

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-284-293

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Ф.Д. БОБОВЕВ¹, Р.Г. СОХИБОВ¹, Ш.Ф. ОДИНАЕВ², А.А. УМАРОВ¹, Ш.А. СУЛАЙМОНОВА¹

¹ Кафедра внутренних болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Кафедра внутренних болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Представлены данные литературы, посвященные вопросам влияния мелатонина на уровень артериального давления (АД) у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ). АГ, будучи одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых патологий, занимает ключевое место в медицинских исследованиях. Мелатонин, воздействующий как на уровне всего организма, так и на уровне регуляторных механизмов, особенно при нарушениях его продукции, может играть существенную роль в развитии АГ. На сегодняшний день мелатонин не рассматривается как специфическое средство лечения определенной болезни, а скорее, как многофункциональный элемент, способствующий поддержанию гомеостаза в организме. Было подтверждено, что использование мелатонина в сочетании с гипотензивной терапией у пожилых лиц с АГ способствует достижению более эффективных результатов лечения. Исследование воздействия мелатонина на уровень АД у лиц пожилого возраста с АГ представляет значительный научный интерес. Особенно актуальным является изучение взаимосвязи между индивидуальными характеристиками секреции мелатонина и предрасположенностью к возникновению сердечно-сосудистых осложнений. Эта тема требует дополнительных исследований для более глубокого понимания. Было проанализировано более 400 источников, посвященных различным аспектам влияния мелатонина на уровень АД по материалам электронных баз PubMed и Google Scholar. Из них были отобраны и включены в исследование 44 с учётом ключевых слов.

Ключевые слова: мелатонин, артериальное давление, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, пожилой возраст.

Для цитирования: Бобоев ФД, Сохибов РГ, Одинаев ШФ, А.А. Умаров, Сулаймонова ША. Влияние мелатонина на уровень артериального давления у лиц пожилого возраста. *Вестник Авиценны*. 2024;26(2):284-93. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-2-284-293>

EFFECTS OF MELATONIN ON BLOOD PRESSURE IN THE ELDERLY

F.D. BOBOEV¹, R.G. SOKHIBOV¹, SH.F. ODINAEV², A.A. UMAROV¹, SH.A. SULAYMONOVA¹

¹ Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Internal Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The study provides literature data on the impact of melatonin on blood pressure (BP) in elderly individuals with arterial hypertension (AH). AH is a significant risk factor for cardiovascular diseases (CVDs) and is a key focus of medical research. Melatonin, which plays a crucial role in the body's regulatory mechanisms, particularly when its production is disrupted, can significantly influence the development of AH. Melatonin is not a specific treatment for a particular disease but a multifunctional element that helps maintain homeostasis. Combining melatonin with antihypertensive therapy in elderly individuals with AH has been found to lead to more effective treatment outcomes. Exploring the effects of melatonin on BP levels in elderly individuals with AH is of great scientific interest, especially in understanding the relationship between individual melatonin secretion characteristics and predisposition to cardiovascular complications. This topic requires further research for a deeper understanding. Over 400 sources were analyzed on various aspects of the impact of melatonin on BP levels using materials from the PubMed and Google Scholar electronic databases. Out of these, 44 sources were selected and included in the study, considering relevant keywords.

Keywords: Melatonin, blood pressure, arterial hypertension, cardiovascular disease, old age.

For citation: Boboev FD, Sokhibov RG, Odinaev ShF, Umarov AA, Sulaymonova ShA. Vliyanie melatonina na uroven' arterial'nogo davleniya u lits pozhilogo vozrasta [Effects of melatonin on blood pressure in the elderly]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(2):284-93. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-2-284-93>

АГ уже многие годы является одной из основных тем в области медицины. Это связано не только с распространённостью данной патологии, но и её ролью в качестве фактора риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Такие осложнения могут приводить к значительному снижению трудоспособности, соци-

AH has been a significant focus in the medical field for many years. That attention was attracted because it is not only prevalent but also because it increases the risk of heart attacks and strokes. These complications are associated with significantly reduced working capacity, adverse socio-economic impact, and

ально-экономическому ущербу и даже летальности [1-3]. Распространённость АГ увеличивается с возрастом. У лиц старше 60 лет она превышает 60%, а у лиц старше 75 лет составляет 75%. Ожидается, что с ростом среднего возраста населения мира, уровень распространения АГ будет продолжать увеличиваться. Эксперты прогнозируют, что к 2025 году количество людей, страдающих от АГ, возрастёт на 15-20%, достигнув приблизительно 1,5 миллиарда человек [4-6].

Согласно рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ за 2018 год, диагностические критерии АГ, основанные на клинических измерениях АД, устанавливаются следующим образом: систолическое АД (САД) составляет 140 мм Hg и выше, а диастолическое АД (ДАД) – более 90 мм Hg. Для самостоятельных измерений АД дома уровни АГ определены как САД – выше 135 мм Hg и/или ДАД – выше 85 мм Hg. При суточном мониторинге АД диагностические показатели составляют для среднесуточного АД – 130 и 80 мм Hg, для дневного – 135 и 85 мм Hg, и для ночного – 120 и 70 мм Hg. Между уровнем АД и вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существует прямая взаимосвязь, причём этот риск начинает увеличиваться уже при сравнительно низких показателях АД: 110-115 мм Hg для САД и 70-75 мм Hg для ДАД [6-8].

АГ – потенциально контролируемое состояние, и имеется большое количество клинических исследований, касающихся применения гипотензивных препаратов (ГП). Эффективность и безопасность данных препаратов была установлена. Однако, на протяжении долгого времени пожилой возраст был одним из факторов, ограничивающих активное медикаментозное лечение АГ. Это связано с опасениями относительно возможных побочных эффектов и плохой переносимости препаратов. При оценке эффективности терапевтических подходов к лечению АГ у лиц пожилого возраста ключевыми факторами являются их способность адекватно реагировать на лечение, общее состояние здоровья и уровень функциональной активности. Научные данные, полученные из последних рандомизированных клинических испытаний, подтверждают, что применение гипотензивных методов лечения у данной возрастной категории пациентов ведёт к существенному снижению частоты возникновения ССЗ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений [6, 9].

Суточные колебания АД имеют связь с усугублением состояния органов-мишеней и повышают вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований была установлена роль недостаточного снижения уровня АД ночью во время сна, и данное обстоятельство повышает вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений [10, 11].

Согласно Turek FW (2016), «...в суточной регуляции уровня АД задействованы сложные регуляторные механизмы. В соответствии с принципами, описанными в формуле Пуазейля, регуляция АД достигается через контроль сердечного выброса или изменение периферического сопротивления, что включает вариации в диаметре и тоне сосудов, оказывающих сопротивление. Эти процессы регулирования АД тесно связаны с циркадными ритмами, которые играют основную роль как в эндогенных, так и в экзогенных факторах, влияющих на суточные колебания АД» [12].

Исследования показывают, что мониторинг АД позволяет значительно сократить частоту заболеваемости и уровень смертности от сердечно-сосудистых патологий [13]. Исследования, проведённые Luo Y et al (2013), выявили, что у больных с АГ часто наблюдается значительное повышение АД по утрам, и прежде всего, в первые два часа после просыпания. Эта тенденция тесно связана с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений. Было установлено, что вероятность возникновения либо усугубле-

high mortality rates [1-3]. The prevalence of AH rises with age, exceeding 60% among individuals over 60 years old and reaching 75% in those over 75 years old. As the average age of the world population increases, AH is expected to become more common. Experts predict that by 2025, the number of people with AH will increase by 15-20%, affecting around 1.5 billion people globally [4-6].

According to the 2018 European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension recommendations, the diagnostic criteria for AH based on clinical measurements of BP are as follows: Systolic BP (SBP) is 140 mm Hg and above; diastolic BP (DBP) is more than 90 mm Hg. For self-measurements of BP at home, the defined BP levels are: SBP above 135 mm Hg and/or DBP above 85 mm Hg. With daily BP monitoring, the diagnostic indicators are: Average daily BP – 130/80 mm Hg; daytime BP – 135/85 mm Hg; nighttime BP – 120/70 mm Hg. There is a direct relationship between the level of BP and the likelihood of developing CVD. The risk begins to increase at relatively low BP levels: 110-115 mm Hg for SBP, and 70-75 mm Hg for DBP [6-8].

AH is a potentially treatable condition, which is confirmed by multiple clinical studies regarding the use of antihypertensive drugs (AHDs). The effectiveness and safety of these drugs has been established. However, for a long time, old age has been one of the factors limiting active drug treatment of hypertension. This limitation is due to concerns about possible side effects and poor tolerability of the drugs. When assessing the effectiveness of therapeutic approaches to treating AH in older people, the key factors are their ability to effectively respond to treatment, general health status, and functional fitness. Scientific evidence obtained from recent randomized trials clinical trials confirms that the use of antihypertensive treatment methods in this age category of patients leads to a significant reduction in the incidence of CVD and mortality from cardiovascular complications [6, 9].

Daily fluctuations in BP correlate closely with target-organ damage and an increased risk of cardiovascular complications. Several studies have shown that insufficient drop in BP during sleep can elevate the likelihood of such complications [10, 11].

Turek FW (2016) stated that complex regulatory mechanisms are involved in daily BP control. According to the principles outlined in Poiseuille's formula, BP regulation is achieved through the control of cardiac output or changes in peripheral resistance, including variations in the diameter and tone of the resistance vessels. These processes of BP regulation are closely related to circadian rhythms, which play a significant role in both endogenous and exogenous factors influencing daily BP fluctuations [12].

Studies show that BP monitoring can significantly reduce the incidence and mortality rate associated with CVD [13]. Luo Y et al (2013) found that patients with AH often experience a significant increase in BP in the morning in the first two hours after waking up. This trend is closely associated with an increase in the incidence of cardiovascular complications. It was found that the likelihood of CVD occurring or worsening in the morning is 70% higher than at other times of the day [14]. It is evident that several factors, including hemodynamic parameters, general health status, lifestyle habits, emotional state, and hemorheology, play a catalytic role in the development of myocardial infarction and stroke. These factors are closely related to the moment of awakening [15].

ния сердечно-сосудистой патологии по утрам на 70% выше, чем в другое время суток [14]. Существуют однозначные доказательства того, что ряд факторов, включая гемодинамические показатели, общее состояние здоровья, жизненные привычки, эмоциональное состояние и реологические характеристики крови, играют роль катализаторов в развитии инфаркта миокарда и инсульта. Эти факторы тесно связаны с моментом пробуждения [15].

Циркадные ритмы АД оказывают существенное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС). При нарушениях этих суточных ритмов АД возрастает вероятность возникновения кардиоваскулярных осложнений. Уровни САД и ДАД изменяются в соответствии с циркадным ритмом. В ночное время у здорового человека уровень АД снижается на 10-20%. Пациенты, страдающие АГ и не демонстрирующие снижение уровня АД на 10% или более по ночам, классифицируются как "non-dippers". Это явление ассоциировано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что влечёт за собой повышенный риск развития хронических почечных заболеваний и увеличивает вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11, 16]. Другие виды аномалий циркадных ритмов в суточном профиле АД включают явления, как "over-dippers", когда ночное снижение уровня АД превышает 20%, и противоположное состояние, называемое "night-peakers", когда уровень ночного АД на 10% и более выше дневного [17].

Клинические и эпидемиологические исследования ясно демонстрируют значимость суточного ритма АД. Нарушение этого ритма коррелирует с увеличенным риском развития инсульта и других серьёзных осложнений в рамках ССЗ, делая его восстановление критически важным для улучшения результатов лечения. В свете этого, исследования, фокусирующиеся на менее известных аспектах, влияющих на прогрессирование АГ, привлекают значительное внимание. Недостаток мелатонина может нарушить качество сна и препятствовать снижению АД ночью у больных с АГ, несмотря на применение ГП. Экспериментальные исследования, проведённые на животных с внезапной формой АГ, демонстрируют, что применение мелатонина в фармакологических и физиологических дозировках способствует уменьшению показателей САД и ДАД, а также среднего уровня АД. Кроме того, отмечается снижение частоты сердечных сокращений [3, 18, 19].

На данный момент известно, что эпифиз играет важную роль в связи между внутренней средой организма и внешней окружающей средой, обеспечивая их синхронизацию и адаптацию организма. Выработка мелатонина происходит в эпифизе, в ночное время суток. При этом под воздействием световых лучей, и, прежде всего, обладающих характеристиками дневного света (с участками спектра с короткими волнами), процесс выработки мелатонина угнетается [20, 21].

Мелатонин – гормон, играющий ключевую роль в координации работы иммунитета, нервной системы и гормональной системы, – отвечает за управление ритмами сна и бодрствования. Этот гормон влияет на рост и развитие клеток, их способность к обновлению и умиранию, а также поддерживает нормальные функции зрения. Помимо этого, мелатонин способствует снижению холестерина, укрепляет способность организма противостоять стрессу и физическим нагрузкам и способствует стабилизации кровяного давления [22, 23]. Влияние мелатонина на органы ССС обусловлено его способностью воздействовать на сосудистый тонус, ингибировать агрегацию тромбоцитов и регулировать ЧСС. Установлено, что мелатонин участвует в суточной организации гемодинамики и имеет большое значение при различных формах кардиоваскулярных патологий и нарушениях обменных процессов, которые способствуют развитию сердечной недостаточности [24-27]. Кро-

The circadian rhythms of BP significantly impact the functioning of the cardiovascular system (CVS). When these circadian BP rhythms are disrupted, the risk of cardiovascular complications increases. Both SBP and DBP levels fluctuate according to this rhythm. A healthy person's BP levels typically decrease by 10-20% at night. Hypertensive patients who do not show this 10% or more significant decrease in BP at night are referred to as "non-dippers". This phenomenon is linked to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, which increases the risk of developing chronic kidney diseases and raises the risk of adverse cardiovascular events [11, 16]. Other types of circadian rhythm abnormalities in the circadian BP profile include "over-dippers", when the nighttime BP decrease exceeds 20%, and the opposite condition, called "night-peakers", when the nighttime BP level is 10% or higher than daytime [17].

Clinical and epidemiological studies demonstrate the importance of the circadian rhythm of BP. Disruption of this rhythm is correlated with an increased risk of stroke and other severe CVD complications, making its restoration critical to improving treatment outcomes. In light of this, studies focusing on lesser-known aspects influencing the progression of AH have attracted considerable attention. Melatonin deficiency may impair sleep quality and prevent nighttime BP reduction in patients with AH despite the use of antihypertensive medication. Experimental studies on animals with induced AH demonstrate that using melatonin in pharmacological and physiological dosages helps reduce SBP, DBP, and mean BP. Additionally, there is a decrease in heart rate [3, 18, 19].

The pineal gland is now understood to play an essential role in connecting the body's internal and external environments, ensuring their synchronization and the body's adaptation and thus maintaining homeostasis. Melatonin production takes place in the pineal gland at night. At the same time, exposure to light, especially daylight with short wavelength parts of the spectrum, inhibits melatonin production [20, 21].

Melatonin is a crucial hormone coordinating immune, nervous, and hormonal functions. It regulates the sleep-wake cycle, cell growth, development, renewal, and death and maintains normal vision functions. Melatonin also helps lower cholesterol, strengthens the body's ability to cope with stress and exercise, and helps stabilize BP [22, 23]. Its impact on the CVS is attributed to its ability to influence vascular tone, inhibit platelet aggregation, and regulate heart rate. Research has shown that melatonin is involved in the daily regulation of hemodynamics and is significant in various cardiovascular and metabolic disorders contributing to heart failure [24-27]. Additionally, melatonin reduces the excitability of the sympathetic division of the autonomic nervous system and prevents the development of endothelial dysfunction [28].

The pineal gland is able to modulate central and peripheral endocrine mechanisms involved in the development of AH and myocardial ischemia. Both melatonin and disruptions in its production can significantly impact daily and seasonal BP rhythms and the development of coronary artery disease (CAD). However, the relationship between naturally produced melatonin, externally administered melatonin, and nighttime BP indicators is not fully understood and remains a focus of scientific research [29]. To date, melatonin has not been included in standard treatment protocols for AH. However, it has been included as an additional

ме того, мелатонин снижает возбудимость симпатического отдела вегетативной нервной системы и препятствует развитию эндотелиальной дисфункции [28].

Эпифиз способен обеспечивать поправочную модуляцию центральных и периферических эндокринных механизмов, участвующих в формировании АГ и ишемии миокарда. Мелатонин и нарушение его продукции как на уровне целостного организма, так и на уровне регуляторных механизмов может играть существенную роль в патогенезе уровня суточной и сезонной ритмики АД и развития ишемической болезни сердца (ИБС). Однако взаимосвязь между естественно вырабатываемым организмом мелатонином, внешне введённым и показателями ночного АД до сих пор не полностью изучена и продолжает привлекать внимание учёных [29]. До сегодняшнего дня мелатонин не включён в стандартные протоколы лечения АГ, но в ряде рандомизированных, многоцентровых исследований мелатонин включён как дополнительный препарат к стандартной терапии больных АГ и ИБС.

Исследования, посвящённые функциям эпифиза и вырабатываемому им гормону мелатонину в контексте регулирования различных физиологических процессов в организме, вызывают значительный интерес в научном сообществе. Пальман АД, Рапопорт СИ (2014) предполагают, что суточные колебания АД могут быть обусловлены влиянием мелатонина на регуляцию функций кардиоваскулярной системы [30].

В исследовании, проведённом Заславской РМ с соавт. (2019), было доказано усиление гипотензивного эффекта антигипертензивных препаратов в комбинации с мелатонином. Установлены суточные ритмы показателей гемодинамики и нарушение циркадианной организации параметров кровообращения у больных АГ. Добавление мелатонина к стандартной гипотензивной терапии больных АГ значительно снизило уровень АД и нормализовало суточную ритмичность показателей гемодинамики [31].

В исследованиях отмечается, что при применении мелатонина вместе с ГП наблюдается не только усиление их гипотензивного эффекта, но и стабилизация дневных значений АД и его суточного ритма. Эффективность мелатонина в этом отношении связывают с его антиоксидантными свойствами, которые помогают уменьшить оксидативный стресс, улучшить реологию крови, подавить активность транскрипционного фактора NF-κB и сократить воспалительные процессы в тканях почки [32]. Мелатонин не только проявляет собственные антиоксидантные качества, но и активизирует работу таких антиоксидантных ферментов, как глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, к тому же он эффективно ингибирует активность индуцибельной NO-синтазы. В качестве природного регулятора АД, мелатонин особенно важен для людей, страдающих АГ, поскольку повышенная потребность в этом гормоне может привести к истощению ферментных систем, ответственных за его синтез, что, в конечном итоге, снижает его уровень в организме [33].

В ряде случаев у пациентов с АГ и ИБС наблюдается чрезмерная активность гипоталамо-адреналовой системы, на которую регулирующее влияние оказывает мелатонин. Он регулирует функционирование кальциевых каналов в сосудистой системе, и их дисфункция считается одним из основных механизмов развития АГ и ИБС. Гипотензивное действие мелатонина обусловлено его способностью уменьшать общее периферическое сопротивление сосудов, особенно в ночное время, что ведёт к снижению пульсового АД. При этом утром наблюдается увеличение систолического объёма крови. В этой связи включение мелатонина в качестве заместительной патогенетической терапии больных АГ и ИБС представляется целесообразным [34, 35].

drug in several randomized, multicenter studies for patients with AH and CAD.

The scientific community focuses on researching the functions of the pineal gland and the hormone melatonin it produces to regulate various physiological processes in the body. Palman AD and Rapoport SI (2014) suggest that daily fluctuations in BP may be influenced by melatonin's regulation of CVS functions [30].

Zaslavskaya RM et al (2019) proved that combining melatonin with AHDs enhances their hypotensive effect. The study established the daily rhythms of hemodynamic parameters and the disruptions of circadian rhythms that affect hemodynamic parameters in patients with AH. Adding melatonin to standard antihypertensive therapy for patients with AH significantly reduced BP and normalized the daily rhythm of hemodynamic parameters [31].

Studies have noted that when melatonin is used together with AHDs, not only does it increase their hypotensive effect, but it also stabilizes daily BP values and their circadian rhythm. The effectiveness of melatonin in this regard is associated with its antioxidant properties, which help reduce oxidative stress, improve blood rheology, suppress the activity of the transcription factor NF-κB, and reduce inflammation in the kidney [32]. Melatonin exhibits its antioxidant properties and activates antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase and glutathione reductase, effectively inhibiting the activity of inducible nitric oxide (NO) synthases. As a natural BP regulator, melatonin is crucial for people suffering from AH, as an increased need for this hormone can lead to depletion of the enzyme systems responsible for its synthesis, ultimately reducing its level in the body [33].

In some cases, AH and CAD may be associated with activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, regulated by melatonin. Melatonin plays a role in regulating the functioning of calcium channels in the vascular system, and its dysfunction is considered one of the primary mechanisms for the development of AH and CAD. The hypotensive effect of melatonin is attributed to its ability to reduce total peripheral vascular resistance, particularly at night, leading to a decrease in pulse pressure. However, in the morning, there is an increase in systolic blood volume. Therefore, including melatonin replacement therapy for patients with AH and CAD appears to be appropriate [34, 35].

The daily fluctuations in BP and melatonin production in the pineal gland are closely related to the circadian rhythm. Several studies have highlighted the potential effects of externally administered melatonin on nocturnal BP. Obayashi K et al (2014) analyzed the relationship between urinary melatonin levels and BP in older adults. The study involved 863 patients with a mean age of 72.1 years, including 386 patients receiving antihypertensive treatment. The analysis of the study results revealed that an increase of melatonin in urine by 25% is associated with a statistically significant decrease in SBP in patients who did not receive AHDs ($p=0.01$). However, among the group of patients using medications, no significant effect of increasing urinary melatonin levels on BP was found ($p=0.87$). A multiple post hoc analysis found a decrease in SBP during sleep and an inverse correlation between urinary melatonin concentrations. The authors note that "...this association was observed regardless of participants' gender, age, body mass index, diabetes, smoking, and physical activity. The correlation coefficient was -2.21 (-4.38 to -0.05) with statistical

Суточные колебания уровня АД и выработка мелатонина в эпифизе тесно связаны с работой биологических часов организма. Ряд исследований подчёркивает потенциальное влияние внешне вводимого мелатонина на показатели ночного АД. В исследовании, проведённом Obayashi K et al (2014), анализировалась связь между уровнем мелатонина, выделенного с мочой, и АД у пожилых лиц. В рамках исследования было задействовано 863 пациента среднего возраста 72,1 года, из которых гипотензивное лечение применялось у 386 больных. Анализ результатов исследования показал, что повышение уровня мелатонина в моче на четверть связано со статистически подтверждённым уменьшением САД у больных, не получавших гипотензивных препаратов ($p=0,01$). Однако среди группы пациентов, применяющих лекарственные средства, значимого влияния повышения уровня мелатонина в моче на АД не было обнаружено ($p=0,87$). В ходе множественного ретроспективного анализа было выявлено снижение САД ночью, во время сна, и обратная корреляция между уровнем концентрации мелатонина в моче. Авторы отмечают, что «...эта связь наблюдалась независимо от гендерных и возрастных различий участников, их индекса массы тела, наличия сахарного диабета, курения и физической активности. Коэффициент корреляции был $-2,21$ (от $-4,38$ до $-0,05$) со статистической значимостью $p=0,045$. Повышение уровня мелатонина в моче с 4,2 до 10,5 мкг коррелировало со снижением уровня САД на 2 мм Hg в ночное время суток». Авторы предположили, что мелатонин может влиять на ночные показатели САД у лиц пожилого возраста, принимающих гипотензивную терапию [36].

Исследования, проведённые на животных, демонстрируют, что хирургическое удаление эпифиза, известное как пинеалэктомия, влечёт за собой продолжительное повышение АД. Однако нормализация уровня АД возможна при искусственном введении мелатонина. Кроме того, у животных, которым был удалён эпифиз, наблюдается усиленное сужение сосудов в ответ на вазоконстрикторные агенты из-за увеличенной чувствительности их рецепторов. Исследования на животных, как *in vitro*, так и *in vivo*, в ситуациях повышенного сосудистого тонуса, показали, что мелатонин в нормальных и фармакологических дозах способен вызывать значительное сужение сосудов. Это воздействие сопровождается снижением уровней САД, ДАД и среднего АД, а также уменьшением ЧСС. Однако стоит отметить, что при введении мелатонина здоровым крысам не отмечались заметные изменения в показателях АД [37].

Важным в контексте научных достижений является исследование, проведённое Mozdzan M et al (2014), где исследователи фокусировались на анализе эффектов, которые оказывает экзогенный мелатонин на АД у групп больных, классифицируемых как "dippers" и "non-dippers" (проходящих курс гипотензивной терапии), а также у пациентов с сахарным диабетом II типа. Длительность этого исследования составила восемь недель и включала несколько ключевых этапов. На первом этапе, длительностью в четыре недели, участники принимали мелатонин в дозировке 3 мг ежедневно. Участники исследования были разделены на четыре группы:

- Группа 1: состояла из 32 пациентов "dippers", у которых наблюдалась нормальная суточная динамика АД.
- Группа 2: включала 34 "non-dippers", получавших мелатонин в дозировке 3 мг.
- Группа 3: контрольная группа из 28 "dippers".
- Группа 4: контрольная группа из 30 "non-dippers".

После завершения первых четырёх недель, дозы назначаемого больным мелатонина повышали до 5 мг в сутки с продолжением приёма в течение следующих четырёх недель.

significance $p=0.045$. An increase in urinary melatonin levels from 4.2 to 10.5 mcg correlated with a decrease in SBP by 2 mm Hg at night". The authors suggested that melatonin may influence nocturnal SBP in older adults taking antihypertensive therapy [36].

The removal of the pineal gland, known as pinealectomy, in animal studies has been shown to cause a long-lasting increase in BP. However, it is possible to normalize BP levels with the artificial administration of melatonin. Animals that have undergone pinealectomy also exhibit increased vasoconstriction in response to vasoconstrictor agents due to the heightened sensitivity of their receptors. *In vitro* and *in vivo* animal research has demonstrated that melatonin can cause significant vasoconstriction in increased vascular tone in physiological and pharmacological concentrations. This effect is accompanied by decreased SBP, DBP, mean BP, and heart rate. It is worth noting that when melatonin was administered to healthy rats, no noticeable changes in BP were observed [37].

Mozdzan M et al (2014) focused on analyzing the effects of exogenous melatonin on BP in different patient groups. These groups included patients classified as "dippers" and "non-dippers" who were undergoing antihypertensive therapy and patients with type II diabetes mellitus. The study lasted for eight weeks and consisted of several key stages. During the initial four-week phase, participants took 3 mg of melatonin daily. Study participants were divided into four groups based on the night/day ratio of the nocturnal BP:

- Group 1: 32 "dippers" patients with a normal daily BP pattern.
- Group 2: 34 "non-dippers" who received melatonin at 3 mg.
- Group 3: A control group of 28 "dippers".
- Group 4: A control group of 30 "non-dipper" patients.

After the initial four weeks, the melatonin dosage prescribed to patients was increased to 5 mg daily for the following four weeks. Throughout the study, levels of SBP and DBP were measured, and average daytime and nighttime BP values were recorded. The study aimed to analyze the impact of melatonin on BP in different groups of patients. The results revealed that taking 3 mg of melatonin daily significantly decreased nocturnal BP in 29.5% ($n=10$) of the patients classified as "non-dippers". This decrease was statistically significant compared to the control group, where no such trend was observed ($p<0.05$). In another part of the study, it was found that the daily administration of 5 mg of melatonin contributed to restoring the usual daily BP rhythm and resulted in a statistically significant improvement in SBP ($p<0.05$) in 32.4% of "non-dippers" [38].

Furthermore, in patients with both AH and diabetes mellitus, adding melatonin to the treatment, which already included metformin, led to a noticeable improvement in endothelial function. BP stabilization was also observed, including the consistency of SBP and DBP indicators during the day and night and the regularity of daily fluctuations in BP. Improvements in lipid metabolism were also noted [39, 40].

The potential mechanisms underlying the effects of melatonin have been explored in experimental studies conducted in rat models. Synthetic melatonin exhibited vasodilatory effects, which were believed to be related to NO activation. Additionally, melatonin has been shown to have a negative chronotropic effect, meaning it slows down the heart rate. This effect may be ex-

В течение всего исследования проводились измерения уровня САД и ДАД, а также фиксировались средние показатели дневного и ночного АД. В рамках данного исследования было проанализировано воздействие мелатонина на уровни АД в разных группах больных. Из результатов эксперимента стало известно, что приём мелатонина в количестве 3 мг ежедневно приводил к заметному снижению уровня ночного АД у 29,5% пациентов (10 человек) из числа тех, кто был отнесён к категории "non-dippers". Это снижение было статистически подтверждено при сравнении с показателями контрольной группы, где такой тенденции не наблюдалось ($p < 0,05$). В другой части исследования выявилось, что ежедневный приём 5 мг мелатонина способствовал восстановлению обычного дневного ритма АД и статистически значимое улучшение САД ($p < 0,05$) у 32,4% "non-dippers" [38].

Кроме того, у пациентов, одновременно страдающих АГ и сахарным диабетом, добавление мелатонина в комплексное лечение, которое уже включало метформин, способствовало заметному улучшению функционирования эндотелия. Более того, наблюдалась стабилизация АД, в том числе равномерность показателей САД и ДАД в дневное и ночное время, а также регулярность суточных колебаний АД. Дополнительно отмечалось улучшение показателей липидного обмена [39, 40].

Потенциальные механизмы, лежащие в основе эффектов мелатонина, были изучены в экспериментальных исследованиях, проведённых на крысиных моделях. В этих исследованиях синтетический мелатонин показал вазодилатирующее действие, которое, как предполагается, может быть связано с активацией оксида азота (NO). Кроме того, было замечено отрицательное хронотропное воздействие мелатонина, что означает замедление сердечного ритма. Этот эффект может быть объяснён взаимодействием мелатонина с рецепторами в гладких мышцах и эндотелиальных клетках. Мелатониновые рецепторы, расположенные в этих клетках, реагируют на присутствие мелатонина, что может приводить к изменению сосудистого тонуса и сердечной активности. В дополнение к этим механизмам также рассматривается возможность прямого центрального воздействия мелатонина [41, 42].

Существуют наблюдения, указывающие на то, что приём гипотензивных медикаментов в вечерние часы может обеспечивать более заметное снижение АД и более эффективно способствовать уравниванию суточного профиля АД [43]. Однако на сегодняшний день существует недостаток исследований, которые бы однозначно подтверждали связь между временем приёма медикаментов, гемодинамическими изменениями и последствиями для ССС у пациентов, страдающих от нарушений суточных ритмов и проблем со сном. Как было отмечено ранее, мелатонин, выполняющий роль естественного модулятора циркадных ритмов, имеет потенциал для регулирования АД в зависимости от времени суток. Эта особенность мелатонина вызвала повышенный интерес у исследователей в последнее время, открывая новые перспективы для использования его синтетических аналогов в комплексном подходе к лечению АГ. Особое значение это имеет для тех, кто страдает от расстройств сна и сдвигов в циркадных ритмах. Различные факторы определяют эффекты, производимые экзогенным мелатонином, в том числе дозировка, время приёма, вид лекарственной формы (с удлинённым или немедленным эффектом) и длительность применения. Эта многоаспектная взаимозависимость, вероятно, связана с кумулятивным действием мелатонина и его способностью активировать дополнительные процессы для регуляции и настройки биологических ритмов в организме. Так, мелатонин не только участвует в регуляции сна и бодрствования, но также может влиять на циркадианные ритмы, что делает его

explained by the interaction of melatonin with receptors in smooth muscle and endothelial cells. Melatonin receptors in these cells respond to melatonin, which can lead to changes in vascular tone and cardiac activity. Furthermore, the possibility of a direct central effect of melatonin has also been considered [41, 42].

Observational data suggests that taking antihypertensive medications in the evening may substantially reduce BP and restore the diurnal BP pattern [43]. However, to date, there is a lack of studies that unequivocally confirm the relationship between the timing of medication use, hemodynamic changes, and cardiovascular consequences in patients suffering from circadian rhythm disorders and sleep problems. As noted earlier, melatonin, which acts as a natural synchronizer of circadian rhythms, has the potential to regulate BP depending on the time of day. This feature of melatonin has recently stirred great interest among researchers, opening up new prospects for using its synthetic analogs in an integrated approach to treating AH. This phenomenon is significant for those who suffer from circadian rhythm sleep disorders. Various factors determine the effects of exogenous melatonin, including dosage, timing of administration, type of dosage form (extended-release or immediate-release dosage forms), and treatment duration. This multifaceted interdependence is likely due to the cumulative effects of melatonin and its ability to activate additional processes to synchronize the circadian physiological and behavioral rhythms. Thus, melatonin regulates sleep and wakefulness and can influence circadian rhythms, making it potentially effective in treating various conditions associated with disturbances of these rhythms [44].

The effectiveness of melatonin is influenced not only by its dose, form, and time of administration but also by host factors, including age and gender. A study conducted in Japan involving elderly people confirmed the role of these factors, identifying a relationship between a decrease in BP and the level of melatonin in urine at night [36].

Given the above information, studying the effect of standard therapy in combination with melatonin on the chronostucture of circadian rhythms of BP and heart rate in patients with AH and CAD seems appropriate. The role of the pineal gland in the development of AH and CAD cannot be overlooked. This area of research is crucial due to the significant impact of pineal gland dysfunction on development of these health conditions.

Based on the above studies, the following conclusions can be drawn: low levels of endogenous melatonin can affect BP levels and increase the risk of developing AH in elderly people. Including melatonin in the comprehensive antihypertensive treatment approach helps restore the normal daily BP profile in "non-dippers" and can significantly improve the regulation of BP levels. More research is needed to determine the most effective dosing regimens and optimal timing of melatonin for AH management and identify the specific patient population that may benefit the most from this treatment. Given the results of these studies, melatonin might become an additional component of standard protocols for treating AH.

потенциально эффективным в комплексном лечении различных состояний, связанных с нарушениями этих ритмов [44].

Влияние на эффективность мелатонина оказывают не только его доза, форма и время приёма, но и индивидуальные особенности пациента, включая возраст и пол. Это подтверждается исследованием, проведённым в Японии с участием пожилых людей, где была выявлена взаимосвязь между снижением АД и уровнем мелатонина в моче в ночное время суток [36].

В связи с вышеизложенным, представляется целесообразным исследовать влияние стандартной терапии в комбинации с мелатонином на показатели гемодинамики и их хроноструктуру у больных АГ и ИБС. Это направление исследований следует признать актуальным, что нельзя отрицать зависимость развития АГ и ИБС от несостоятельности функции эпифиза.

Таким образом, на основе приведённых исследований можно сделать следующие выводы: низкий уровень эндогенного мелатонина может влиять на уровень АД и повышать риск развития АГ у пожилых лиц; включение мелатонина в комплекс гипотензивного лечения способствует восстановлению нормального суточного профиля АД у "non-dippers" и может значительно улучшить регуляцию уровня АД. Чтобы выявить самые эффективные режимы дозирования и определить оптимальное время приёма мелатонина для пациентов, страдающих АГ, а также установить, кому этот препарат может принести максимальную пользу в контексте регулирования АД, требуются дополнительные исследования. В будущем, учитывая результаты этих исследований, мелатонин может стать дополнительной частью стандартных протоколов лечения АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Жернакова ЮВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации 2013 г. *Кардиологический вестник*. 2015;1:3-30.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Task Force Members. 2016 European Guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart J*. 2016;37(29):2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheart/ehw106>
3. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Резова НВ, и Шкатова ЯС. Мелатонин и артериальная гипертензия: возможная роль в комплексной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):122-6. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912122-126>
4. Foy AJ, Mandrola JM. Heavy Heart: The economic burden of heart disease in the United States Now and in the future. *Prim Care*. 2018;45(1):17-24. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.11.002>
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam M, Zhang S, Kabali M, Dehghan J, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burner M, et al. ESC Scientific Document Group. 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 J*. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
7. Хирманов ВН. Актуальные вопросы ведения пациентов с гипертоническими кризами. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018;2(2):312-22.
8. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
9. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Heart*. 2014;100:317-23. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304111>
10. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev*. 2017;33:4-16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.003>
11. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time ambulatory BP is an independent prognostic marker of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2802-11. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016111186>
12. Turek FW. Circadian clocks: Not your grandfather's clock. *Science*. 2016;354(6315):992-3. <https://doi.org/10.1126/science.aal2613>
13. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson S, Callender T, Emberson J, Rodgers A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)

REFERENCES

1. Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii 2013 g [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. 2013 Clinical Guidelines]. *Cardiologicheskii vestnik*. 2015;1:3-30.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Task Force Members. 2016 European Guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart J*. 2016;37(29):2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheart/ehw106>
3. Budnevskiy AV, Ovsyannikov ES, Rezova NV, Shkatova JaS. Melatonin i arterial'naya gipertoniya: vozmozhnaya rol' v kompleksnoy terapii [Melatonin and arterial hypertension: Possible role in complex therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(12):122-6. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912122-126>
4. Foy AJ, Mandrola JM. Heavy Heart: The economic burden of heart disease in the United States Now and in the future. *Prim Care*. 2018;45(1):17-24. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.11.002>
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam M, Zhang S, Kabali M, Dehghan J, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burner M, et al. ESC Scientific Document Group. 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 J*. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
7. Khirmanov VN. Aktual'nye voprosy vedeniya patsientov s gipertonicheskimi krizami [Topical issues of management of patients with hypertensive crises]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*. 2018;2(2):312-22.
8. Chazova IE, Zhernakova YuV. on behalf of experts. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Sistemnye gipertenzii*. 2019;16(1):6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
9. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Heart*. 2014;100:317-23. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304111>
10. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev*. 2017;33:4-16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.003>
11. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time ambulatory BP is an independent prognostic marker of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2802-11. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016111186>
12. Turek FW. Circadian clocks: Not your grandfather's clock. *Science*. 2016;354(6315):992-3. <https://doi.org/10.1126/science.aal2613>
13. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson S, Callender T, Emberson J, Rodgers A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)

14. Luo Y, Wang YL, Wu YB, Xu Y, Liang YL, Barry M, et al. Association between the rate of the morning surge in blood pressure and cardiovascular events and stroke. *Chin Med J (Engl.)*. 2013;126(3):510-4.
15. Агаджанян НА, Радых ИВ. Биоритмы. Среда обитания. Москва, РФ: Здоровье; 2013. 362 с.
16. Pati P, Fulton DJ, Bagi Z, Chen F, Wang Y, Kitchens J, et al. Low-salt diet and circadian dysfunction synergize to induce angiotensin II-dependent hypertension in mice. *Hypertension*. 2016;67(3):661-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06194>
17. Fujiwara T, Tomitani N, Sato K, Okura A, Suzuki N, Kario K. The relationship between a blunted morning surge and a reversed nocturnal blood pressure dipping or "riser" pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(11):1108-14.
18. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018;119:108-14. <https://doi.org/10.1016/j.FREERADBIOMED.2017.11.024>
19. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Филина НВ. Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;5:97-101. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>
20. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring light at night and melatonin levels in shift workers: A review of the literature. *Biol Res Nurs*. 2017;19(4):365-74. <https://doi.org/10.1177/1099800417714069>
21. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-9. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
22. Tosches MA, Bucher D, Vopalensky P, Arendt D. Melatonin signaling controls circadian swimming behavior in marine zooplankton. *Cell*. 2014;159(1):46-57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.042>
23. Nduhirabandi F, Maarman GJ. Melatonin in heart failure: A promising therapeutic strategy. *Molecules*. 2018;23(7):1819. <https://doi.org/10.3390/molecules23071819>
24. Заславская РМ, Щербань ЭА, Келимбердиева ЭС. Мелатонин (мелаксен) как адаптоген при метеорологической и геомагнитной зависимости у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *The Scientific Heritage*. 2023;105:50-2.
25. Zhang M, Lin J, Wang S, Cheng Z, Hu J, Wang T, Man W, Yin T, et al. Melatonin protects against diabetic cardiomyopathy through Mst1.Sirt3 signaling. *J Pineal Res*. 2017;63(2). <https://doi.org/10.1111/jpi.12418>
26. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(8):755-66. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12942>
27. Jiki Z, Lecour S, Nduhirabandi F. Cardiovascular benefits of dietary melatonin: A myth or a reality. *Front Physiol*. 2018;9:528. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00528>
28. Simko F, Baka T, Paulis L, Reiter RJ. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: A review. *J Pineal Res*. 2016;61(2):127-37. <https://doi.org/10.1111/jpi.12348>
29. Заславская РМ, Келимбердиева ЭС, Тейблум ММ. Обоснование применения мелатонина при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. *The Scientific Heritage*. 2021;69:15-22.
30. Пальман АД, Рапопорт СИ. Мелатонин и артериальная гипертензия. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;22:64-71.
31. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ. Мелатонин в кардиологии и хрономедицине. Москва, РФ: Медпрактика-М; 2019. 166 с.
32. Kario K. Are melatonin and its receptor agonist specific antihypertensive modulators of resistant hypertension caused by disrupted circadian rhythm. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):354-8. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.03.006>
33. Demirdaş A, Nazıroğlu M, Unal GO. Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. *Meta Brain Dis*. 2016;31(6):1445-53. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9874-2>
34. Мендель ВЭ, Мендель ОИ. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в медицинской практике. *РМЖ*. 2010;6:336.
35. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ. Гендерные различия в эффективности гипотензивной терапии с включением мелатонина больных ар-
14. Luo Y, Wang YL, Wu YB, Xu Y, Liang YL, Barry M, et al. Association between the rate of the morning surge in blood pressure and cardiovascular events and stroke. *Chin Med J (Engl.)*. 2013;126(3):510-4.
15. Agadzhanian NA, Radysh IV. *Biorythmy. Sreda obitaniya [Biorhythms. Habitat]*. Moscow, RF: Zdorov'e; 2013. 362 p.
16. Pati P, Fulton DJ, Bagi Z, Chen F, Wang Y, Kitchens J, et al. Low-salt diet and circadian dysfunction synergize to induce angiotensin II-dependent hypertension in mice. *Hypertension*. 2016;67(3):661-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06194>
17. Fujiwara T, Tomitani N, Sato K, Okura A, Suzuki N, Kario K. The relationship between a blunted morning surge and a reversed nocturnal blood pressure dipping or "riser" pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(11):1108-14.
18. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018;119:108-14. <https://doi.org/10.1016/j.FREERADBIOMED.2017.11.024>
19. Budnevskiy AV, Ovsyannikov ES, Filina NV. Rol' melatonina v patogeneze serdechno-sosudytykh zabolevaniy [The role of melatonin in the pathogenesis of cardiovascular diseases]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;5:97-101. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>
20. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring light at night and melatonin levels in shift workers: A review of the literature. *Biol Res Nurs*. 2017;19(4):365-74. <https://doi.org/10.1177/1099800417714069>
21. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-9. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
22. Tosches MA, Bucher D, Vopalensky P, Arendt D. Melatonin signaling controls circadian swimming behavior in marine zooplankton. *Cell*. 2014;159(1):46-57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.042>
23. Nduhirabandi F, Maarman GJ. Melatonin in heart failure: A promising therapeutic strategy. *Molecules*. 2018;23(7):1819. <https://doi.org/10.3390/molecules23071819>
24. Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Kelimberdieva ES. Melatonin (melaksen) kak adaptogen pri meteorologicheskoy i geomagnitnoy zavisimosti u patsientov s arterial'noy gipertoniey i ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Melatonin (melaksen) as an adaptogen for meteorological and geomagnetic dependence in patients with arterial hypertension and coronary heart disease]. *The Scientific Heritage*. 2023;105:50-2.
25. Zhang M, Lin J, Wang S, Cheng Z, Hu J, Wang T, Man W, Yin T, et al. Melatonin protects against diabetic cardiomyopathy through Mst1.Sirt3 signaling. *J Pineal Res*. 2017;63(2). <https://doi.org/10.1111/jpi.12418>
26. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(8):755-66. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12942>
27. Jiki Z, Lecour S, Nduhirabandi F. Cardiovascular benefits of dietary melatonin: A myth or a reality. *Front Physiol*. 2018;9:528. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00528>
28. Simko F, Baka T, Paulis L, Reiter RJ. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: A review. *J Pineal Res*. 2016;61(2):127-37. <https://doi.org/10.1111/jpi.12348>
29. Zaslavskaya RM, Kelimberdieva ES, Teyblyum MM. Obosnovanie primeneniya melatonina pri arterial'noy gipertonii i ishemicheskoy bolezni serdtsa [Rationale for the use of melatonin in arterial hypertension and coronary heart disease]. *The Scientific Heritage*. 2021;69:15-22.
30. Palman AD, Rapoport SI. Melatonin i arterial'naya gipertenziya [Melatonin and arterial hypertension]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;22:64-71.
31. Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teyblyum MM. *Melatonin v kardiologii i khronomeditsine [Melatonin in cardiology and chronomedicine]*. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2019. 166 p.
32. Kario K. Are melatonin and its receptor agonist specific antihypertensive modulators of resistant hypertension caused by disrupted circadian rhythm. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):354-8. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.03.006>
33. Demirdaş A, Nazıroğlu M, Unal GO. Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. *Meta Brain Dis*. 2016;31(6):1445-53. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9874-2>
34. Mendel VE, Mendel OI. Melatonin: rol' v organizme i terapevticheskie vozmozhnosti. Opyt primeneniya preparata Melaksen v meditsinskoy praktike [Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. Experience of using the drug Melaksen in medical practice]. *RMZH*. 2010;6:336.
35. Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teyblyum MM. Gendernye razlichiya v effektivnosti gipotenzivnoy terapii s vklucheniem melatonina bol'nykh arterial'noy

- териальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Annali d'Italia*. 2021;20:30-5.
36. Obayashi K, Saeki K, Tone N, Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: A cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *Hypertens Res*. 2014;37(10):908-13. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.99>
 37. Huang L, Zhang C, Hou Y, Laudon M, She M, Yang S, et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2449-56.
 38. Mozdzan M, Mozdzan M, Chalubinski M, Wojdan K, Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch Med Sci*. 2014;10(4):669-75. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.44858>
 39. Недогода СВ, Смирнова ВО, Барыкина ИН, Саласюк АС, Хрипаева ВЮ, Палашкин РВ, и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жёсткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):150-9. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159>
 40. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(1):191-6. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017/12/004>
 41. Беляков ВИ, Кучин СС, Чернышов ВН, Антипов ЕВ. Сравнительное влияние мелатонина и агомелатина на параметры кровообращения. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врачи здоровье*. 2017;6:213-8.
 42. Klimentova J, Cebova M, Barta A, Matuskova Z, Vrankova S, Rehakova R, et al. Effect of melatonin on blood pressure and nitric oxide generation in rats with metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2016;65(3):373-80. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933436>
 43. Maarman G, Blackhurst D, Thienemann F, Blauwet L, Butrous G, Davies N, et al. Melatonin as a preventive and curative therapy against pulmonary hypertension. *J Pineal Res*. 2015;59:343-53. <https://doi.org/10.1111/jpi.12263>
 44. Губин ДГ, Вайнерт Д, Соловьёва СВ, Дуров АМ. Роль активности, сна и внешней освещённости в суточной динамике артериального давления. *Медицинский алфавит*. 2018;3:20-3.
 45. Gipertoniey i ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Gender differences in the effectiveness of antihypertensive therapy with the inclusion of melatonin in patients with arterial hypertension and coronary heart disease]. *Annali d'Italia*. 2021;20:30-5.
 46. Obayashi K, Saeki K, Tone N, Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: A cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *Hypertens Res*. 2014;37(10):908-13. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.99>
 47. Huang L, Zhang C, Hou Y, Laudon M, She M, Yang S, et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2449-56.
 48. Mozdzan M, Mozdzan M, Chalubinski M, Wojdan K, Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch Med Sci*. 2014;10(4):669-75. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.44858>
 49. Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, Salasyuk AS, Khripaeva VYu, Palashkin RV, i dr. Vliyaniye terapii preparatom melatonina na funktsiyu endoteliya, arterial'noe davlenie i sosudistuyu zhyostkost' u patsientov s metabolicheskim sindromom i narusheniyami sna [The effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders]. *Arterial'naya gipertensiya*. 2017;23(2):15-59. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159>
 50. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(1):191-6. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017/12/004>
 51. Belyakov VI, Kuchin SS, Chernyshov VN, Antipov EV. Sravnitel'noe vliyaniye melatonina i agomelatina na parametry krovoobrashcheniya [Comparative effects of melatonin and agomelatine on circulatory parameters]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrachi zdorov'e*. 2017;6:213-8.
 52. Klimentova J, Cebova M, Barta A, Matuskova Z, Vrankova S, Rehakova R, et al. Effect of melatonin on blood pressure and nitric oxide generation in rats with metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2016;65(3):373-80. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933436>
 53. Maarman G, Blackhurst D, Thienemann F, Blauwet L, Butrous G, Davies N, et al. Melatonin as a preventive and curative therapy against pulmonary hypertension. *J Pineal Res*. 2015;59:343-53. <https://doi.org/10.1111/jpi.12263>
 54. Gubin DG, Vaynert D, Solovyova SV, Durov AM. Rol' aktivnosti, sna i vneshney osveshchyonnosti v sutochnoy dinamike arterial'nogo davleniya [The role of activity, sleep and external illumination in the daily dynamics of blood pressure]. *Meditsinskiy alfavit*. 2018;3:20-3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бобоев Фирдавс Давронович, докторант PhD кафедры внутренних болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-5773-6914
SPIN-код: 3172-2585
E-mail: freditj@mail.ru

Сохибов Рахматулло Гулямович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-2413-9299
E-mail: sohibov.rahmatullo@mail.ru

Одинаев Шухрат Фарходович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-4188-5955
E-mail: nnnn70@mail.ru

Умаров Ахмед Абубакирович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0009-0007-2719-7957
E-mail: ahmad.umarov@bk.ru

AUTHORS' INFORMATION

Boboev Firdavs Davronovich, PhD Student, Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-5773-6914
SPIN: 3172-2585
E-mail: freditj@mail.ru

Sokhibov Rakhmatullo Gulyamovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-2413-9299
E-mail: sohibov.rahmatullo@mail.ru

Odinaev Shukhrat Farkhodovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-4188-5955
E-mail: nnnn70@mail.ru

Umarov Akhmed Abubakirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0009-0007-2719-7957
E-mail: ahmad.umarov@bk.ru

Сулаймонова Шахрихон Амоновна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0009-0009-7737-5154
E-mail: cardiology64@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бобоев Фирдавс Давронович

докторант PhD кафедры внутренних болезней №2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Тел.: +992 (918) 449691
E-mail: fredt-tj@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: СРГ, ОШФ, УАА
Сбор материала: БФД, США
Анализ полученных данных: СРГ, ОШФ, УАА
Подготовка текста: БФД, США
Редактирование: СРГ, ОШФ, УАА
Общая ответственность: БФД

Поступила 30.12.23
Принята в печать 30.05.24

Sulaymonova Shakhrikhon Amonovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0009-0009-7737-5154
E-mail: cardiology64@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Boboev Firdavs Davronovich

PhD Student, Department of Internal Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31
Tel.: +992 (918) 449691
E-mail: fredt-tj@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SRG, OShF, UAA
Data collection: BFD, SShA
Analysis and interpretation: SRG, OShF, UAA
Writing the article: BFD, SShA
Critical revision of the article: SRG, OShF, UAA
Overall responsibility: BFD

Submitted 30.12.23
Accepted 30.05.24