

28. Willett C.C., Boucher Y., di Tomaso E. et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nature Med.* 2004; 10: 145-7.
29. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M. et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase 2 study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1316-23.
30. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(1): 69—76.
31. Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). In: *35th ESMO Congress. Book of Abstracts.* 2010; Abstr. LBA8.
32. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3). In: *35th ESMO Congress. Book of Abstracts.* 2010; Abstr. LBA9.
33. Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Book of Abstracts.* 2010; Abstr. 127.
34. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15, Suppl.): *ASCO Annual Meeting Proceedings* (Post-meeting edition). Abstr. 5503.
35. Kunz P., Kuo T., Kaiser H.A. Phase 2 study of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumor: preliminary results. *Proc. ASCO.* 2008; 26: 15502.
36. Venook A., Ko A., Tempero M. et al. Phase 2 trial of FOLFOLX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO.* 2008; 26: 15554.
37. Kulke M., Stuart K., Earle C. et al. A phase 2 study of temozolamide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO.* 2006; 24: 4044.
38. Capdevila J., Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Targ. Oncol.* 2009; 4: 287-96.
39. Kulke M., Leus H., Meropol N. et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3403-10.
40. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(6): 501-13.
41. Vinik A., Cutsem E., Niccoli P. et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patient with progressive, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. 4118.
42. Strosberg J., Campos T., Kvols I. Phase 2 study of sunitinib malate following hepatic artery embolization for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO.* 2009.
43. Cardella J., Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Targ. Oncol.* 2009; 4: 287-96.
44. Kulke M., Stuart K., Enzinger P. et al. Phase 2 study of temozolamide and thalidomide in patient with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (3): 401-6.
45. Hobday T., Holen K., Donebower R. et al. A phase 2 trial of gefitinib in patient with progressive metastatic neuroendocrine tumors: A phase 2 Consortium (P2C) study. *Proc. ASCO.* 2006; 24 (185): 4043.
46. Guba M., von Breitenburh P., Steinbauer M. et al. Rapamicin inhibits primary and metastatic tumor growth by angiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2002; 8(2): 9—16.
47. Krasil'nikov M.A., Zhukov N.F. Signalnyj put mTOR: novaja mishen terapii opuholej. *Sovr. Onkol.* 2010; 12 (2): 128-35 (in Russian).
48. Duran I., Kortmansky J., Singh D. et al. A phase 2 clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br. J. Cancer.* 2007; 95 (9): 1148-54.
49. Yao J., Phan A., Chang D. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low to intermediate grade neuroendocrine tumors: results of a phase 2 study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (26): 4311-18.
50. Tahemero J., Rojo F., Calvo E. et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target rapamicin pathway with everolimus: a phase 1 tumor pharmacodynamic study in patient with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(10): 1603-10.
51. Chan J.A., Kulke M.H. Progressing in the treatment of neuroendocrine tumors. *Curr. Oncol. Rep.* 2009; 11: 193-9.

Поступила 12.03.14
Received 12.03.14

© ПАЛЬМАН А.Д., РАПОПОРТ С.И., 2014
УДК 616.12-008.331.1-092:612.018.2:577.175.32

МЕЛАТОНИН И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ ПОНИМАНИЯ ПАТОГЕНЕЗА К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ВОЗМОЖНОСТЯМ

Пальман А.Д., Рапопорт С.И.

ГБУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Все биологические ритмы находятся в строгой зависимости от основного водителя циркадианных ритмов, расположенного в гипоталамусе, а посредником, доносящим регулирующие сигналы до органов, является синтезируемый клетками эпифиза гормон мелатонин. Наличие циркадианных колебаний артериального давления позволяет говорить о вероятном участии мелатонина в регуляции этого важнейшего показателя деятельности сердечно-сосудистой системы. Доказано, что мелатонин является одним из важных эндогенных гипотензивных факторов. В ряде исследований установлено, что у пациентов с ночной артериальной гипертензией, не корригируемой приемом традиционных гипотензивных препаратов, дополнительное назначение мелатонина приводит к достоверному снижению артериального давления во время сна. Кроме того, показано, что мелатонин обладает метео- и магнитопротективными свойствами и получающие его пациенты с артериальной гипертензией менее подвержены негативному влиянию факторов окружающей среды.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; мелатонин.

MELATONIN AND ARTERIAL HYPERTENSION: FROM UNDERSTANDING PATHOGENESIS TO THERAPEUTIC MODALITIES

Pal'man A.D., Rapoport S.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Biological rhythms are driven by the hypothalamic circadian pacemaker. Its action is mediated through epiphyseal melatonin that transmits regulatory signals directly to target organs.. Circadian fluctuations of arterial pressure suggest participation of melatonin in regulation of this important indicator of cardiovascular activity. Melatonin is a key endogenous hypotensive

factor. Some studies demonstrated that additional prescription of melatonin to patients with nocturnal hypertension refractory to traditional hypotensive agents significantly lowered arterial pressure during sleep. Moreover, melatonin was shown to exert meteo- and magnetoprotective action and thereby reduce the dependence of patients with arterial hypertension on the adverse environmental factors.

Key words: arterial hypertension, melatonin.

Артериальная гипертензия (АГ) в России остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением указанного заболевания, так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране [1].

Во время нормального сна должно происходить снижение артериального давления (АД) по сравнению с показателем в период бодрствования. Недостаточное снижение или даже повышение АД в ночные часы является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований показано, что показатели АД во время сна в большей степени определяют сердечно-сосудистые риски по сравнению с уровнем АД, регистрируемым в состоянии бодрствования [2].

Все биологические ритмы находятся в строгой зависимости от основного водителя циркадианных ритмов, расположенного в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Посредником, доносящим регулирующие сигналы до органов, является синтезируемый клетками эпифиза гормон мелатонин. Одной из важнейших функций мелатонина является его участие в регулировании цикла сон—бодрствование. Так, его концентрация в крови, минимальная в светлое время суток, начинает постепенно возрастать за несколько часов до привычного для конкретного человека времени отхода ко сну и достигает своего максимума вскоре после выключения света в спальне. В ранние утренние часы начинается постепенное уменьшение продукции мелатонина, которая практически прекращается после пробуждения.

Дополнительный прием мелатонина не обязательно приводит к наступлению сна, а лишь создает предпосылки для этого. Оказывая мягкое седативное действие, мелатонин вызывает расслабление и уменьшение реакции на внешние раздражители, приводит к спокойному бодрствованию и последующему плавному засыпанию, что принципиально отличает его от большинства традиционных снотворных, вызывающих ощущение непреодолимой тяги ко сну [3]. В исследовании I. Naïmov и соавт., посвященном сравнению эффективности мелатонина быстрого высвобождения, пролонгированного мелатонина и плацебо у пожилых пациентов с инсомнией, показано, что пролонгированный мелатонин достоверно эффективнее улучшает качество сна по сравнению с мелатонином быстрого высвобождения и плацебо.

Роль мелатонина, однако, не ограничивается только влиянием на сон. Его продукции подчинены практически все эндогенные ритмы нашего организма [5]. Наличие циркадианных колебаний АД позволяет говорить

о вероятном участии мелатонина в регуляции этого важнейшего показателя деятельности сердечно-сосудистой системы.

В экспериментах на лабораторных животных показано, что удаление эпифиза приводит к стойкому повышению АД [6], уровень которого снижается до нормальных показателей при введении им мелатонина [7]. В многочисленных экспериментальных исследованиях у крыс с генетически обусловленной спонтанной АГ введение мелатонина также приводило к снижению АД [8].

В работе M. Jonas и соавт. [9] показано, что для пациентов с АГ также характерно уменьшение продукции мелатонина, что может стать одной из причин отсутствия адекватного снижения АД во время сна, несмотря на получаемую большими гипотензивную терапию. Основываясь на полученных результатах, авторы приходят к заключению, что мелатонин играет значимую роль в нарушении регуляции суточных ритмов АД у пациентов с АГ.

Несмотря на то что на сегодняшний день накоплен большой массив как экспериментальных, так и клинических данных, касающихся гипотензивного эффекта мелатонина при исходно повышенном АД, остается открытым вопрос, является ли генетически обусловленная недостаточность продукции мелатонина одним из факторов, способствующих повышению АД, или имеет место вторичное уменьшение его продукции, возникающее в процессе формирования заболевания.

О возможности первого варианта свидетельствуют данные о стойком повышении АД у животных с удаленным эпифизом [6]. В пользу второго предположения свидетельствуют результаты исследования, в котором выявлено, что у молодых крыс с генетически обусловленной спонтанной АГ в догипертонической стадии уровень мелатонина в крови в ночное время был достоверно выше, чем у нормотензивных крыс аналогичного возраста. У взрослых крыс со сформированной АГ уровень мелатонина в крови в ночное время был достоверно ниже, чем у нормотензивных крыс этого же возраста [10]. Можно предположить, что, так как мелатонин является одним из эндогенных гипотензивных факторов [6—8], повышенная потребность в нем в условиях АГ приводит к истощению ферментных систем, отвечающих за синтез мелатонина с последующим уменьшением его продукции.

Таким образом, на сегодняшний день нельзя однозначно ответить на вопрос о том, что первично: генетически обусловленные нарушения продукции мелатонина, наряду с другими факторами риска приводящие к формированию АГ, или то, что в результате повышенной потребности в мелатонине у пациентов с АГ постепенно истощаются резервные возможности фермент-

ных систем, участвующих в его синтезе. Впрочем, не исключено, что имеют место оба механизма.

Механизмы, посредством которых мелатонин может влиять на АД, по всей видимости, достаточно разнообразны. Так, в экспериментальном исследовании на сосудах лабораторных животных L. Weekley [11] установил, что мелатонин устраняет предварительно спровоцированный ангиоспазм, причем его вазодилатирующий эффект проявляется как в интактных, так и в лишенных эндотелия сосудах. Похожие данные были получены в работе N. Satake и соавт. [12]. Авторы пришли к заключению, что сосудорасширяющее действие мелатонина реализуется через его прямое воздействие на рецепторы гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов.

В исследованиях L. Weekley [13, 14] также показано, что фармакохимическая блокада периваскулярных нервов предотвращает вазодилатирующий эффект мелатонина, и сделано заключение, что сосудорасширяющие свойства мелатонина реализуются в том числе и через воздействие на окончания периваскулярных нервов.

В работе J. Chuang и соавт. [15] продемонстрировано, что после внутривенного введения мелатонина у крыс наблюдается снижение АД, уменьшение частоты сердечных сокращений и продукции серотонина структурами головного мозга. Авторы сделали вывод, что, уменьшая продукцию серотонина, мелатонин тем самым тормозит симпатическую активность, а это в свою очередь приводит к понижению АД [15].

Кроме того, имеются данные об угнетающем действии мелатонина на продукцию вазопрессина гипоталамусом [16] и норадреналина надпочечниками [17].

Помимо перечисленных эффектов, в эксперименте на крысах со спонтанной АГ выявлено стимулирующее влияние мелатонина на продукцию NO-синтазы клетками эндотелия сосудов с последующим увеличением продукции NO и вазодилатацией [18].

Кроме того, накоплена достаточно обширная доказательная база, указывающая на прямую взаимосвязь между плохим качеством сна и повышением как ночного, так и дневного АД [19]. В то же время установлено, что лечение пациентов с инсомнией и АГ современными небензодиазепиновыми снотворными препаратами не только улучшает качество сна, но также приводит и к снижению АД, причем не только в ночные часы, но и в период бодрствования [20]. По аналогии с результатами этого исследования можно предположить, что гипотензивное действие мелатонина также может частично реализовываться через его благотворное влияние на сон.

В ряде исследований установлено, что у пациентов с ночной АГ, не корригируемой приемом традиционных гипотензивных препаратов, дополнительное назначение мелатонина приводит к достоверному снижению АД во время сна. Так, E. Grossman и соавт. наблюдали 48 пациентов, имевших повышенное АД во время сна, несмотря на получаемую ими гипотензивную терапию. Половина пациентов получали мелатонин перед сном, а пациенты, составившие контрольную группу, — плацебо. В результате лечения мелатонином АД во время

сна у них достоверно снизилось — систолическое с 136 ± 9 до 130 ± 10 мм рт. ст. ($p=0,011$), диастолическое с 72 ± 11 до 69 ± 9 мм рт. ст. ($p=0,01$). У пациентов, получавших плацебо, ночное АД осталось без изменений [21]. Похожие данные были получены в работе A. Cagnassi и соавт. [22], показавших достоверное снижение АД во время сна на фоне терапии мелатонином.

В то же время результаты, полученные другими авторами, не столь однозначны и подвергают сомнению эффективность лечения мелатонином всех больных с ночной АГ. В исследование, проведенное T. Rechcinski и соавт. [23], были включены 60 пациентов с отсутствием адекватного снижения АД во время сна. Одновременно с получаемой стандартной терапией половина пациентов получали мелатонин перед сном, а пациенты контрольной группы — плацебо. Нормализация суточного ритма колебаний АД отмечена только у 35% пациентов, получавших мелатонин, и у 15% пациентов, получавших плацебо ($p=0,6$) [23].

Указанные противоречия объясняются результатами метаанализа, проведенного E. Grossman и соавт. [24] с целью оценить влияние терапии мелатонином на ночное АД у пациентов с АГ. В базе данных PubMed авторами были найдены 63 статьи, посвященные влиянию мелатонина на АД, опубликованные в англоязычной литературе за последние 30 лет. Для анализа были отобраны только рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, имевшие конечной целью оценку влияния мелатонина на АД. Наличие результатов суточного мониторинга АД было обязательным условием включения исследования в анализ. В итоге только 7 работ были признаны соответствующими критериям отбора; в 3 исследованиях пациентам назначали пролонгированный мелатонин и в 4 — мелатонин быстрого высвобождения. В результате проведенного анализа данные авторы пришли к заключению, что только применение пролонгированного мелатонина позволяет достоверно снизить АД во время сна, в то время как препараты мелатонина быстрого высвобождения не дают достоверного гипотензивного эффекта [24].

На первый взгляд указанный метаанализ позволяет понять разнообразие результатов, полученных разными исследователями, изучавшими влияние мелатонина на АД, однако следует принять во внимание как сравнительно малое число исследований, которые в конечном счете были отобраны для окончательного анализа, так и то, что обследованные популяции достаточно сильно различались между собой. Конечно, элементарная логика подсказывает, что препарат мелатонина с замедленным, т.е. наиболее близким к физиологическому высвобождением активного вещества должен превосходить препарат мелатонина быстрого высвобождения. Тем не менее нами не найдено ни одного исследования, в котором бы авторы напрямую сравнивали гипотензивную эффективность пролонгированного и обычного мелатонина. Таким образом, можно сделать заключение, что пролонгированный мелатонин, по всей видимости, в большей степени способствует снижению АД

по сравнению с мелатонином быстрого высвобождения, но для окончательного подтверждения этого факта желательны провести дополнительные клинические исследования.

Также следует помнить, что существует группа заболеваний, непосредственно связанных со сном и способных приводить к повышению АД и нарушению его циркадианного ритма [25], что не учитывается во многих исследованиях, посвященных роли мелатонина при АГ. В первую очередь речь идет о синдроме обструктивного апноэ сна. Показано, что одним из типичных последствий этого заболевания является АГ с отсутствием адекватного снижения АД в ночные часы [26]. На сегодняшний день встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению особенностей продукции мелатонина у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во время сна. Суммируя имеющиеся в литературе данные, можно заключить, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна отсутствует ночной пик секреции мелатонина, наблюдающийся у здоровых испытуемых, и происходит смещение его максимальной секреции на ранние утренние часы [27, 28]. После устранения дыхательных нарушений во время сна происходит постепенная нормализация суточного ритма продукции мелатонина [27]. Параллельно у пациентов происходит постепенное восстановление нормального циркадианного ритма и снижение АД [26]. И хотя на сегодняшний день главенствует мнение, что АГ при этом заболевании связана с активацией симпатической части вегетативной нервной системы и повышением уровня катехоламинов [29], с учетом всего сказанного выше можно предположить, что нарушение суточного ритма продукции мелатонина также может вносить свой дополнительный вклад в повышение АД у больных с обструктивным апноэ сна.

Кроме того, проанализировав имеющиеся в литературе данные, И.С. Джериева и соавт. [30] пришли к выводу, что хронические нарушения естественного циркадианного ритма секреции мелатонина, возникающие в том числе и в ответ на характерное для современного человека использование искусственного освещения в темное время суток, представляются значимым патогенетическим фактором формирования МС, одной из составляющих которого, как известно, является АГ [30] и который часто сочетается с синдромом обструктивного апноэ сна [26].

На протяжении многих лет изучением роли мелатонина в возникновении АГ и его терапевтических возможностей при этом заболевании занимаются и российские ученые. Полученные отечественными исследователями данные в целом совпадают с результатами зарубежных коллег, которые подтвердили, что при АГ продукция мелатонина во время сна уменьшается [31], а сам мелатонин не только улучшает качество сна у пациентов разных категорий, но также обладает собственными гипотензивными и метеопротективными свойствами, способствует восстановлению нормального суточного ритма колебаний АД.

Так, Ю.Н. Замотаев [32] изучал влияние мелатонина на суточные колебания АД у пациентов с АГ, занятых на производстве со сменным графиком работы. Из 57 пациентов 23 получали гипотензивную терапию в сочетании с мелатонином, а 34 — только традиционные гипотензивные препараты. Основываясь на результатах исследования, автор делает заключение, что мелатонин не только повышает эффективность традиционной гипотензивной терапии, но и позволяет нормализовать нарушения циркадианного ритма АД у этой категории пациентов [32].

Р.М. Заславская и соавт. [33] обследовали 43 больных, страдающих стенокардией и АГ. Больные были разделены на 2 группы, одна из которых получала традиционное лечение, а во второй, кроме стандартной терапии, назначали мелатонин. В результате в группе с традиционным лечением выявлена положительная динамика в виде достоверного снижения среднесуточных значений как систолического, так и диастолического АД, однако отмечено недостаточное снижение АД в ночные часы. Добавление мелатонина к традиционной терапии привело к более выраженному снижению среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей АД. Степень ночного снижения систолического и диастолического АД перед началом лечения составила у них в среднем $8,1 \pm 1,1$ и 7 ± 1 % соответственно, а после лечения — $13,4 \pm 0,9$ % ($p=0,003$) и $11 \pm 1,1$ % ($p=0,03$), что свидетельствует о восстановлении нормального суточного профиля АД [33].

В работе С.И. Рапопорта и соавт. [34] обследованы 52 больных с АГ и 11 здоровых добровольцев. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном воздействии повышения активности геомагнитного поля на уровень АД. АД в период магнитной бури у больных с АГ повышалось, в то время как в контрольной группе оно оставалось без изменений. При этом установлено, что у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой в ночное время достоверно уменьшается продукция мелатонина, в то время как в дневное время достоверных различий продукции мелатонина не наблюдалось. Сделано заключение, что у пациентов с АГ имеет место нарушение адаптации к условиям внешней среды, что во время магнитной бури проявляется повышением АД, а также подавлением выработки и нарушением нормальной ритмики продукции мелатонина [34].

Результаты исследования наводят на мысль о возможном использовании мелатонина в качестве адаптогена у пациентов с АГ и выраженной чувствительностью к изменениям факторов окружающей среды. Эта идея находит свое подтверждение в исследовании Р.М. Заславской и соавт. [35]. Авторы изучили влияние метеорологической и геомагнитной активности на течение АГ и возможную профилактическую эффективность мелатонина у метеозависимых больных. Обследованы 2 группы пациентов, страдающих АГ и получающих традиционную терапию или комплексное лечение с включением мелатонина. При помощи

корреляционного анализа установлена связь между показателями АД, погодными факторами и интенсивностью геомагнитной активности. При этом показано, что у пациентов с более тяжелой АГ зависимость от внешних факторов возрастает, а стандартная гипотензивная терапия не оказывает метео- и магнитопротективного действия. Сочетание традиционных лечебных стратегий с мелатонином способствовало достоверному уменьшению взаимосвязи между погодными факторами, индексом геомагнитной активности и величиной АД, что проявлялось усилением гипотензивного действия традиционной терапии и нормализацией суточного профиля АД. Таким образом, показано, что мелатонин обладает метео- и магнитопротективными

свойствами и получающие его пациенты менее подвержены негативному влиянию факторов окружающей среды [35].

Можно заключить, что применение препаратов мелатонина является перспективным направлением не только при нарушении сна, но и при АГ. Мелатонин позволяет усилить гипотензивный эффект основной терапии, в особенности при отсутствии адекватного снижения АД в ночные часы, а также у больных с метеорологической и геомагнитной зависимостью. Нам представляется, что мелатонин все еще является недооцененным врачами-интернистами лекарственным средством и в будущем должен найти более широкое применение в клинике внутренних болезней.

Сведения об авторах:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Пальман Александр Давидович — канд. мед. наук, доцент: e-mail: palyo@mail.ru

Рапопорт Семен Исакович — д-р мед. наук, проф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Рагова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5—26.
2. Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46: 156-61.
3. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «сон—бодрствование»*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011.
4. Haimov I., Lavie P., Laudon M. et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*. 1995; 18: 598—603.
5. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2005; 8: 8—12.
6. Vaughan G.M., Becker R., Allen J., Vaughan M. Elevated blood pressure after pinealectomy in the rat. *J. Endocrinol. Invest.* 1979; 2: 281-6.
7. Holmes S.W., Sugden D. The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1976; 56: 360-4.
8. Huang L., Zhang C., Hou Y. et al. Blood pressure reducing effects of piromelatin and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17: 2449-56.
9. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press.* 2003; 12: 19—24.
10. Kawashima K., Nagakura A., Wurzbarger R.J., Spector S. Melatonin in serum and the pineal of spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens. A*. 1984; 6: 1517-28.
11. Weekley L.B. Effects of melatonin on isolated pulmonary artery and vein: role of vascular endothelium. *Pulm. Pharmacol.* 1993; 6: 149-54.
12. Satake N., Oe H., Sawada T., Shibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta: possible endothelium dependent relaxation. *Gen. Pharmacol.* 1991; 22: 1127-33.
13. Weekley L.B. Effects of melatonin on pulmonary and coronary vessels are exerted through perivascular nerves. *Clin. Auton. Res.* 1993; 6: 149-54.
14. Weekley L.B. Pharmacologic studies on the mechanism of melatonin-induced vasorelaxation in rat aorta. *J. Pineal Res.* 1995; 19: 133-8.
15. Chuang J.I., Chen S.S., Lin M.T. Melatonin decrease brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*. 1993; 47: 91-7.
16. Yasin S., Bojanowska E., Forsling M.L. The *in vivo* effect of melatonin on neurohypophysial hormone release in the rat. *J. Physiol. (Lond.)*. 1994; 475: 142-5.
17. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women. *J. Pineal Res.* 1997; 22: 16-9.
18. Girouard H., Chulak C., Lejossec M. et al. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1369-77.
19. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией — возможный фактор риска и предиктор сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. *Кардиология*. 1999; 6: 18—22.
20. Мартынов А.И., Вейн А.М., Остроумова О.Д. и др. Применение зопиклона для коррекции повышенного АД в цикле сон—бодрствование у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией и инсомнией. *Кардиология*. 2002; 8: 11-4.
21. Laudon M., Yalcin R. et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am. J. Med.* 2006; 119: 898—902.
22. Cagnacci A., Cannoletta M., Renzi A. et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1614-8.
23. Rechcinski T., Trzos E., Wierzbowska-Drabik K. et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 56—61.
24. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2011; 7: 577-84.
25. Сыркин А.Л., Пальман А.Д., Полуэктов М.Г. Сон и артериальная гипертензия. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 12: 64—71.
26. Пальман А.Д. *Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней: Пособие для врачей*. М.; 2007.
27. Zirlik S., Hildner K.M., Targosz A. et al. Melatonin and omentin: influence factors in the obstructive sleep apnoea syndrome? *J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 64: 353-60.
28. Hernandez C., Abreu J., Abreu P. et al. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 496—500.
29. Elmasry A., Lindberg E., Hedner J. et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 511-7.
30. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Мелатонин и метаболический синдром: существует ли связь? *Терапевтический архив*. 2012; 10: 109-12.
31. Рапопорт С.И., Шаталова А.М., Малиновская Н.К. Продукция мелатонина у больных гипертенгической болезнью. *Клиническая медицина*. 2000; 6: 21-4.
32. Замотаев Ю. Н. Применение мелатонина для коррекции нарушений сна у лиц с артериальной гипертензией, занятых сменной работой на конвейрном производстве. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 44-6.
33. Заславская Р.М., Логвиненко С.И., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2008; 9: 64-7.
34. Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Веттерберг Л. и др. Продукция мелатонина у больных гипертенгической болезнью во время магнитных бурь. *Терапевтический архив*. 2001; 12: 29—33.

35. Заславская Р.М., Щербань Э.А., Тейблум М.М., Логвиненко С.И. Достоверность корреляционных отношений между погодными факторами и показателями гемодинамики у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца при традиционном лечении и комплексном лечении с мелатонином. *Клиническая медицина*. 2011; 5: 49—53.

REFERENCES

1. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations of Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiologists. *Sistemye gipertenzii*. 2010; 3: 5—26 (in Russian).
2. Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46: 156-61.
3. Koval'zon V.M. *Basics somnology: physiology and neurochemistry of the cycle «sleep-wake»*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2011 (in Russian).
4. Haimov I., Lavie P., Laudon M. et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*. 1995; 18: 598—603.
5. Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K. Daily rhythms in internal medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 8: 8—12 (in Russian).
6. Vaughan G.M., Becker R., Allen J., Vaughan M. Elevated blood pressure after pinealectomy in the rat. *J. Endocrinol. Invest.* 1979; 2: 281-6.
7. Holmes S.W., Sugden D. The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1976; 56: 360-4.
8. Huang L., Zhang C., Hou Y. et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17: 2449-56.
9. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press.* 2003; 12: 19—24.
10. Kawashima K., Nagakura A., Wurzbürger R.J., Spector S. Melatonin in serum and the pineal of spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens. A*. 1984; 6: R.1517-28.
11. Weekley L.B. Effects of melatonin on isolated pulmonary artery and vein: role of vascular endothelium. *Pulm. Pharmacol.* 1993; 6: 149-54.
12. Satake N., Oe H., Sawada T., Shibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta: possible endothelium dependent relaxation. *Gen. Pharmacol.* 1991; 22: 1127-33.
13. Weekley L.B. Effects of melatonin on pulmonary and coronary vessels are exerted through perivascular nerves. *Clin. Auton. Res.* 1993; 6: 149-54.
14. Weekley L.B. Pharmacologic studies on the mechanism of melatonin-induced vasorelaxation in rat aorta. *J. Pineal Res.* 1995; 19: 133-8.
15. Chuang J.I., Chen S.S., Lin M.T. Melatonin decrease brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*. 1993; 47: 91-7.
16. Yasin S., Bojanowska E., Forsling M.L. The *in vivo* effect of melatonin on neurohypophysial hormone release in the rat. *J. Physiol. (Lond.)*. 1994; 475: 142-5.
17. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women. *J. Pineal Res.* 1997; 22: 16-9.

18. Girouard H., Chulak C., Lejossee M. et al. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1369-77.
19. Ol'binskaya L.I., Khapaev B.A. Sleep disorders in patients with hypertension — a possible risk factor and predictor of cardiovascular and cerebrovascular complications. *Kardiologiya*. 1999; 6: 18—22 (in Russian).
20. Martynov A.I., Veyn A.M., Ostroumova O.D. et al. Application of zopiclone for correction of high blood pressure in the sleep-wake cycle in elderly patients with essential hypertension and insomnia. *Kardiologiya*. 2002; 8: 11-4 (in Russian).
21. Laudon M., Yalcin R. et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am. J. Med.* 2006; 119: 898—902.
22. Cagnacci A., Cannoletta M., Renzi A. et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1614-8.
23. Rechcinski T., Trzoz E., Wierzbowska-Drabik K. et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 56—61.
24. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2011; 7: 577-84.
25. Syrkin A.L., Pal'man A.D., Poluektov M.G. Sleep and arterial hypertension. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; 12: 64—71 (in Russian).
26. Pal'man A.D. *Obstructive sleep apnea in internal medicine*. Manual for physicians. Moscow; 2007 (in Russian).
27. Zirlik S., Hildner K.M., Targosz A. et al. Melatonin and omentin: influence factors in the obstructive sleep apnoea syndrome? *J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 64: 353-60.
28. Hernandez C., Abreu J., Abreu P. et al. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 496—500.
29. Elmasy A., Lindberg E., Hedner J. et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 511-7.
30. Dzherieva I.S., Volkova N.I., Rapoport S.I. Melatonin and metabolic syndrome: is there a connection? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 10: 109-12 (in Russian).
31. Rapoport S.I., Shatalova A.M., Malinovskaya N.K. Production of melatonin in hypertensive patients. *Klinicheskaya meditsina*. 2000; 6: 21-4 (in Russian).
32. Zamotaev Ju. N. Use of melatonin for the correction of sleep disorders in individuals with hypertension, employed on shift work conveyor production. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 3: 44-6 (in Russian).
33. Zaslavskaya R.M., Logvinenko S.I., Scherban' E.A. Melatonin in the complex treatment of patients with stable angina and hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 9: 64-7 (in Russian).
34. Rapoport S.I., Malinovskaya N.K., Vetterberg L. et al. Production of melatonin in hypertensive patients during magnetic storms. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 12: 29—33 (in Russian).
35. Zaslavskaya R.M., Scherban' E.A., Teyblyum M.M., Logvinenko S.I. The accuracy of the correlations between the weather factors and hemodynamics in patients with hypertension and coronary heart disease in the traditional treatment and combined treatment with melatonin. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 5: 49—53 (in Russian).

Поступила 19.02.14

Received 19.02.14