,19%), гинекологические заболевания (24,53%), болезни желудочно-кишечного тракта (18,87%), костного аппарата (6,4%). Состояние молочных желез характеризовалось фиброзно-жировой инволюцией (17%) и наличием фиброзно-кистозной мастопатии (5,66%). При проведении ультразвукового исследования органов малого таза у 11 (20,75%) пациенток была обнаружена миома матки различной величины, а у 5 (9,43%) – признаки аденомиоза.

Среднее количество приливов в течение суток исходно составило $8,9 \pm 1,2$, исходное значение Климактерической шкалы Грина – 40,96 балла. По данным опросника WHQ, у испытуемых наблюдались отклонения качества жизни (рис. 1).

Наиболее проблемными оказались сферы сна (74/100), памяти/внимания (77/100).

В процессе лечения препаратом Мелаксен была отмечена положительная динамика самочувствия пациенток. Через 3 мес среднее количество приливов снизилось на 57,3% с $8,9 \pm 1,2$ до $3,8 \pm 1,5$, при отмеченном уменьшении их интенсивности ($p < 0,0001$). На 2-м визите, через 45 дней терапии, было зафиксировано статистически значимое уменьшение общего показателя по Шкале Грина на 47,92%, до 21,36 балла (рис. 1).

Еще через 45 дней снижение продолжилось, но уже значительно менее выражено, до 17,3 балла, составив в итоге 57,76%. Анализ распределения симптомов по степени тяжести между 1 и 3-м визитом показал значимые изменения. Так, среднее количество симптомов тяжелой степени сократилось с 7,46 до 0,30. На этом фоне более чем в 2 раза, с 3,23 до 6,61, возросло количество симптомов, которые не беспокоили респонденток. Часть симптомов не исчезла полностью, но стала беспокоить пациенток лишь в легкой степени.

При анализе отдельных показателей Шкалы Грина получены следующие результаты. Частота жалоб на нарушения сна снизилась с 90,57 до 45,28% ($p < 0,0001$), полностью исчезли тяжелые формы проявления симптома. Симптом «трудно сосредоточиться», исходно отмеченный у 62,26% женщин, сократился до 35,85% ($p = 0,0055$) соответственно. Значительное улучшение было достигнуто в группе исследования по частоте и выраженности симптомов психических нарушений, в том числе частота жалоб на чувство усталости или отсутствия энергии снизилась с 88,68 до 45,28% ($p < 0,0001$), при полном исчезновении тяжелой степени нарушения. Частота вазомоторных симптомов также значительно снизилась к концу исследования: приливы жара – от 92,45 до 45,98% ($p < 0,0001$), ночной потливости – от 83,2 до 41,5% ($p < 0,0001$), причем тяжелые проявления симптомов полностью купировались (рис. 2).

В ходе исследования большинство участниц отмечали улучшение субъективного качества сна и уменьшение количества пробуждений. Глобальное значение PSQI в начале исследования составило в среднем $16,60 \pm 4,03$ балла. На 3-м визите этот показатель уменьшился до $7,33 \pm 1,95$ балла. Таким образом, среднее значение снижения составило 9,26 балла.

При оценке качества жизни по WHQ после 3 мес терапии мы не обнаружили статистически значимых изменений на фоне терапии мелатонином. Однако в течение периода лечения наметились тенденции к улучшению, в частности, по шкале сна – до 64/100, памяти/внимания – до 61/100.

В общей сложности 44 (83,02%) испытуемых были удовлетворены приемом препарата; 38 (71,69%) женщин пожелали продолжить терапию после окончания исследования. За время приема препарата у 4 (7,54%) пациенток возникла умеренная дневная сонливость, не нарушающая функционирование в дневное время. Еще у 3 (5,66%) возникли проходящие нарушения стула.

Обсуждение

В нашем исследовании мелатонин – лекарственный препарат Мелаксен в дозе 3 мг, производимый компанией «Юнифарм, Инк.» (США), продемонстрировал свою эффективность в терапии климактерических симптомов. Ряд авторов, получивших сходные данные, предполагают, что мелатонин участвует в процессах старения яичников и может замедлять этот процесс за счет своих антиоксидантных свойств [31]. С нашей точки зрения, более значимы центральные эффекты мелатонина, а также его взаимодействие с эстрогенами и прогестероном. Терапия мелатонином не достигает такой же результативности, как МГТ, но при этом безопасна и при необходимости может быть включена в состав комплексной терапии.

С точки зрения нарушений сна, лекарственный препарат Мелаксен в пери- и постменопаузе оказывается значительно более эффективным, чем в другие периоды жизни. Вероятнее всего эти нарушения вторичны по отношению к климактерическому синдрому, и мелатонин действует не как гипнотик, а как системный адаптоген женской репродуктивной системы. Это позволяет избежать назначения других гипнотиков пациенткам среднего возраста и снизить риск возникновения в будущем зависимости, особенно бензодиазепиновой. Отметим, что в нашем исследовании значимые нарушения сна по PSQI были зафиксированы у всех участниц, в том числе у тех, которые не предъявляли жалоб в этой сфере. Постепенное прогрессирование симптомов эстрогенной депривации приводит к тому, что больные воспринимают нарушенный сон как нормальный. Похожий процесс возникает при инсомниях, вторичных по отношению к синдрому апноэ во сне. В клинической деятельности необходимо обращать большее внимание на состояние сна пациенток и начинать их лечение, не дожидаясь хронизации расстройства.

Одно из ограничений нашего исследования заключается в том, что мы не оценивали состояние женщин в динамике после 3 мес терапии, не измеряли уровень мелатонина у испытуемых. Мелатонин – это достаточно лабильный гормон, и поэтому однократные или двукратные заборы малоинформативны. Для точной оценки его профиля рекомендуются многочисленные заборы крови, предпочтительно в условиях стационара с ночным пребыванием. Альтернативный метод измерения эндогенного мелатонина – анализ мочи на его метаболиты.

Таким образом, лекарственный препарат Мелаксен («Юнифарм, Инк.») в дозе 3 мг является эффективным средством терапии климактерических симптомов и оказывает благотворное воздействие на параметры сна в пери- и постменопаузе.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2. Под ред. В.И.Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / *Klinicheskie rekomendatsii. Akusberstvo i ginekologiya*. Vyp. 2. Pod red. V.I.Kulakova. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
2. Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. *Climacteric* 2007; 10 (2): 88–96.
3. Nelson HD, Haney E, Humpfrey L et al. Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 120: 1–6.
4. Сметник В.И., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе. *Климактерий*. 2009; 1: 8–13. / *Smetnik VP, Ilina LM. Rol' polovyykh gormonov v razvitiy metaboliceskikh rasstroystv u zhenshchin v peri- i rannei postmenopauze*. *Klimakterii*. 2009; 1: 8–13. [in Russian]
5. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11–33.
6. Col NF, Gutbrie JR, Politi M, Demmerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009; 16:453–7.
7. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1507–13.
8. Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011; 11 (5):1095–104.
9. Loprinzi CL, Barton DL. On hot flash mechanism, measurement, and treatment. *Menopause* 2009; 16: 621–3.
10. Freedman R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005; 23 (2): 117–25.
11. Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT et al. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms. *Fertil Steril* 2009; 91 (4):1127–34.
12. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 97–106.
13. Freedman RR, Benton MD, Genic RJ, Graydon FX. Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2006; 85: 674–8.
14. Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. The role of anxiety and hormonal changes in menopause hot flashes. *Menopause* 2005; 12: 258–66.
15. Juang KD, Wang SJ, Lu SR et al. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119–26.
16. Hodis HN, MackWJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause*, 2007; 14 (5): 944–57.
17. Sturdee DW et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–20.
18. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008; 61: 227–32.
19. Hill DA, Hill SR. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms. *Am Fam Physician* 2010; 82: 801–7.
20. Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009. *Menopause* 2011; 18: 385–92.
21. Kronenberg F, Cushman LF, Wade CM et al. Race/ethnicity and women's use of complementary and alternative medicine in the United States: results of national survey. *Am J Public Health* 2006; 96: 1236–42.
22. Reddy SY, Warner H, Gutusso T et al. Gabapentin, estrogen and placebo for treating hot flashes. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41–8.
23. Fonken LK, Randy JN. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev* 2014; 35 (4): 648–70.
24. Tamura H, Takasaki A, Takekuni T et al. Melatonin and female reproduction. *J Bstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1–11.
25. Hill S, Belancio V, Dauchy R et al. Melatonin: an Inhibitor of Breast Cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 183–204.
26. Tsutsui K, Ubuka T, Bentley G et al. Review: regulatory mechanisms of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) synthesis and release in photoperiodic animals. *Front Neurosci* 2013; 7: 60.
27. Toffol E, Kallonen N, Haukka J et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal Women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause* 2014; 21 (5): 493–500.
28. Greene J. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 2008; 61: 78–84.
29. Nunes D, Mota R, Machado M. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 926–31.
30. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: aetiology and practical aspects. *Maturitas* 2015; 81: 406–9.
31. Parandavar N, Abdali K, Keshtgar S. The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women: a double-blind, randomized controlled, clinical trial. *Iran J Public Health* 2014; 43: 1405–16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Бурчаков Денис Игоревич – врач-эндокринолог, сомнолог ФГБУ ЭНЦ, E-mail: dr.burchakov@yandex.ru