

Влияние мелатонина на показатели артериального давления при различной выраженности десинхроноза

М. Г. Мельник, к.м.н., доцент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Influence of melatonin on blood pressure indicators with different severity of desynchronization

M. G. Melnik

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Резюме

Цель. Изучить динамику показателей артериального давления (АД) под влиянием экзогенно вводимого мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) при различных проявлениях десинхроноза циркадных ритмов АД (артериальной гипертензии – АГ, высоком нормальном АД) для определения схемы их эффективной компенсации. **Материал и методы.** В исследование включен 101 больной с десинхронозом циркадных ритмов АД – 52 пациента с АГ, составившие первую и вторую группы, и 49 лиц с высоким нормальным АД, представившие третью и четвертую группы. Больные второй и четвертой групп получали консервативную терапию, пациенты первой и третьей групп комбинировали ее совместно с мелатонином. Всем пациентам проводились измерение офисного АД, домашнее мониторирование АД (ДМАД), электрокардиография, суточное мониторирование АД (СМАД). **Результаты и обсуждение.** У больных первой и третьей групп по сравнению с группами традиционного лечения к концу периода наблюдения было установлено достоверно ($p < 0,05$) более сильное снижение офисного систолического АД (САД) / диастолического АД (ДАД): в первой группе по сравнению со второй – в 1,11 / 1,13 раза, в третьей группе по сравнению с четвертой – в 1,43 / 1,58 раза; достоверно более ($p < 0,05$) выраженное снижение САД/ДАД в ходе ДМАД – в 1,08 / 1,17 и 1,58 / 1,62 раза соответственно; достоверно ($p < 0,05$) более значительное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД/ДАД в ходе СМАД – в 1,13 / 1,20, 1,11 / 1,20, 1,23 / 1,25 и 1,47 / 1,31, 1,42 / 1,19, 1,54 / 1,41 раза соответственно; достоверно ($p < 0,05$) более частую регистрацию типа ритма dipper САД/ДАД – в 1,6 / 1,4 и 1,6 / 1,4 раза соответственно. Кроме того, у пациентов первой и третьей групп в динамике наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение среднедневной и средненочной вариабельности САД/ДАД (САД в первой группе на 27,3 и 41,3% соответственно; ДАД в первой группе на 20,1 и 26,3% соответственно; САД в третьей группе на 13,5 и 25,2% соответственно; ДАД в третьей группе на 12,2 и 28,2% соответственно). **Выводы.** При различных проявлениях десинхроноза циркадных ритмов АД (АГ, высоком нормальном АД) назначение мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца на фоне немедикаментозной терапии и антигипертензивных препаратов приводило к достоверно более эффективному снижению АД при его офисном измерении, ДМАД, СМАД с улучшением суточного (циркадного) ритма АД и нормализацией вариабельности АД.

Ключевые слова: десинхроноз, артериальная гипертензия, высокое нормальное артериальное давление, мелатонин.

Summary

Purpose. To study the dynamics of blood pressure (BP) indicators under the influence of exogenously administered melatonin (Melatonin-SZ, Severnaya Zvezda, Russia) with various manifestations of desynchronization of circadian BP rhythms (arterial hypertension – AH, high normal blood pressure) to determine the scheme of their effective compensation. **Material and methods.** The study included 101 patients with desynchronization of circadian rhythms of blood pressure – 52 patients with hypertension, constituting the first and second groups, and 49 individuals with high normal blood pressure, representing the third and fourth groups. Patients of the second and fourth groups received conservative therapy, patients of the first and third groups combined it with melatonin. All patients underwent measurements of office blood pressure, home monitoring of blood pressure (ABPM), electrocardiography, 24-hour blood pressure monitoring (ABPM). **Results and discussion.** In patients of the first and third groups, compared with the traditional treatment groups, by the end of the observation period, a significantly ($p < 0,05$) decrease in office systolic blood pressure (SBP) / diastolic blood pressure (DBP) was established: in the first group compared with the second – 1.11 / 1.13 times, in the third group compared with the fourth – 1.43 / 1.58 times; significantly more ($p < 0,05$) pronounced decrease in SBP / DBP during DMAD – by 1.08 / 1.17 and 1.58 / 1.62 times, respectively. Significantly ($p < 0,05$) more pronounced decrease in average daily, average nighttime SBP / DBP during ABPM – by 1.13 / 1.20, 1.11 / 1.20, 1.23 / 1.25 and 1.47 / 1.31, 1.42 / 1.19, 1.54 / 1.41 times, respectively; reliably ($p < 0,05$) more frequent registration of the dipper rhythm type SBP / DBP – 1.6 / 1.4 and 1.6 / 1.4 times, respectively. In addition, the dynamics of patients in the first and third groups showed a significant ($p < 0,05$) decrease in the mean daily and mean nighttime SBP / DBP variability (SBP in the first group by 27.3 and 41.3%, respectively; DBP in the first group by 20.1 and 26.3%, respectively; SBP in the third group by 13.5 and 25.2%, respectively; DBP in the third group by 12.2 and 28.2%, respectively). **Conclusions.** With various manifestations of desynchronization of circadian rhythms of blood pressure (AH, high normal blood pressure), the prescription of melatonin (Melatonin-SZ, Severnaya Zvezda, Russia) at a dose of 3 mg per day 30–40 minutes before bedtime for a month against the background of non-drug therapy and antihypertensive drugs led to a significantly more effective decrease in blood pressure at its office measurement, DMAD, ABPM with an improvement in the circadian rhythm of blood pressure and normalization of blood pressure variability.

Key words: desynchronization, arterial hypertension, high normal blood pressure, melatonin.

Десинхроноз представляет собой нарушение работы биологических часов, которые задают ритм с повторяющейся точностью различным системам жизнеобеспечения [1]. На сегодняшний день описано несколько форм десинхроноза. Так, внешний десинхроноз развивается вследствие

патологии синхронности биологического ритма внешнему фактору (освещенность, гелиогеомагнитные излучения, атмосферное электричество, атмосферные фронты, парциальное давление кислорода и пр.), что проявляется смещением максимума активности физиологических

функций по времени относительно акрофаз здоровых людей. Внутренний десинхроноз обусловлен сбоем циркадных ритмов гомеостатических функций между собой, что сопровождается нарушением последовательности физиологических процессов [1]. Острый десинхроноз возникает при

экстренном рассогласовании датчиков времени (свет, температура и т.д.), например при быстром перемещении организма во время трансмеридиальных перелетов. Хронический десинхроноз формируется в результате повторных нарушений синхронизации биоритмов организма с датчиками времени. Примером такого вида десинхроноза может служить развитие патологии органов и систем у человека при сменной работе. Явный десинхроноз проявляется дискомфортом и нарушениями физиологических функций в виде жалоб на плохой сон, раздражительность, снижение аппетита, изменение артериального давления (АД), обострение болей в суставах и др. Со временем явный десинхроноз становится менее выраженным и организм переходит в состояние скрытого десинхроноза. Наконец, выделяют тотальный и частичный десинхроноз. В первом случае констатируют нарушение всей циркадной системы организма человека, во втором – некоторых суточных ритмов, которые в обычном состоянии связаны друг с другом [2].

Доказано, что длительно существующий десинхроноз может быть как предшественником заболеваний, так и результатом действия последних [3], поскольку метеорологические факторы способны приводить к явлениям декомпенсации, если механизмы адаптации несовершенны или подорваны болезнью. В частности, при перепадах атмосферного давления у больных артериальной гипертензией (АГ) часто отмечаются гипертонические кризы, у пациентов со стенокардией напряжения – приступы ангинозной боли; сезонные факторы способны приводить к изменениям в показателях функционального состояния больных с формированием сезонных обострений многих заболеваний (ярким примером являются обострения нервно-психических расстройств, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в весеннее и осеннее время года) [1].

В регуляции циркадных ритмов организма принимает участие гормон мелатонин [4]. Сегодня известны его эффекты по влиянию на многочисленные физиологические процессы,

в том числе цикл «сон – бодрствование», температурные и иммунологические реакции, антиоксидантную и противоопухолевую защиту, колебания АД [5, 6]. Принимая во внимание большую значимость синхронизации биоритмов сердечно-сосудистой системы (ССС) для ее нормального функционирования, следует полагать, что при кардиологической патологии сформирован десинхроноз с качественным и (или) количественным дефицитом мелатонина. В этой связи весьма актуальным представляется проведение исследования по изучению результатов воздействия экзогенно вводимого мелатонина на чувствительные к нему маркеры циркадной системы разных этапов патологического процесса, а именно на показатели АД у больных с различной степенью выраженности гипертензивного состояния – от АГ до высокого нормального АД. Последнее расценивается в действующих российских [7] и европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии [8] как начинающаяся дисфункция контроля за АД, требующая соблюдения мероприятий по модификации образа жизни и даже назначения лекарственной терапии при очень высоком сердечно-сосудистом риске вследствие наличия сердечно-сосудистого заболевания.

Неуклонно возрастающий интерес в последние годы к проблеме десинхроноза с нарушением регуляции АД обусловлен и тем, что многие пациенты вынуждены принимать такие антигипертензивные препараты, как β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов [3], диуретики, снижающие уровень мелатонина [9]. Кроме того, в организме вышеуказанный гормон невозможно депонировать, его концентрация прогрессивно уменьшается по мере старения человека [3], а секреция практически всегда угнетается у лиц с ожирением, избыточной массой тела, курением [10] – известными сердечно-сосудистыми факторами риска АГ [11], распространение которых несколько десятилетий подряд носит характер неинфекционной эпидемии [12, 13]. Таким образом, приведенные данные способствуют

увеличению числа случаев десинхроноза и многообразию его форм в популяции, требующих для своей коррекции экзогенного введения мелатонина.

Цель работы – изучить динамику показателей АД под влиянием экзогенно вводимого мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) при различных проявлениях десинхроноза циркадных ритмов АД (АГ, высоким нормальным АД) для определения схемы их эффективной компенсации.

Материал и методы

В исследование включен 101 больной – 52 пациента с АГ (53,8% мужчин; средний возраст – $62,5 \pm 0,8$ года) и 49 лиц с высоким нормальным АД (69,4% мужчин; средний возраст – $45,8 \pm 0,3$ года), проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В. К. Красовитова» Минздрава Краснодарского края в 2019–2020 годах.

У 5 (9,6%) пациентов с АГ была диагностирована АГ I степени, у 20 (38,5%) – АГ II степени, у 25 (48,1%) – АГ III степени, у 2 (3,8%) – изолированная систолическая АГ, для коррекции которых были использованы антигипертензивные препараты основных и (или) дополнительных классов на немедикаментозном фоне [7, 8].

У 38 (77,6%) пациентов с высоким нормальным АД был выявлен очень высокий сердечно-сосудистый риск, в связи с чем, согласно рекомендациям экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) [7] и рабочей группы по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейского общества по АГ (ЕОАГ) [8], они нуждались в назначении антигипертензивных препаратов совместно с мероприятиями, направленными на модификацию образа жизни. Оставшимся пациентам с высоким нормальным АД была предложена немедикаментозная антигипертензивная тактика.

30 (29,7%) больных на первом опросе сообщили, что для лечения кардиологической патологии они ранее принимали β -адреноблокаторы, 35 (34,7%) – блокаторы

Таблица 1
Сопутствующие заболевания и состояния у обследованных больных

Заболевание, состояние	Количество случаев
Избыточная масса тела	50
Ожирение	34
Сахарный диабет	32
Стабильная стенокардия напряжения	30
Хроническая сердечная недостаточность	30
Атеросклероз периферических артерий	29
Хронический обструктивный бронхит	28
Транзиторная ишемическая атака	27
Хроническая обструктивная болезнь легких	25
Прочие	139
Всего	424

медленных кальциевых каналов, 49 (48,5%) – диуретики, использование которых сопряжено с низким уровнем мелатонина.

АГ и высокое нормальное АД у всех наблюдаемых пациентов были диагностированы на фоне сопутствующих заболеваний и состояний (табл. 1) – в среднем $4,2 \pm 0,2$ на одного больного. При этом в структуре сопутствующей патологии 1/5 случаев приходилась на долю избыточной массы тела и ожирения, сопровождающихся, как известно, низким уровнем мелатонина.

Анализ исходного статуса включенных в исследование лиц показал, что 34 (33,7%) из них являются заядлыми курильщиками с индексом курящего человека более 200 [14] и индексом «пачко-лет» – более 20 [15]. Наличие пагубной привычки – курения у обследуемых больных дополнительно способствовало формированию у них дефицита мелатонина.

Перед включением в исследование пациентам были выполнены:

- измерение офисного АД согласно обновленным российским [7] и европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии [8] на каждой руке по три раза с интервалами 1–2 минуты (если первые два измерения отличались более чем на 10 мм рт. ст., проводилось дополнительное измерение). За АД пациента было принято среднее значение из двух последних измерений. Высокое нормальное АД диагностировалось при офи-

сном значении систолического артериального давления (САД) 130–139 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального давления (ДАД) 85–89 мм рт. ст., АГ I степени – САД 140–159 мм рт. ст. и (или) ДАД 90–99 мм рт. ст., АГ II степени – САД 160–179 мм рт. ст. и (или) ДАД 100–109 мм рт. ст., АГ III степени – САД ≥ 180 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 110 мм рт. ст., изолированная систолическая АГ – САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. [7, 8];

- самостоятельное измерение АД пациентами в домашних условиях в течение 3–7 дней – домашнее мониторирование АД (ДМАД). Об АГ при выполнении ДМАД, по рекомендациям РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8], свидетельствовало среднее САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 85 мм рт. ст.;
- измерение АД через 1 и 3 минуты после принятия пациентами вертикального положения для исключения ортостатической гипотензии, проявляющейся снижением САД на ≥ 20 мм рт. ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. при вышеуказанном изменении положения тела [7, 8];
- электрокардиография на аппарате Shiller Cardiovit СН-6340 (Швейцария) с регистрацией стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях [16];
- суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппарата МДП-НС-02с «Восход» (Россия) по традиционной методике с анализом уровня и характера

колебания АД в дневные и ночные часы [17]. В качестве диагностических критериев АГ, по данным СМАД, были приняты: среднедневное САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) среднедневное ДАД ≥ 85 мм рт. ст., средненочное САД ≥ 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД ≥ 70 мм рт. ст., среднесуточное САД ≥ 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД ≥ 80 мм рт. ст. [7, 8]. Тип суточного (циркадного) ритма АД был определен с помощью степени ночного снижения (СНС) АД или суточного индекса: dipper – нормальная СНС АД (снижение АД на 10–20%), non-dipper – недостаточная СНС АД (снижение АД на 0–10%), over-dipper – повышенная СНС АД (снижение АД более 20%), night-peaker – повышение ночного АД. Вариабельность АД была рассчитана как стандартное отклонение от среднего значения АД в дневной и ночной периоды (нормальными значениями для САД приняты 15 мм рт. ст. днем и ночью, для ДАД – 14 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью). При превышении хотя бы одного из четырех критических значений у пациента была диагностирована повышенная вариабельность АД [18].

Критерии исключения из исследования:

- аллергические, псевдоаллергические реакции, идиосинкразия, индивидуальная непереносимость мелатонина;
- ортостатическая гипотензия;
- фибрилляция предсердий;
- сложные нарушения ритма сердца;
- заболевания, поражающие крупные сосуды в области верхних конечностей;
- травмы рук;
- тяжелые дерматозы;
- серьезные заболевания крови (геморрагическая пурпура, тромбоцитопения и пр.);
- прием мелатонина в течение полугода до включения пациента в исследование;
- психологическая неустойчивость,

связанная с проявлением повышенной агрессии или неспособностью самостоятельного обслуживания.

Методом конвертов больные с АГ были рандомизированы на первую и вторую группы, лица с высоким нормальным АД – на третью и четвертую группы; пациенты каждой пары групп были сопоставимы по демографическим, клиническим показателям, мероприятиям, направленным на модификацию образа жизни, характеру принимаемых антигипертензивных препаратов.

- Первая группа ($n = 27$) – больные с АГ – получали стандартную медикаментозную и немедикаментозную антигипертензивную терапию в сочетании с адаптогеном мелатонином (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца.
- Вторая группа ($n = 25$) – больные с АГ – получали стандартную медикаментозную и немедикаментозную антигипертензивную терапию.
- Третья группа ($n = 25$) – лица с высоким нормальным АД – получали стандартную немедикаментозную антигипертензивную терапию и принимали адаптоген мелатонин (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца (при необходимости им были назначены стандартные антигипертензивные препараты).
- Четвертая группа ($n = 24$) – лица с высоким нормальным АД – получали стандартную немедикаментозную антигипертензивную терапию (при необходимости им были назначены стандартные антигипертензивные препараты).

Еженедельно проводилась комплексная оценка состояния здоровья пациентов с регистрацией стандартной ЭКГ. Через месяц наблюдения больным повторно было выполнено СМАД.

Пациенты вели дневники, в которых регистрировали результаты

ДМАД, включая измерения АД для исключения ортостатической гипотензии, и частоту пульса.

Больные были осведомлены, что при ухудшении самочувствия, развитии нежелательных эффектов они могут получить консультацию по телефону или явиться для осмотра ранее назначенного срока.

Критериями эффективности проводимого лечения служили:

- достижение целевого уровня офисного АД в соответствии с критериями РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8] – при условии хорошей переносимости лечения для пациентов в возрасте 64 лет и моложе при наличии изолированной АГ, АГ в комбинации с сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца, или инсультом в анамнезе: снижение САД до 130 мм рт. ст., но не менее 120 мм рт. ст., снижение ДАД до 70–79 мм рт. ст. (при наличии у пациентов 64 лет и моложе АГ в комбинации с хронической болезнью почек, а также у больных 65 лет и старше – до 130–139 / 70–79 мм рт. ст. соответственно);
- отсутствие АГ при ДМАД, что, по рекомендациям РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8], отвечает среднему САД в течение 3–7 дней менее 135 мм рт. ст. и (или) среднему ДАД – менее 85 мм рт. ст.;
- нормализация уровня АД в ходе СМАД согласно требованиям РМОАГ/ЕОК/ЕОАГ [7, 8]: среднее САД менее 135 мм рт. ст. и (или) среднее ДАД менее 85 мм рт. ст., средненочное САД менее 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД менее 70 мм рт. ст., среднесуточное САД менее 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД менее 80 мм рт. ст.;
- улучшение суточного (циркадного) ритма АД;
- нормализация вариабельности АД.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Все

изучаемые показатели имели правильное распределение. Количественные показатели представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении различий двух средних количественных величин, рассчитанных для несвязанных между собой вариационных рядов, применялся t -критерий Стьюдента, для сравнения связанных количественных совокупностей – парный t -критерий Стьюдента. Качественные показатели приведены в абсолютных числах с указанием процентов. Оценка значимости различий при изучении качественных показателей рассчитывалась с помощью t -критерия Стьюдента для относительных величин. Достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во всех группах лечения АГ и высокого нормального АД через месяц наблюдения было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня офисного САД/ДАД (табл. 2): в первой группе – на 29,8% / 31,2%, во второй – на 26,8% / 27,6%, в третьей – на 7,6% / 16,8%, в четвертой – на 5,3% / 10,6%. Однако в группах комбинированного применения стандартной антигипертензивной терапии с мелатонином было установлено достоверно ($p < 0,05$) более сильное снижение офисного САД/ДАД к концу периода наблюдения по сравнению с группами традиционного лечения: в первой группе по сравнению со второй – в 1,11 / 1,13 раза, в третьей группе по сравнению с четвертой – в 1,43 / 1,58 раза.

Вышеуказанная динамика снижения АД прослеживается в результатах ДМАД (табл. 3) и СМАД (табл. 4, 5). Как видно из табл. 3, у пациентов всех групп на фоне лечения было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение САД/ДАД в ходе ДМАД (первая группа – на 28,4% / 30,3%, вторая – на 26,2% / 25,8%, третья – на 10,3% / 18,3%, четвертая – на 6,5% / 11,3%) с достижением критерия эффективности проводимой терапии. В то же время у больных первой и третьей групп, использовавших мелатонин, этот эффект был выражен достоверно ($p < 0,05$) сильнее в сопоставлении с группами сравнения в 1,08 / 1,17 и 1,58 / 1,62 раза соответственно.

Таблица 2
Динамика офисного САД/ДАД (М ± SD)

Показатель	Исходно САД/ДАД, мм рт. ст.	Через 1 месяц САД/ДАД, мм рт. ст.	Р между 1 и 2
	1	2	
АГ			
Первая группа (n = 27)	178,2 ± 3,4 / 106,5 ± 1,7	125,1 ± 0,5 / 73,3 ± 0,5*	p < 0,05 / p < 0,05
Вторая группа (n = 25)	175,6 ± 3,1 / 104,1 ± 1,5	128,5 ± 0,7 / 75,4 ± 0,6	p < 0,05 / p < 0,05
Высокое нормальное АД			
Третья группа (n = 25)	138,1 ± 0,6 / 88,1 ± 0,3	127,6 ± 0,4 / 73,3 ± 0,3*	p < 0,05 / p < 0,05
Четвертая группа (n = 24)	136,8 ± 0,5 / 87,4 ± 0,2	129,6 ± 0,3 / 78,1 ± 0,1	p < 0,05 / p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05 между группами сравнения.

Таблица 3
Динамика домашнего мониторинга САД/ДАД (М ± SD)

Показатель	Исходно САД/ДАД, мм рт. ст.	Через 1 месяц САД/ДАД, мм рт. ст.	Р между 1 и 2
	1	2	
АГ			
Первая группа (n = 27)	176,1 ± 2,8 / 104,2 ± 1,6	126,1 ± 0,772,6 ± 0,6*	p < 0,05 / p < 0,05
Вторая группа (n = 25)	173,2 ± 2,9 / 103,3 ± 1,4	127,9 ± 0,5 / 76,6 ± 0,5	p < 0,05 / p < 0,05
Высокое нормальное АД			
Третья группа (n = 25)	137,8 ± 0,5 / 87,1 ± 0,4	123,6 ± 0,6 / 71,2 ± 0,4*	p < 0,05 / p < 0,05
Четвертая группа (n = 24)	136,7 ± 0,3 / 87,0 ± 0,4	127,8 ± 0,5 / 77,2 ± 0,2	p < 0,05 / p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05 между группами сравнения.

Как следует из табл. 4, у больных АГ в ходе СМАД показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного САД/ДАД через заявленный контрольный интервал достоверно ($p < 0,05$) снижались как в первой (на 29,3% / 31,7%, 27,8% / 30,5%, 28,3 / 32,5% соответственно), так и во второй (на 26,0% / 26,5%, 25,0% / 25,4%, 23,1% / 26,1% соответственно) группах. При этом достоверно ($p < 0,05$) более значительное снижение приведенных показателей было зарегистрировано у больных первой группы, в комплексную терапию которых был включен адаптоген мелатонин, по сравнению с группой

контроля – в 1,13 / 1,20, 1,11 / 1,20 и 1,23 / 1,25 раза соответственно.

У лиц с высоким нормальным АД показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного САД/ДАД в ходе СМАД спустя месяц наблюдения (табл. 5) достоверно ($p < 0,05$) снижались в третьей группе на 8,7% / 18,5%, 5,1% / 13,6%, 19,4% / 25,8% соответственно; в четвертой – на 5,9% / 14,1%, 3,6% / 11,4%, 12,6% / 18,3% соответственно. Последние данные отражают достоверно ($p < 0,05$) меньшее снижение уровня АД (в 1,47 / 1,31, 1,42 / 1,19 и 1,54 / 1,41 раза соответственно) у больных, придерживающихся

консервативного лечения, по сравнению с пациентами, сочетающими современные антигипертензивные методики и адаптоген мелатонин.

Полученные результаты более выраженного снижения уровня АД у больных АГ и лиц с высоким нормальным АД, использовавших мелатонин (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия), как представляется, обусловлены следующими причинами. Прежде всего, это наличие характерной особенности у данного гормона к прямому релаксирующему действию на гладкую мускулатуру аорты [19] и его участие в регуляции сосудистого тонуса в виде снижения симпатической

Таблица 4
Динамика показателей АД у больных АГ по данным СМАД (М ± SD)

Показатель	Первая группа (n = 27)	Вторая группа (n = 25)	Р между 1 и 2
	1	2	
Исходно			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	177,3 ± 2,7 / 104,3 ± 1,2	174,1 ± 2,9 / 103,7 ± 1,1	p > 0,05 / p > 0,05
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	180,5 ± 2,3 / 108,1 ± 0,8	178,6 ± 2,5 / 105,7 ± 0,9	p > 0,05 / p > 0,05
Средненочное САД/ДАД, мм рт. ст.	151,4 ± 0,9 / 93,5 ± 0,7	152,5 ± 1,0 / 93,1 ± 0,8	p > 0,05 / p > 0,05
Через 1 месяц			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	125,3 ± 0,8 / 71,2 ± 0,6*	128,8 ± 0,9 / 76,2 ± 0,5*	p < 0,05 / p < 0,05
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	130,3 ± 0,9 / 75,1 ± 0,7*	133,9 ± 0,8 / 78,8 ± 0,6*	p < 0,05 / p < 0,05
Средненочное САД/ДАД, мм рт. ст.	108,5 ± 0,8 / 63,1 ± 0,5*	117,3 ± 0,7 / 68,8 ± 0,6*	p < 0,05 / p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 5
Динамика показателей АД у больных с высоким нормальным АД, по данным СМАД (M ± SD)

Показатель	Третья группа (n = 25)	Четвертая группа (n = 24)	Р между 1 и 2
	1	2	3
Исходно			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	137,4 ± 1,0/88,6 ± 1,1	136,4 ± 1,1/86,8 ± 0,9	p > 0,05/p > 0,05
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	138,0 ± 0,9/88,1 ± 0,8	138,0 ± 0,7/88,3 ± 0,6	p > 0,05/p > 0,05
Средноночное САД/ДАД, мм рт. ст.	136,9 ± 0,7/86,2 ± 0,6	134,8 ± 0,8/84,3 ± 0,8	p > 0,05/p > 0,05
Через 1 месяц			
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	125,5 ± 0,972,2 ± 0,5*	128,4 ± 1,0/74,6 ± 0,4*	p < 0,05/p < 0,05
Среднедневное САД/ДАД, мм рт. ст.	130,9 ± 0,776,1 ± 0,3*	133,1 ± 0,6/78,2 ± 0,6*	p < 0,05/p < 0,05
Средноночное САД/ДАД, мм рт. ст.	110,3 ± 0,564,0 ± 0,4*	117,8 ± 0,6/68,9 ± 0,3*	p < 0,05/p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

вазоконстрикции с уменьшением плазменной концентрации норадреналина, понижения чувствительности постсинаптических α-адренорецепторов [20–22]. Кроме того, мелатонин способен усиливать антигипертензивную терапию благодаря самостоятельному увеличению синтеза сосудорасширяющих веществ (оксида азота, простациклина) и уменьшению – вазопрессорных соединений (вазопрессина, тромбосана, серотонина). Наконец, адаптоген мелатонин, проявляя противотревожную и антиневротическую активность [23], вносит свой вклад

в центральный механизм снижения АД. В дополнение к вышеуказанному также следует отметить, что у мелатонина описана способность к снижению в крови уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности с торможением их перекисного окисления [23, 5, 6], что в конечном итоге улучшает структуру сосудистой стенки, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и тем самым АД. Сегодня в соответствии с рекомендациями экспертов РМОАГ [7] и ЕОК/ЕОАГ [8] нормализация липидного профиля у больных АГ расценивается

как первичная профилактика сердечно-сосудистого риска. Таким образом, следует полагать, что назначение мелатонина, помимо влияния на АД, способно выполнять еще и эту задачу, что существенно расширяет возможности использования препарата в кардиологической практике.

В ходе анализа динамики АД, по данным СМАД (табл. 4–5), также было установлено, что как у пациентов с АГ, так и у лиц с высоким нормальным АД, присоединение к антигипертензивной терапии адаптогена мелатонина высокоэффективно снижало АД

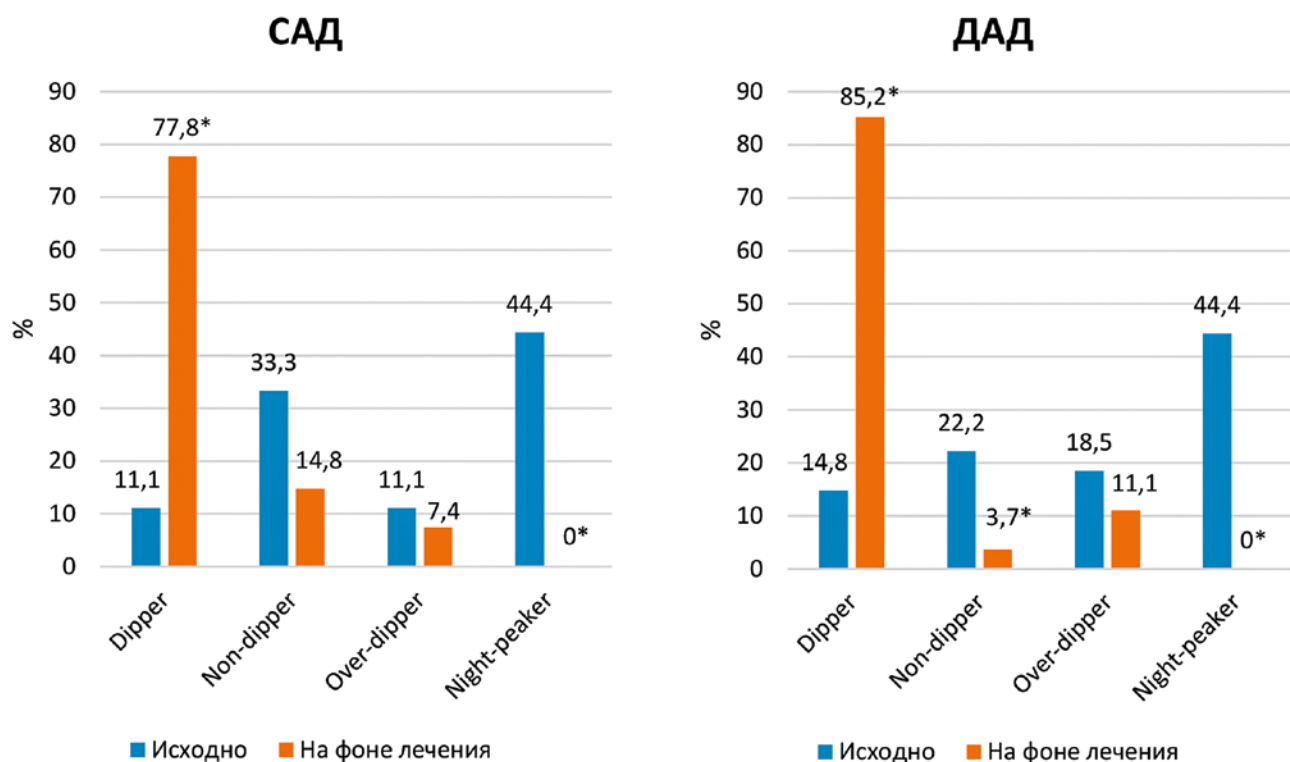


Рисунок 1. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных первой группы, n = 27.
Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

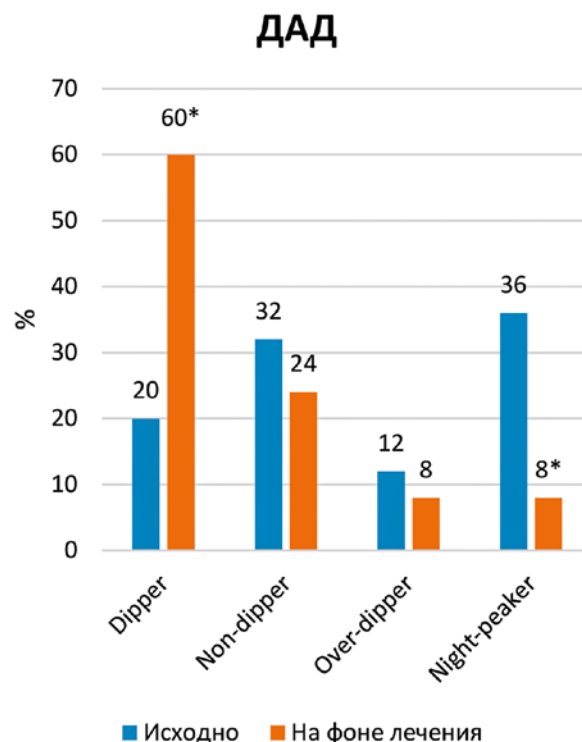
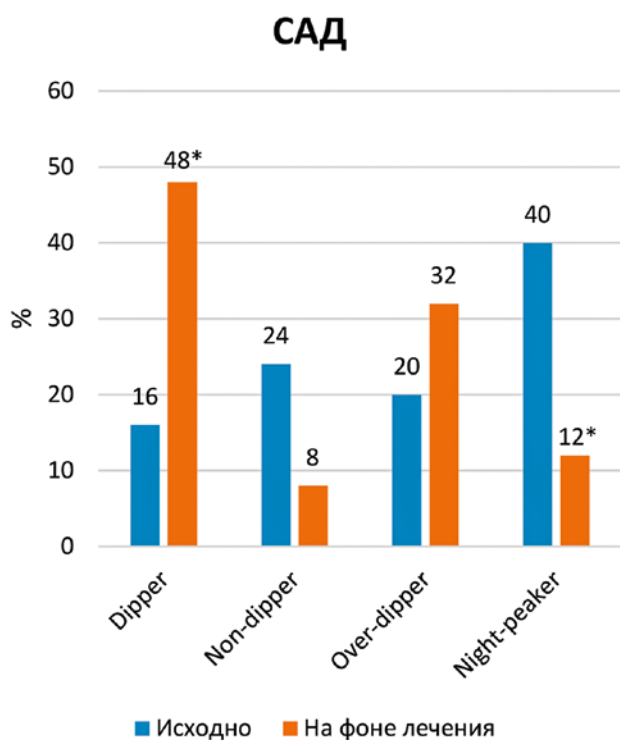


Рисунок 2. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных второй группы, n = 25. Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

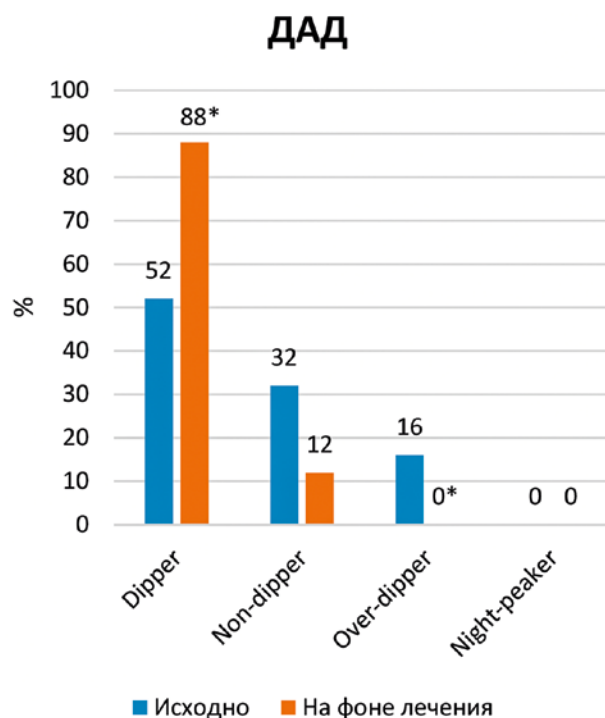
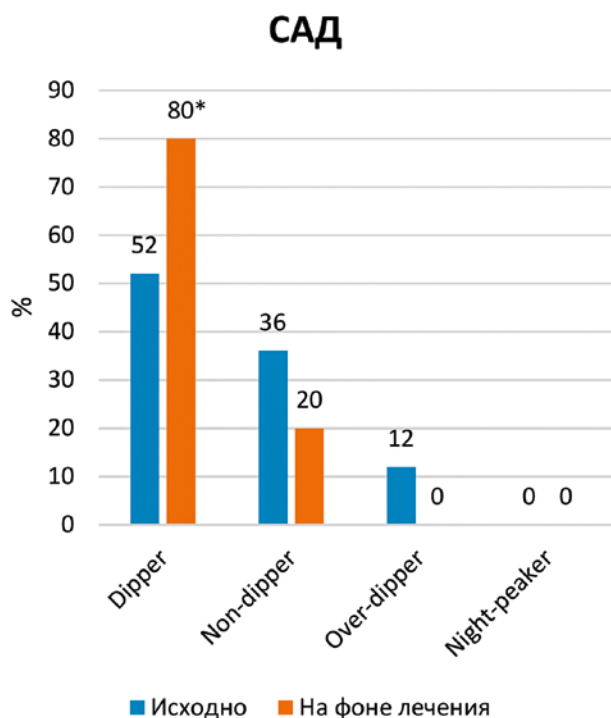


Рисунок 3. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных третьей группы, n = 25. Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

в ночное время, что можно объяснить максимальной секрецией гормона в данное время суток: в 2 часа ночи его концентрация в крови составляет 42–75 пг/мл, днем – 1–3 пг/мл [5].

В действующих *клинических рекомендациях по АГ Минздрава России*

отдельно акцентировано внимание на необходимость тщательного контроля за показателями АД в ночные часы, поскольку доказано, что ночная гипертензия ассоциируется с высоким риском инфаркта и инсульта [11]. В этой связи назначение мелатонина,

обладающего не только прекрасной способностью к снижению ночного АД, но и коррекции характера суточного индекса в целом (рис. 1–4), представляется весьма привлекательным.

Как видно из рис. 1, у больных первой группы, которым был

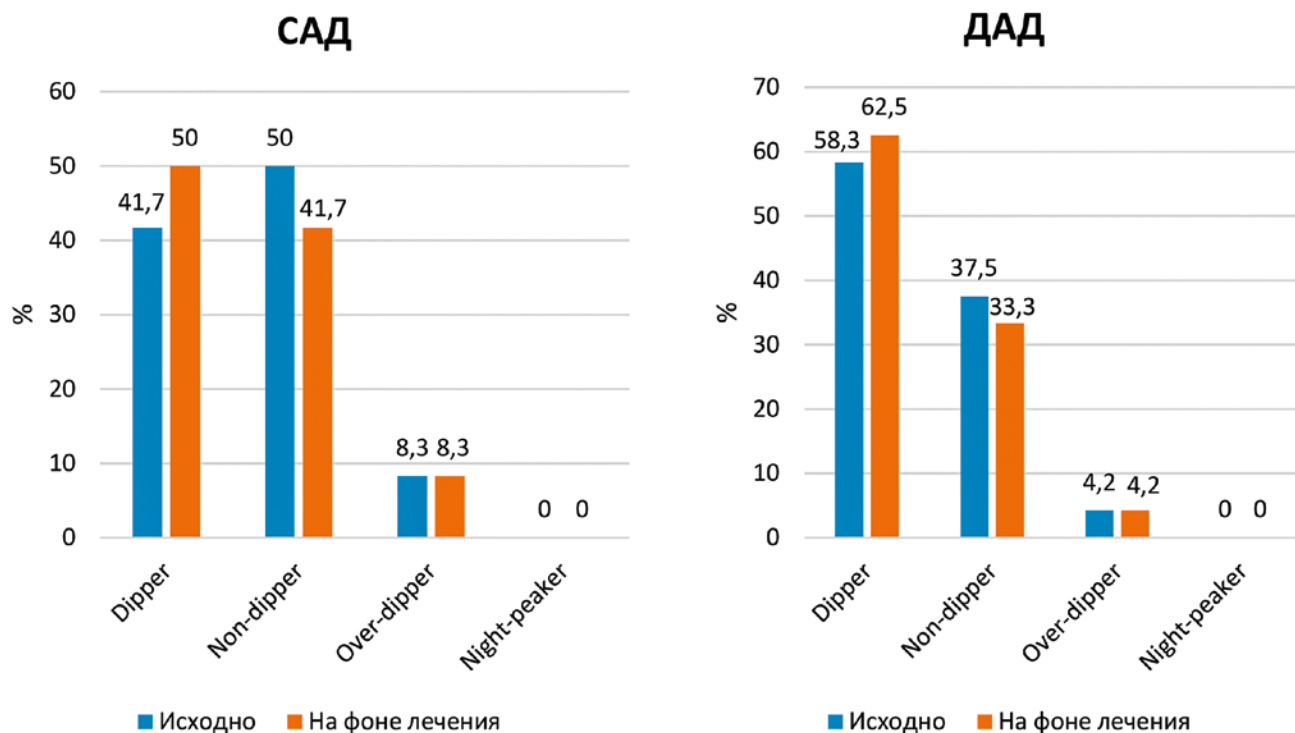


Рисунок 4. Суточный индекс АД, по данным СМАД, у больных четвертой группы, n = 24.

назначен мелатонин, в динамике достоверно ($p < 0,05$) чаще регистрировался тип ритма dipper САД в 7,0 раза и ДАД в 5,8 раза, не было зафиксировано случаев типа ритма night-peaker САД и ДАД, достоверно уменьшилось число пациентов с типом ритма non-dipper ДАД в 6,0 раза по сравнению с исходными данными. У больных второй группы (рис. 2), ведение которых осуществлялось традиционным методом, к концу периода наблюдения также достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечался тип ритма dipper САД в 3,0 раза и ДАД в 3,0 раза; достоверно ($p < 0,05$) реже – тип ритма night-peaker САД в 3,3 раза и ДАД в 4,5 раза. При этом позитивные изменения суточного (циркадного) ритма АД у больных АГ, регулярно употреблявших мелатонин, были выявлены достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем у пациентов, в схему которых мелатонин не был включен, по отношению к типу ритма dipper САД в 1,6 раза, ритму типа dipper ДАД – в 1,4 раза; достоверно ($p < 0,05$) реже по отношению к типу ритма over-dipper САД в 4,3 раза и типу ритма non-dipper ДАД в 6,5 раза.

Как следует из рис. 3, у лиц третьей группы с высоким нормальным АД, принимавших мелатонин, исходно

суточный индекс САД и ДАД был представлен такими типами ритма, как dipper, non-dipper и over-dipper. В динамике их достоверные ($p < 0,05$) изменения были выражены увеличением числа типа ритма dipper САД в 1,5 раза и ДАД в 1,7 раза, отсутствием регистрации типа ритма over-dipper ДАД. У пациентов четвертой группы (рис. 4), ведение которых проводилось без назначения мелатонина, профиль исходного суточного индекса АД был аналогичен больным третьей группы, однако его достоверных колебаний на фоне лечения отмечено не было. Кроме того, требуется отметить, что у больных четвертой группы, по сравнению с пациентами третьей, в динамике достоверно ($p < 0,05$) реже наблюдалась нормальная СНС АД (тип ритма dipper) – САД 1,6 раза, ДАД – 1,4 раза.

Полученные результаты улучшения суточного (циркадного) ритма АД у пациентов, использовавших мелатонин, можно объяснить тем, что гормон благодаря центральной ритморганизующей активности [23] обеспечивает восстановление, синхронизацию биологических ритмов разной частоты и формирует более четкий суточный периодизм, а значит, и более эффективную компенсацию

имеющейся патологии, поскольку стабилизация ритмических процессов служит одной из причин устойчивости организма к различным патогенным воздействиям [24].

В табл. 6 представлены данные о динамике вариабельности АД у исследуемых пациентов, по данным СМАД. Исходно у всех больных с АГ и высоким нормальным АД была отмечена повышенная вариабельность АД, которая нормализовывалась через месяц наблюдения в первой, третьей и четвертой группах. При этом в первой и третьей группах, пациенты которых принимали мелатонин, среднедневная и средненочная вариабельность САД/ДАД достоверно ($p < 0,05$) уменьшались по сравнению с исходными данными (САД в первой группе на 27,3 и 41,3 % соответственно; ДАД в первой группе на 20,1 и 26,3 % соответственно; САД в третьей группе на 13,5 и 25,2 % соответственно; ДАД в третьей группе на 12,2 и 28,2 % соответственно), чего не наблюдалось у лиц четвертой группы, не использовавших мелатонин. Как и у пациентов второй группы с АГ, не принимавших мелатонин и достигших на фоне лечения лишь уменьшения вариабельности АД без ее нормализации, у больных

Показатель	1 группа (n = 27)	2 группа (n = 25)	3 группа (n = 25)	4 группа (n = 24)
Исходно				
Среднедневная вариабельность САД, мм рт. ст.	18,7 ± 2,1	17,5 ± 1,8	15,5 ± 0,7	15,1 ± 0,5
Среднедневная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	15,9 ± 1,2	15,2 ± 1,0	13,9 ± 0,6	13,6 ± 0,5
Средненочная вариабельность САД, мм рт. ст.	19,6 ± 2,3	19,1 ± 2,5	15,9 ± 0,9	15,4 ± 0,8
Средненочная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	14,5 ± 1,6	14,9 ± 1,9	13,1 ± 1,6	12,8 ± 1,5
Через 1 месяц				
Среднедневная вариабельность САД, мм рт. ст.	13,6 ± 1,1*	15,5 ± 1,4	13,4 ± 0,6*	13,6 ± 0,6
Среднедневная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12,7 ± 0,9*	13,3 ± 1,2	12,2 ± 0,4*	12,9 ± 0,3
Средненочная вариабельность САД, мм рт. ст.	11,5 ± 1,4*	13,3 ± 1,7	11,9 ± 1,1*	13,1 ± 1,0
Средненочная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	10,7 ± 0,6*	11,6 ± 0,5	9,4 ± 0,4*	9,9 ± 0,2

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

четвертой группы с высоким нормальным АД, схема ведения которых не включала мелатонин, и продемонстрировавших в динамике отсутствие достоверного уменьшения вариабельности АД, можно предполагать формирование нестойкого антигипертензивного эффекта проводимой у них терапии без стабильного контроля за АД, дополнительного органопротективного действия, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [25].

В течение всего исследования контроль за частотой сердечных сокращений не выявил ее значимых сдвигов при назначении мелатонина, а следовательно, снижение АД на фоне мелатонина не обусловлено брадикардическим эффектом гормона [23], что весьма привлекательно для пациентов с брадикардией и риском его развития. В группах применения мелатонина не было зафиксировано и явлений ортостатической гипотензии.

Мелатонин (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) хорошо комбинируется с различными лекарственными средствами и проявил себя как безопасный фармакологический препарат без токсических эффектов.

Выводы

При различных проявлениях десинхронизации циркадных ритмов АД (АГ, высоком нормальном АД) назначение адаптогена мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда», Россия) в дозе 3 мг в сутки за 30–40 минут до сна в течение месяца

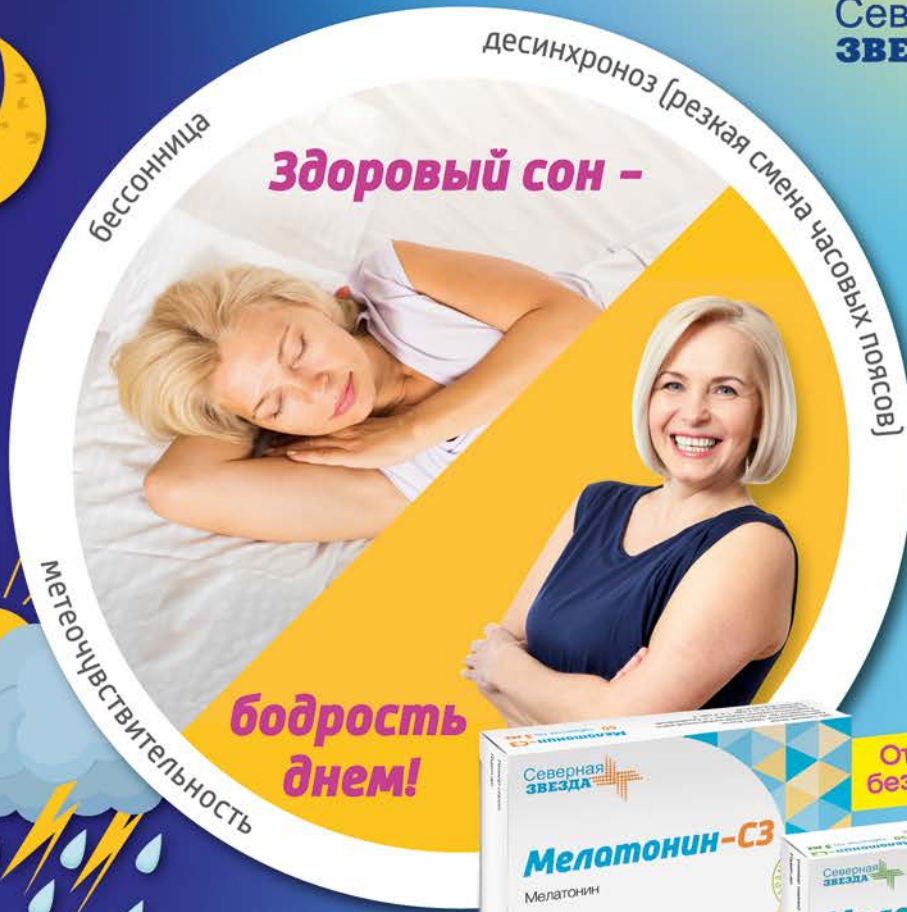
на фоне немедикаментозной терапии и антигипертензивных препаратов привело, по сравнению с консервативной тактикой ведения данных пациентов, к достоверно более эффективному снижению АД при его офисном измерении, ДМАД, СМАД с улучшением суточного (циркадного) ритма АД благодаря оптимальному гипотензивному действию препарата в ночное время, а также нормализации вариабельности АД, обеспечивающих стабильный контроль за АД, формирование дополнительного органопротективного эффекта у препарата со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Как при развернутой клинической картине заболевания, так и на его начальном этапе формирования мелатонин обеспечивал компенсацию десинхронизации благодаря присущему гормону многогранному влиянию на состояние ССС. Наличие у препарата плеотропных гипохолестеринемического действия и органопротекции позволяет обсудить вопрос о включении мелатонина в программу первичной профилактики сердечно-сосудистого риска при АГ и высоком нормальном АД с расширением показаний к применению препарата в кардиологической практике.

Список литературы

- Oransky I. E., Tsarfis P. G. *Biorhythmology and chronotherapy (chronobiology and chronobalnearphysiotherapy)*. М.: Higher school, 1989; 159 p. [Russian: Оранский И. Е., Царфис П. Г. Биоритмология и хронотерапия (хронобиология и хронобалансифизиотерапия). – М.: Высшая школа, 1989; 159 с.]

- Alyakrinsky B. S. *Biological rhythms and organization of human life in space.* – М.: The science, 1983; Vol. 46: 248 p. (Series: Problems of Space Biology). [Russian: Алякринский Б. С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе. – М.: Наука, 1983; Т. 46: 248 с. (Серия: Проблемы космической биологии)]
- Nesterova M. V. *Melatonin is an adaptogen with multimodal action.* *Meditsinskiy sovet.* 2015; 18: 50–53. [Russian: Нестерова М. В. Мелатонин – адаптоген с мультимодальными возможностями. Медицинский совет. 2015; 18: 50–53]. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-18-50-53>.
- Naumov A. V., Konyukh E. A. *Melatonin: biomedical functions. Health and environmental issues.* 2011; 3 (29): 132–136. [Russian: Наумов А. В., Конюх Е. А. Мелатонин: медико-биологические функции. Проблемы здоровья и экологии. 2011; 3(29): 132–136]
- Vasendin D. V. *Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of study.* *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2016; 3 (55): 171–178. [Russian: Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 3 (55): 171–178]
- Pyatin V. F., Romanchuk N. P., Volobuev A. N. *Circadian control of the brain-microbiota neural network.* *Bulletin of science and practice.* 2018; 4 (11): 69–90. [Russian: Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Циркадианное управление нейросетью «мозг-микробиота». Биотехнология науки и практики. 2018; 4 (11): 69–90]. DOI: 10.5281/zenodo.1488108.
- Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. *On behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension.* 2019; 16 (1): 6–31. [Russian: Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).* *European Heart Journal.* 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Borisenok O. A., Bushma K. M. *The biological role of melatonin and the clinically important effects of its combination with xenobiotics.* *Medical news.* 2011; 1: 26–30. [Russian: Борисенко О. А., Бушма К. М. Биологическая роль мелатонина и клинически важные эффекты его комбинации с ксенобиотиками. Медицинские новости. 2011; 1: 26–30]
- Schernhammer E. S., Kroenke C. H., Dowsett M., Folkard E., Hankinson S. E. *Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels.* *Journal of Pineal*

Северная
ЗВЕЗДА



Мелатонин-СЗ

www.melatonin-sz.ru

Для облегчения засыпания, повышения качества сна,
восстановления нарушенных биоритмов*



Способствует нормализации ночного сна*



Помогает адаптироваться к перемене часовых поясов*



1 раз в день за 30 минут до сна*

* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Мелатонин-СЗ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИ-
РУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- Research. 2006; 40 (2): 116–124. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00285.x>.
11. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020; 162 p. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>. [Russian: Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020; 162 с. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>]
 12. Tobacco dependence syndrome, adult tobacco withdrawal syndrome. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018; 53 p. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/907>. [Russian: Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018; 53 с. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/907>]
 13. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V., Shestakova E. A. et al. Morbid obesity treatment in adults. Obesity and metabolism. 2018; 15 (1): 53–70. [Russian: Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Шестакова Е. А. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (1): 53–70]. DOI: 10.14341/OMET2018153–70.
 14. Antonov V. N. Etiological and clinical aspects of manifestation the various variants of chronic obstructive pulmonary disease course. Siberian Medical Review. 2017; 5: 35–40. [Russian: Антонов В. Н. Этиологические и клинические аспекты манифестации различных вариантов течения хронической обструктивной болезни легких. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 5: 35–40]. DOI: 10.20333/2500136–2017–5–35–40.
 15. Gassan D. A., Naumov D. E., Kotova O. O., Prikhodko A. G., Kolosov V. P. TRPM8 gene polymorphism and smoking as the factors of severe bronchial obstruction in patients with asthma. Bulletin physiology and pathology of respiration. 2017; 1 (65): 24–30. [Russian: Гассан Д. А., Наумов Д. Е., Котова О. О., Приходько А. Г., Колосов В. П. Полиморфизм гена TRPM8 и курение как факторы формирования тяжелой бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017; 1 (65): 24–30]. DOI: 10.12737/article_59acaae9dad902.64338769.
 16. Doshchitsin V. L. Guide to practical electrocardiography. – М.: MEDpress-Inform, 2015; 416 p. [Russian: Дошицин В. Л. Руководство по практической электрокардиографии. – М.: МЕДпресс-Информ, 2015; 416 с]. ISBN 978–5–00030–238–5.
 17. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilò G. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. Journal of Hypertension. 2014; 32 (7): 1359–1366. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.
 18. Vodop'yanova O. A., Moiseeva I. Ya., Rodina O. P., Kustikova I. N., Antropova N. V. The influence of cytoflavin and cardioxipin on the parameters of 24-hour arterial pressure monitoring in patients with chronic cerebral circulation insufficiency, arterial hypertension and hypercholesterolemia. Clinical medicine. 2015; 93 (2): 67–71. [Russian: Водопьянова О. А., Моисеева И. Я., Родина О. П., Кустикова И. Н., Антропова Н. В. Влияние цитофлавина и кардиоксипина на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертонии и гиперхолестеринемии. Клиническая медицина. 2015; 93 (2): 67–71]
 19. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. Neuroendocrinology Letters. 2002; 23 (Suppl. 1): 79–83
 20. Kawashima K., Miwa Y., Fujimoto K., Ohata H., Nishino H., Koike H. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. Clinical and Experimental Hypertension. 1987; 9 (7): 1121–1131. DOI: 10.3109/10641968709160037.
 21. K-Lafamme A., Wu L., Foucart S., de Champlain J. Impaired basal sympathetic tone and alpha-1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. American Journal of Hypertension. 1998; 11 (2): 219–229. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00401-9.
 22. Girouard H., Chulak Ch., LeJossec M., Lamontagne D., de Champlain J. Chronic antioxidant treatment improves sympathetic functions and beta-adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rats. Journal of Hypertension. 2003; 21 (1): 179–188. DOI: 10.1097/00004872-200301000-00028.
 23. Arushanyan E. B., Mastiyagina O. A. The value of melatonin for the activity of the cardiovascular system and its pharmacological regulation. Experimental and Clinical Pharmacology. 2008; 71 (3): 65–71. [Russian: Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008; 71 (3): 65–71]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2008-71-3-65-71>.
 24. Arushanyan E. B. The universal therapeutic potential of melatonin. Clinical medicine. 2013; 2: 4–8. [Russian: Арушанян Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина. Клиническая медицина. 2013; 2: 4–8]
 25. Kislyak O. A., Postnikova S. L., Kopelev A. A. Assessment of blood pressure variability and its decrease at nighttime in the program ORIGINAL. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 29–32. [Russian: Кисляк О. А., Постникова С. Л., Копелев А. А. Результаты оценки вариабельности артериального давления и степени его снижения в ночные часы в программе ОРИГИНАЛ. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 29–32]

