

# ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ СИНТЕТИЧНОГО АНАЛОГА МЕЛАТОНІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ З ПОЄДНАННЯМ ОЖИРІННЯ, АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ

В.Г. Міщук, Г.В. Григорук

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** Останніми роками як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях вивчається роль мелатоніну та його синтетичних аналогів у корекції різних патогенетичних механізмів розвитку захворювань. Мелатонінові рецептори ідентифіковані в центральній та периферичній нервовій системі, у клітинах судин, в органах шлунково-кишкового тракту, він бере участь у регуляції артеріального тиску, ліпідного обміну, вегетативній регуляції, впливає на больові відчуття. Тому актуальним залишається питання доцільності та ефективності залучення препаратів мелатоніну до схеми лікування різних захворювань і їх коморбідності.

**Мета дослідження** — визначити додаткові плейотропні ефекти синтетичного аналога мелатоніну (віта-мелатоніну) при коморбідній патології у вигляді поєднання різного ступеня ожиріння, артеріальної гіпертензії та синдрому подразненої кишки із закрепами.

**Матеріал і методи.** Обстежено до і через 4 тижні після лікування 61 хворого з даною коморбідною патологією, 28 з яких отримували стандартну терапію, що включала інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту — лізиноприл по 40 мг на добу, антагоніст кальцію — амлодипін по 10 мг 1 раз на добу, аторвастатин 40 мг на добу та пребіотик — дуфалак по 30 мг зранку (стандартна терапія), а 33 пацієнти на тлі стандартної терапії приймали синтетичний аналог мелатоніну (САМ) по 3 мг за 30 хв до сну протягом 4 тижнів. У всіх обстежуваних хворих до і після лікування оцінювали клінічні симптоми, визначали характер харчової поведінки, основні показники ліпідограми, проводили аналіз варіабельності серцевого ритму, структурно-функціональних показників серця, вивчали характер порушень сну.



DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-1.41

© В.Г. Міщук, Г.В. Григорук

**Результати.** Встановлено, що додавання до стандартної терапії коморбідних хворих синтетичного аналога мелатоніну сприяє більш вираженому зменшенню запаморочень, болю по бокових фланках живота, зростанню частоти стільця, більш вираженому зниженню показників середньодобового систолічного та діастолічного артеріального тиску. Серед інших плейотропних ефектів САМ — покращення характеру харчової поведінки, показників ліпідограми, достовірності зниження рівня загального холестеролу, ЛПНЩ, ацилтригліцеридів та зростання ХС ЛПВЩ. Під впливом курсового прийому САМ більш виражено підвищувалась потужність спектра (TP), зростав показник SDNN, тривалість інтервалів R-R, наставало зниження комплексу LF та підвищення — HF. Також в усіх хворих, що отримували САМ, покращувалась якість сну, зменшувалась денна сонливість та кількість епізодів апное під час сну, ніж у хворих, які отримували стандартну терапію.

Таким чином, отримані нами додаткові дані щодо плейотропних ефектів синтетичного аналога мелатоніну у хворих із коморбідністю ожиріння, артеріальної гіпертензії та синдрому подразненої кишки із закрепками дозволяють рекомендувати його долучення до стандартної терапії, особливо при порушенні в них характеру харчової поведінки, ліпідного спектра крові, зниженні варіабельності серцевого ритму та якості й тривалості сну.

**Ключові слова:** синтетичний аналог мелатоніну, коморбідність, характер харчової поведінки, варіабельність серцевого ритму, ліпідограма, якість сну.

## **Pleiotropic effects of a synthetic analogue of melatonin in the complex therapy of comorbid pathology with a combination of obesity, hypertension and irritable bowel syndrome with constipation**

**V.G. Mishchuk, G.V. Grygoruk**

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Abstract.** In recent years, the role of melatonin and its synthetic analogues in the correction of various pathogenetic mechanisms of disease development has been studied in both experimental and clinical studies. Melatonin receptors are identified in the central and peripheral nervous system, in vascular cells, in the organs of the gastrointestinal tract, it is involved in the regulation of blood pressure, lipid metabolism, autonomic regulation, affects pain. Therefore, the question of the feasibility and effectiveness of involving melatonin drugs in the treatment of various diseases and their comorbidity remains relevant.

**The aim** of the study was to determine the additional pleiotropic effects of a synthetic analogue of melatonin (vita-melatonin) in comorbid pathology in the form of a combination of varying degrees of obesity, hypertension and irritable bowel syndrome with constipation.

**Material and methods.** 61 patients with this comorbid pathology were examined before treatment and 4 weeks after. 28 of them received standard therapy, including angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril 40 mg daily, calcium antagonist amlodipine 10 mg once daily, atorvastatin 40 mg daily and prebiotic dufalac 30 mg in the morning (standard therapy) and 33 patients who on the background of standard therapy took a synthetic analogue of melatonin (SAM) 3 mg 30 minutes before bedtime, 4 weeks. All subjects before and after treatment evaluated clinical symptoms, determined eating disorders, the main indicators of the lipid profile, analyzed the variability of heart rate, structural and functional parameters of the heart, the nature of sleep disorders.

**Results.** It was found that the addition to the standard therapy of comorbid patients synthetic analogue of melatonin contributes to a more pronounced reduction in dizziness, pain in the lateral flanks of the abdomen, increased stool frequency, more pronounced reduction in mean systolic and diastolic blood pressure. Other pleiotropic effects of SAM include improved eating behavior, lipid profile, the likelihood of lowering total cholesterol, LDL, acyl triglycerides, and an increase in HDL. Under the influence of the SAM course, the spectral power (TP) increased more markedly, the SDNN index increased, the duration of R-R intervals increased, and the LF complex decreased and HF increased. Also, all patients who received SAM improved sleep quality, decreased daytime sleepiness and the number of sleep apnea episodes than patients who received standard therapy.

Thus, we obtained additional data on the pleiotropic effects of a synthetic analogue of melatonin in patients with comorbidity of obesity, hypertension and irritable bowel syndrome with constipation allows to recommend its inclusion in standard therapy, especially in violation of their eating behavior heart rate and quality and duration of sleep.

**Keywords:** synthetic melatonin analogue, comorbidity, eating behavior, heart rate variability, lipid profile, sleep quality.

Останніми роками інтенсивно вивчається роль мелатоніну в розвитку й лікуванні ожиріння, артеріальної гіпертензії та синдрому подразненої кишки [1-4]. Результати експериментальних досліджень показали, що мелатонін має багато корисних плеїотропних ефектів, серед яких зниження артеріального тиску (АТ), зміни ліпідного спектра крові [5]. Також мелатонін корелює судинні розлади, пов'язані з пошкодженням ендотелію судинного русла, гальмує відкладання на ньому мультибілкових запальних компонентів, модулює рівень іонів кальцію в макрофагах, а такі зміни дають теоретичну основу для клінічного застосування даного гормону [6]. Мелатонін регулює циркадні ритми діяльності серцево-судинної системи [7], що зумовлено як його прямою дією на периферичні артерії, так і взаємодією з комплексом  $Ca^{2+}$ -кальмодулін у гладких м'язах і ендотеліальних клітинах [8]. Ефективність середземноморської дієти в кардіологічних хворих також пояснюється наявністю в продуктах, що входять до неї, мелатоніну [9]. Оскільки мелатонін є поширеним хронобіотиком, здатним регулювати метаболічні процеси таким чином, щоб фаза його активності була зв'язана з високою чутливістю до інсуліну, а за відсутності прийому їжі синхронізувалася з інсулінорезистентністю, доцільним є його застосування і при ожирінні [10]. Одночасно мелатонін відповідає за встановлення адекватного балансу енергії внаслідок її потоків із жирової тканини. Результати спостережень *in vivo* та *in vitro* показали, що мелатонін є потенційним додатковим середником для зниження маси тіла, хоча отримані результати метааналізів виявили такий ефект в 11 з 23 досліджень, що також свідчить про необхідність подальших досліджень перед тим, як рекомендувати його препарати з метою зниження маси тіла [11].

Мелатонінові рецептори були ідентифіковані в центральній та периферичній нервовій

системі, у стінках судин, він бере участь у вегетативній регуляції АТ як при дослідженнях на тваринах, так і в здорових людей, хворих на АГ, хоча точні механізми, за допомогою яких він викликає гіпотензивний ефект, потребують подальшого вивчення [12].

Таким чином, як видно з аналізу наведених літературних джерел, потребує подальшого вивчення призначення препаратів мелатоніну при окремих захворюваннях і при їх коморбідності.

**Мета дослідження** — вивчити ефективність включення до стандартної терапії коморбідної патології (КП) у вигляді поєднання різних ступенів ожиріння, АГ та синдрому подразненої кишки із закрепами (СПКз) синтетичного аналога мелатоніну.

## Матеріал і методи

Обстежено до і через місяць після лікування 61 хворого з КП, з яких 28 отримували стандартну терапію, що включала інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту — лізиноприл по 40 мг один раз на добу, антагоніст кальцію — амлодипін по 10 мг один раз на добу та індапамід по 5 мг, аторвастатин по 40 мг на добу та пробіотик — дуфалак по 30 мл зранку, а 33 хворих на тлі стандартної терапії приймали синтетичний аналог мелатоніну (СМ) — віта-мелатонін по 3 мг за 30 хвилин до сну протягом 4 тижнів. У всіх обстежуваних хворих до і після лікування детально аналізували динаміку клінічних симптомів, вивчали характер порушень харчової поведінки (ХП) з використанням опитувальника Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Одночасно оцінювали деякі показники якості сну, враховуючи рекомендації European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia [13]. Зокрема, збирали сомнологічний анамнез, хворі заповнювали анкету бальної оцінки суб'єктивних характеристик

сну, анкету скринінгу синдрому апное під час сну, застосовували Епвортську шкалу сонливості. До суб'єктивних характеристик сну, що оцінювались за 5-бальною системою, відносили час засинання, тривалість сну, кількість епізодів нічних пробуджень і сновидінь, якість ранкового пробудження, виділяючи три ділянки значень: 22 бали і вище — сон оцінювали як нормальний, від 21 до 19 — пограничний, 18 балів і вище — порушений сон. Показник Епвортської шкали як надійний критерій оцінки вираженості денної сонливості оцінювали в балах, а значення від 0 до 10 вважалися нормою, від 11 до 15 — відображали помірну, а 16-24 — виражену денну сонливість. Анкета скринінгу синдрому нічного апное включала найбільш часті специфічні і високоспецифічні симптоми цього стану, першу групу з яких — хропіння, денна сонливість, ранковий головний біль і АТ вище ніж 140/90 мм рт. ст. — оцінювали в один бал, другу групу симптомів, серед яких підвищення діастолічного ранкового АТ над вечірнім і його показник понад 100 мм рт. ст., — у 2 бали. Третю групу симптомів, серед яких зупинка дихання під час сну, наявність денної сонливості, оцінювали в 3 бали. Якщо пацієнти набирали 4 і більше балів, то їх відносили до групи апное. В усіх обстежуваних хворих досліджували показники ліпідного спектра крові з визначенням концентрації загального холестеролу (ЗХ), холестеролу ліпопротеїдів низької та високої щільності (ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ) і ацилтригліцеридів (ТГ) на біохімічному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 фірми Roche (Швейцарія) з використанням реагентів, калібраторів і контролів вказаної фірми.

Аналіз варіабельності серцевого ритму проводився за допомогою програми «Система Cardio Lab +ХАМ Медика» (м. Харків) з обчисленням окремих часових і спектральних показників, зокрема інтервалів RR, SDNN, LF (мс<sup>2</sup>) — потужність у діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц), яка характеризує переважно симпатичну активність, HF — потужність у діапазоні високих частот (0,15-0,40 Гц), що відображає парасимпатичний вплив на активність синусового вузла та LF/HF як міру балансу симпатичного і парасимпатичного впливів на активність останнього.

Стан серцевої гемодинаміки в обстежених хворих вивчали методом ехокардіографії за допомогою ультразвукової системи з доплером LOGIQ 500 (Kranzbuchler, Німеччина) у М-режимі шляхом торакального доступу. Розрахунковим методом встановлювали кінцевий діастолічний

та систолічний об'єми (КДО і КСО) за таблицями Рейнгольца, товщину міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка. У першій стандартній позиції визначали кінцевий діастолічний розмір (КДР) і розмір та об'єм лівого передсердя (ЛП). Фракцію викиду лівого шлуночка вираховували за формулою:  $ФВ = IO \times 100 / КДО\%$  (1).

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали з використанням стандартного пакета програми Statistica 8,0 for Windows, пакета статистичних програм Microsoft Excel. Імовірність відмінностей між залежними та незалежними варіантами показників оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, а відмінність вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження

Аналіз клінічних симптомів свідчить, що загальна слабкість зникла в 42,3% хворих, що отримували САМ на тлі стандартної терапії, та лише в 14,9% обстежуваних хворих, яким призначалась стандартна терапія. Запаморочення припинили турбувати 33,3% хворих другої групи та 14,1% — першої. Включення до стандартної терапії САМ також сприяло зростанню частоти стільця за тиждень з  $1,9 \pm 0,2$  до  $3,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) епізоду, тоді як під впливом стандартної терапії його частота за тиждень достовірно не змінилась. Відчуття неповного звільнення кишечника зникло в 54,5% пацієнтів із КП, що отримували САМ, та в 37,0% хворих, які приймали стандартну терапію. Біль по фланках живота припинив турбувати 68,2% обстежуваних хворих основної та 44,5% — контрольної груп. Включення до стандартної терапії САМ сприяло зниженню систолічного АТ на  $42,7$  мм рт. ст. (з  $187,0 \pm 2,8$  до  $144,3 \pm 2,1$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як під впливом стандартної терапії — на  $37,7$  мм рт. ст. (з  $183,5 \pm 1,9$  до  $145,8 \pm 1,4$  мм. рт. ст.). Показник середньодобового діастолічного артеріального тиску також більш виражено (на  $12,3$  мм рт. ст.) зменшився при приєднанні до стандартної терапії САМ, а під впливом стандартної терапії — на  $9,7$  мм рт. ст.

Аналіз результатів анкетування хворих із використанням анкети DEBQ до і після лікування з включенням САМ свідчить про зменшення їх кількості з емоційним типом харчування з 51,5 до 24,2% випадків, тоді як серед опитаних, які отримували стандартну терапію, кількість обстежуваних хворих, що дотримувались такого типу ХП, не змінилася.

Від екстремального типу ХП після курсового застосування САМ відмовились 12,1% хворих дослідної групи. При цьому кількість пацієнтів даної групи з обмежувальним типом зросла з 18,5 до 45,5%. Серед хворих, що отримували стандартну терапію, лише 18,5% дотримувались раціонального харчування.

Під впливом комплексної терапії з включенням САМ у хворих із КП рівень загального холестеролу знизився з  $6,8 \pm 0,1$  до  $5,8 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тоді як під впливом стандартної терапії його рівень не змінився ( $6,7 \pm 0,1$  — до  $6,3 \pm 0,08$  ммоль/л — після,  $p > 0,05$ ). Концентрація ХС ЛПНЩ у хворих, які отримували стандартну терапію, не змінилась ( $4,35 \pm 0,12$  — до  $3,95 \pm 0,04$  ммоль/л — після), а в пацієнтів, яким призначався САМ, достовірно знизилась із  $4,41 \pm 0,07$  до  $3,20 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Рівень ХС ЛПВЩ після лікування, навпаки, зріс на  $0,19$  ммоль/л під впливом стандартної терапії та на  $0,25$  ммоль/л після приєднання до неї віта-мелатоніну. Концентрація триацилгліцеридів також знизилась на  $0,55$  ммоль/л під впливом комплексної терапії та на  $0,143$  ммоль/л — після стандартної ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Включення до стандартної терапії САМ сприяло зростанню показника SDNN на 17,8% ( $p < 0,05$ ), тоді як під впливом стандартної він підвищився на 4,3% ( $p > 0,05$ ). Загальна потужність спектра (TP) під впливом лікування з приєднанням САМ підвищилась на 5,1%, а в результаті стандартної терапії не змінилась. Також під дією обох комплексів лікування зростала середня тривалість інтервалу RR, відповідно на 5,6 і 7,0%. Комплекс LF варіабельності серцевого ритму під впливом терапії з включенням САМ знизився на 21,9%, тоді як на тлі стандартної терапії — лише на 16,3%. Показник HF після курсу стандартної терапії не змінився, а на тлі її поєднання з віта-мелатоніном зріс на 34,8% ( $p < 0,05$ ).

Структурно-функціональні показники міокарда за даними ЕхоКГ під впливом САМ достовірно не змінилися після лікування, за винятком деякого зростання фракції викиду лівого шлуночка з  $54,5 \pm 0,7$  до  $57,0 \pm 0,5\%$ .

Аналіз кількісних показників суб'єктивної оцінки якості сну під впливом терапії з долученням САМ свідчить про його покращення в 1,45 раза (з  $12,8 \pm 0,5$  до  $18,6 \pm 0,5$  бала,  $p < 0,01$ ), а під впливом стандартної терапії — лише в 1,2 раза (з  $13,7 \pm 0,8$  до  $16,3 \pm 0,7$  бала,  $p < 0,05$ ). Показник Епвортської шкали денної сонливості свідчить про відсутність його змін в обстежуваних хворих із КП, які отримували стандартну

терапію ( $10,8 \pm 2,0$  бала — до  $8,8 \pm 1,2$  бала — після). У пацієнтів, яким до стандартної терапії додавався САМ, даний показник після лікування наближався до оптимального (показник денної сонливості знизився з  $14,5 \pm 0,7$  до  $11,2 \pm 0,5$  бала,  $p < 0,05$ ).

Результати анкетування хворих за скринінгом САС також підтвердили позитивний вплив САМ на зменшення частоти апное під час сну, на що вказує зниження цієї бальної оцінки з  $4,0 \pm 0,3$  до  $2,0 \pm 0,2$  бала ( $p < 0,05$ ), тоді як на тлі стандартної терапії даний показник не змінився ( $4,6 \pm 0,4$  — до  $4,6 \pm 0,3$  — після) через чотири тижні лікування.

## Результати та їх обговорення

Отриманий нами позитивний вплив курсового застосування САМ у хворих із коморбідною патологією, зокрема зменшення запаморочення, загальної слабкості, імовірно, пов'язаний із міорелаксуючими властивостями мелатоніну щодо гладкої мускулатури судин і внутрішніх органів [14]. Цим також, імовірно, пояснюється зменшення проявів синдрому подразненої кишки, закріпив, особливо болу [15]. Як свідчать результати експериментальних досліджень, під впливом мелатоніну може зменшуватись кількість вісцеральної жирової тканини, чим також пояснюється деяке зменшення симптомів із боку внутрішніх органів та маси тіла тварин [16], що, імовірно, відбувається і в клінічних умовах. Більш виражене зниження середньодобового систолічного та діастолічного артеріального тиску при включенні до стандартної терапії віта-мелатоніну також зумовлено його широкими терапевтичними ефектами, серед яких нормалізація циркадних ритмів, покращення функції мітохондрій та зменшення кількості вільних радикалів у тканині мозку, що пояснює більш виражене зменшення запаморочення, загальної слабкості, рівня АТ і покращення харчової поведінки [17]. Отримані нами дані щодо покращення ліпідного спектра крові, зокрема зниження рівня загального холестеролу, ХС ЛПНЩ, ТГ та деяке зростання рівня ХС ЛПВЩ, певною мірою співзвучні з результатами досліджень F. Ziandini et al. [18], які також встановили зниження рівня ХС ЛПНЩ після прийому мелатоніну та аеробного тренування.

Результати наших досліджень свідчать про одночасне стійке підвищення АТ і порушення сну в коморбідних хворих з ожирінням,

артеріальною гіпертензією і синдромом подразненої кишки із закрепамми до лікування. На збільшення частоти й поширеності порушень якості і тривалості сну та артеріальної гіпертензії свідчать також дослідження Д.А. Calhoun, S.M. Harding [19]. На думку авторів, під час сну мало б спостерігатися зниження АТ, яке вони називають «нічним завантаженням», що частково пов'язано зі зменшенням симпатичної регуляції. Саме отримані нами дані щодо позитивного впливу САМ на показник SDNN на 17,8%, середньої тривалості інтервалів RR — на 7,0%, зниження LF — на 21,9% та зростання HF — на 34,8% підтверджують цю думку. Як вважають J. Arendt [20], Clayton Vasey et al. [21], ще одним з імовірних ефектів мелатоніну є його позитивний вплив на серцеві ритми, тим більше, що в таких хворих із КП під впливом САМ зростає якість сну, зменшувалась денна сонливість та частота епізодів

апноє під час сну. На думку К. Lewandowska et al. [22], саме мелатонін і антагоністи рецепторів мелатоніну є широко використовуваними засобами в терапії порушень сну. Статистично значуще покращення якості сну під впливом мелатоніну отримали і інші дослідники, при цьому тривалість прийому препарату була дещо довшою [2]. Особливо важливі такі результати в пацієнтів із надмірною масою тіла та нічним апноє під час сну в коморбідних хворих [23].

Таким чином, отримані нами додаткові дані щодо плейотропних ефектів синтетичного аналога мелатоніну у хворих із коморбідністю ожиріння, артеріальної гіпертензії та синдрому подразненої кишки із закрепамми дозволяють рекомендувати його залучення до комплексної терапії, особливо при порушенні в них характеру харчової поведінки, ліпідного спектра крові, варіабельності серцевого ритму на зниження якості й тривалості сну.

## Список використаної літератури

- Bonnefont-Rousselot D. Obesity and Oxidative stress: Potential Roles of Melatonin as Antioxidant and Metabolic Regulation. *Endocrine Metabolic Immune Disorders*. 2014;3(114):159-168.
- Welecka-Kapika E, Klupinska G, Cajnacki Jan, Tomaszewska-Warda R, Blonska A, Chojnacki C. The effect of melatonin supplementation on the quality of sleep and Weight status in postmenopausal women. *Prz. Menopauzalny*. 2014;13(6):334-338. DOI: 10.5114/pm. 2014. 47986.
- Salah Kewin Tien Ho, Wong Ruben Kong Min and Ho Khek Yu. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol*. 2014 Mar. 14;20(10):2492-2498. DOI: 10.3748/wjg.v2. I 10.2492.
- Свиридова НК, Балкіна ІЩ, Карпенко НО. Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах — успішний досвід і нові можливості. *Український терапевтичний журнал*. 2021;3. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTI>. 2021. 3-47.
- Rozigo M, Machala KM, Sykora 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(3):261-6.
- Zhang Jingnan, Li Xiaohui, Li Mei, Fan Yanlu, Zheng Han, Zhang Shanshan, Rahman Nafis, Wolczynski Slawomir, Kretowski Adam, Li Xiangdong. Melatonin snhibts inflammasome associated activation of endothelin and macrophages attenuating pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res*. 2020, Nov 1;116(13):2156-2169. DOI: 10.1093/cvr/cvz.312.
- Lubelski Z, Durrer S, Busetto L, Dicker D, Far Pour-Lambert N. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary care. *Obes. Facts*. 2019;12(1):40-66.8.
- Ebry JA, Varat A, Sener G. Effects of Melatonin on the Tissue Factor activities of kidney, start and Brains experimental renovascular. hypertension. *Journal of marmara University institute of Health gienses*. 2012;2:78-83.
- Zukiewicz-sobczak W, Wobleska P, Zwolinski J, Chmielewska-Badora J. Obesity and poveztyparadox in developed countries. *Ann. Tgria Environ Med*. 2014;21(3):590-4.
- Cipolla-Neto GG, Amaral FG, Apache SC, Tan DX, Reiter RG. Melatonin, energy metabolism and obesity a review. *J. Pineal. Res*. 2014;56(4):371-81.
- Delpino FM, Figueira LM. Melatonin supplementation and anthropometric sndicatsons of Obsity. A systematsc review and meta analysis. *Nutrition*. 2021; 97-92.111399. <https://doi.Org/10/1016/J.met>
- Baker J, Kempinski K. Role of melatonin on blood pressure regulation: An. Adjunct antihypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018;45(8).
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvath B, Groseli LD, Ellis JG, Espic CA, Gansa-Borreguero G, Gjerstad VM, Gonsalves M. European guide line for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep researeh*. Fisest published: 05 Septembr, 2017. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Lokec K, Pawlowicz M, Winczyrk K, Chojnacki J, Klupinska G. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynol. Pol*. 2013;64(2):114-20.
- Fila M, Chojnacki J, Pawlowska E, Szczepanski J, Chojnaeki C, Blasia K, Kynurenine J. Pathway of tryptophan Metabolism in Migraine and Functional Gastrointestinal Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22.10134. <https://doi.org/10.3390/ijms221810134>
- Miron JC, Popescu F, Enacheson V, Cristea OM, Stjicanesen EC, Amzoin E, Amzou M and Popescu FD. Combination of olanzapine Pamoate with Melatonin and Metformin: Quantitative Changes in Raf Adipose Tissue. *Cure Health Sci J*. 2019. Oct-Des;45(4):372-382. DOI:10.12865/crjsj.45.04.05.
- Rubio-Gonzalez A, Reiter RI, Luxon-Delgado B, Potes Y, Caballero B, Boda IA, Solano JJ, Vega-Naredo J and Coto-Moutes A. Pleiotropic role of melatonin in brain mitochondria of obese mice. *Melatonin Research*. 2020:538-557. DOI: <https://doi.org/10.32794/mr11250078>
- Ziaadini, F, Aminae, M, Rastegar, MM, Abbasian, S and Memari, AH. Melatonin Supplementation Decreases AEROBIC Exercise Training induced-Lipid Peroxidation and Malondialdehyde in Sedentary Young Women. *Polish journal of Food and Nutrition Scienses*. 2017;67(3):225-232. DOI: <https://doi.org/10.1515/pjfn-2017-0001>

19. Calhoun DA, Yarding SM. Sleep and Hypertension. *Chest*. 2010 Aug.; 138(2):434-443. DOI: 10.1378/chest.09-2954.
20. Arendt Josephine. Melatonin. Countering Chaotic Time Cues. *Front Endocrinol*. 2019, 16 jnl.; 10.391. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019>
21. Vasey CI, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021 Oct;13(10):3480. DOI: 10.3390/nu13103480.
22. Lewandowska K, Malkiewicz MA, Sieminski M, Cubala WJ, Winkowski PJ, Medrzycka-Dabrowska WA. The Role of Melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and Delirium in intensive care unit—a clinical review. *Sleep. Med*. 2020 Mai;69:127-134. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.01.019
23. Sunwoo Jun-Sang, Bo Jung Hwang, Kim Won Joo, Chu Min Kyung, Chang-Hoyun, Yang Kwang Ik. Prevalence sleep characteristics and comorbidities in a population at high risk for obstructive sleep apnea; A nation wide questionnaire study in South Korea. *Plos One*. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193549>. February 28. 2018.

**Для цитування:** Міщук ВГ, Григоруk ГВ. Плейотропні ефекти синтетичного аналога мелатоніну в комплексній терапії коморбідної патології з поєднанням ожиріння, артеріальної гіпертензії та синдрому подразненої кишки із закрепамми. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(1):41-47. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-1.41.

**Адреса для листування:** Григоруk Галина Василівна, galina.grygoruk81@gmail.com; Івано-Франківський національний медичний університет, Вул Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000.

**Відомості про авторів:** Міщук Василь Григорович, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини). ORCID: 0000-0003-0428-3856; Григоруk Галина Василівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри фізичної та реабілітаційної медицини. ORCID: 0000-0002-7858-8444.

**Особистий внесок:** Міщук В.Г. — аналіз проблеми та результатів, написання статті; Григоруk Г.В. — проведення досліджень та аналіз результатів.

**Фінансування:** Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація з етики:** Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Проходження статті:** Надійшла до редакції 06.12.2021 року; перероблена 09.12.2021 року; прийнята до друку 15.12.2021 року; надрукована 31.03.2022 року.

**For citation:** Mishchuk VG, Grygoruk GV. Pleiotropic effects of a synthetic analogue of melatonin in the complex therapy of comorbid pathology with a combination of obesity, hypertension and irritable bowel syndrome with constipation. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnitsky* 2022;3(1):41-47. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-1.41.

**Correspondence address:** Grygoruk Galyna Vasylyivna, galina.grygoruk81@gmail.com; Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska Street, 2, Ivano-Frankivsk, 76000.

**Information about the authors:** Mishchuk Vasyl Hryhorovych, MD Sciences, Professor, Head of the Department of General Practice (Family Medicine). ORCID: 0000-0003-0428-3856; Grigoruk Halyna Vasylyivna, Candidate of Medical Sciences Science, Assistant of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine. ORCID: 0000-0002-7858-8444.

**Personal contribution:** Mishchuk VG — analysis of the problem and results, writing an article; Grigoruk GV — conducting research and analysis of results.

**Funding:** The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of Ethics:** The authors declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** Received 06 December 2021; revised on 09 December 2021; accepted 15 December 2021; published 31 March 2022.