

## Мелатонин: возможности использования в терапии бронхиальной астмы

Л.Н. ЦВЕТИКОВА, А.В. БУДНЕВСКИЙ, Е.С. ОВСЯННИКОВ, Е.А. КУДАШОВА

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

### Аннотация

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой в области здоровья, затрагивающей все возрастные группы. Мелатонин или его агонисты часто используются в терапии многих заболеваний, но относительно терапии БА существуют противоречивые данные. В статье проведен анализ научных исследований, посвященных возможности применения мелатонина в терапии БА. Мелатонин является мощным антиоксидантом и оказывает сосудорасширяющее действие, но в некоторых условиях может вести себя как прооксидант и вазоконстриктор, что может зависеть от продолжительности его воздействия. Высказано предположение, что коррекцию суточных ритмов у больных БА следует применять для оптимизации желаемых эффектов лекарственных препаратов и снижения выраженности нежелательных эффектов. Неупорядоченные суточные колебания уровня мелатонина и кортизола в слюне обнаруживаются у больных БА и могут быть вовлечены в патогенез БА. Кроме того, противоречивые данные о влиянии мелатонина на развитие БА связаны с неполным учетом факторов, влияющих на уровень мелатонина. Так, для исследования эффектов мелатонина необходимо учитывать максимально возможные факторы, от которых могут зависеть уровень мелатонина и течение БА: суточный рацион с учетом употребления кофеина, алкоголя, режим сна и бодрствования, качество сна и наличие сонливости в течение дня, социальная нагрузка, уровень тревожности и стрессоустойчивости, уровень эндогенного мелатонина или его производных, иммунный статус, интенсивность окислительного стресса и др. Очевидно, применение мелатонина в терапии БА возможно рассматривать при персонализированном подходе.

*Ключевые слова:* обзор, мелатонин, бронхиальная астма, окислительный стресс, бессонница, одышка, антиоксиданты, воспаление, иммунная система.

### Melatonin: Possibilities for use in the treatment of asthma

L.N. TSVETIKOVA, A.V. BUDNEVSKY, E.S. OVSYANNIKOV, E.A. KUDASHOVA

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia

Asthma is a serious health problem affecting all age groups. Melatonin or its agonists are commonly used to treat many diseases, but there are conflicting data on asthma therapy. This paper analyzes researches on the possible use of melatonin in the therapy of asthma. Melatonin is a potent antioxidant and a vasodilator, but in some experiments, it can act as a pro-oxidant and a vasoconstrictor, which may depend on the duration of use. It has been suggested that circadian rhythms should be corrected in asthmatics to optimize the desired effects of drugs and to reduce the severity of their adverse reactions. Disordered diurnal variations in the salivary levels of melatonin and cortisol are detectable in patients with asthma and may be implicated in its pathogenesis. In addition, the conflicting data on the effect of melatonin on the development of asthma are associated with an incomplete view of the factors influencing the level of melatonin. Thus, to study the effects of melatonin, it is necessary to take into account the greatest possible factors that may influence the level of melatonin and the course of asthma: a daily diet in terms of the use of caffeine, alcohol, sleep-wakefulness pattern, sleep quality proper, and drowsiness during the daytime, social burden, the level of anxiety and stress resistance, and to investigate the levels of endogenous melatonin or its derivatives, immune status, oxidative stress intensity, etc. Obviously, the use of melatonin in the therapy of asthma can be considered, by applying a personalized approach.

*Keywords:* review, melatonin, asthma, oxidative stress, insomnia, dyspnea; antioxidants, inflammation, immune system.

БА — бронхиальная астма  
ИЛ — интерлейкин  
ИНФ — интерферон  
ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

УМСК — уровень мелатонина в сыворотке крови  
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли  
SP-D — суфрактантный белок

Бронхиальная астма (БА) представляет серьезную проблему здравоохранения, затрагивая все возрастные группы [1]. Мелатонин или его агонисты в отдельных случаях используются в качестве дополнительного компонента в комплексной терапии некоторых заболеваний (десинхроноз, нарушения сна, артери-

альная гипертензия и др.) [2, 3], но, к сожалению, в вопросе терапии БА есть противоречивые данные. В первую очередь это обусловлено сложностями лечения больных с неконтролируемой БА, а также отсутствием анализа долгосрочной эффективности терапии (через 3–6 мес после начала лечения, как указано в рекомендациях GINA, в целях определения наилучшего личного показателя для пациента [1]).

### Сведения об авторах:

*Будневский Андрей Валериевич* — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии

*Овсянников Евгений Сергеевич* — к.м.н., доцент каф. факультетской терапии

*Кудашова Евгения Александровна* — к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии

### Контактная информация:

*Цветикова Любовь Николаевна* — к.б.н., с.н.с. НИИ экспериментальной биологии и медицины ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(962)327-0527; e-mail: tsvn@bk.ru

В статье приведен анализ научных исследований, посвященных вопросу возможности применения мелатонина в терапии БА.

**Эффекты мелатонина при воспалении.** Нормальные уровни мелатонина в плазме крови человека составляют 2,5–50 пг/мл, но они увеличиваются до 1700 пг/мл (7 нМ) в течение 60 мин после перорального введения 5 мг мелатонина [3]. Известно, что у разных людей отмечается разная чувствительность иммунных клеток к мелатонину [4]. Днем уровень мелатонина в большей степени зависит от рациона, а ночью — от освещения [5]. Снижение уровня мелатонина с возрастом совпадает с изменениями в иммунной системе и атрофии тимуса [4].

Мелатонин является одновременно мощным антиоксидантом и сосудорасширяющим веществом, но в некоторых экспериментах может вести себя как прооксидант и вазоконстриктор, что может зависеть от продолжительности приема [6].

Иммуностимулирующие и антиапоптотические свойства мелатонина реализуются главным образом через его действие на Т-лимфоциты-хелперы (Th). Мелатонин увеличивает пролиферацию Т-лимфоцитов; улучшает презентацию антигена макрофагами Т-клеткам путем повышения экспрессии сложных молекул главного комплекса гистосовместимости II класса; стимулирует антителозависимую клеточную цитотоксичность, а также стимулирует выработку интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона (ИНФ)  $\gamma$  и ИЛ-6. Мелатонин активирует моноциты человека, что приводит к синтезу ИЛ-1 и ИЛ-12. Ночной пик уровня мелатонина и высокое отношение ИНФ- $\gamma$ /ИЛ-10 в крови свидетельствуют, что ритм выработки мелатонина коррелирует с ритмичностью в отношении Th1/Th2. В начале ночного сна наблюдается индуцированный сдвиг цитокинового баланса Th1/Th2 в сторону повышенной активности Th1 (активируются Т-киллеры, развивается клеточный иммунитет), в то время как ответ Th2 доминирует в конце сна (активируются В-лимфоциты, развивается гуморальный иммунитет) [4]. Активация мелатонином провоспалительных клеток (нормальные киллеры, Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, моноциты и тучные клетки) приводит к индуцированию синтеза медиаторов воспаления, в том числе гистамина, повышающего проницаемость сосудов, синтеза цитокинов, протезаз, простагландинов, лейкотриенов и кортикотропин-рилизинг-гормона, участвующих в активации гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы [7]. Мелатонин уменьшает инфильтрацию нейтрофилами при панкреатите, способствует уменьшению адгезивной способности эндотелиальных клеток (на фоне индуцированной гиперадгезивной реакции путем введения лейкотриена B<sub>2</sub>), что предполагает снижение способности этих клеток взаимодействовать с нейтрофилами. Отмечено, что устойчивое снижение во время сна количества клеток CD8<sup>+</sup>, продуцирующих  $\alpha$ -фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), указывает на корреляцию между уровнем мелатонина и ответом Th2 [4]. В сочетании с провоспалительными цитокинами мелатонин может играть роль в воспалении дыхательных путей до момента включения в эти процессы эотаксина и RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted, хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, хемоаттрактант для моноцитов и Т-клеток фенотипа CD4/CD45RO) эпителиальных клеток легких [8].

**Позитивный эффект мелатонина при БА.** Уровень мелатонина в сыворотке крови (УМСК) у пациентов с БА значительно ниже, чем у здоровых людей. Можно предположить, что реакция на мелатонин будет различаться у пациентов с частыми ночными симптомами («ночной» БА) и у пациентов с БА, у которых симптомы преобладают в дневное время. Тем не менее возможные изменения уровня мелатонина у больных БА нуждаются в изучении [7].

Преобладание симптомов БА в ночное время встречается довольно часто и наблюдается в период времени с 4 до 6 ч [6].

УМСК, активность супероксиддисмутазы эритроцитов, а также форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) у пациентов с БА значительно ниже, чем в контрольной группе. Наблюдалась отрицательная корреляция между пиковой скоростью выдоха и УМСК [9].

Известно, что окислительный стресс в период обострений БА увеличивается, в то время как уровень мелатонина и антиок-

сидантных ферментов уменьшается [7, 10]. Мелатонин не только является мощным акцептором свободных радикалов, но и ингибирует выработку некоторых компонентов бронхиального секрета путем подавления экспрессии соответствующих генов [7].

У некоторых пациентов с БА наблюдается преимущественно нейтрофильное воспаление дыхательных путей, которое ассоциируется с более тяжелым вариантом течения заболевания. Мелатонин ингибирует инфильтрацию нейтрофилами, в связи с его антиоксидантными свойствами может противодействовать супероксиду нейтрофилов, активность которого связывают с патогенезом ночных симптомов БА. В связи с этим мелатонин может быть эффективным для лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе БА [7]. Известно, что включение антиоксидантной терапии в схемы лечения больных БА дает положительный эффект [11].

Благодаря своей хронотропной и иммуномодулирующей активности мелатонин, включенный в лечение пациентов с БА (в дозе 0,003 г ежедневно в 21 ч в течение 3 нед), частично восстанавливал суточный ритм содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, цитокинов, что ассоциируется с выраженным клиническим эффектом и указывает на обратимость десинхронизации [12]. Мелатонин может способствовать улучшению качества сна у пациентов с БА, но необходимы дальнейшие исследования, изучающие долгосрочное влияние мелатонина на воспаление дыхательных путей, прежде чем мелатонин может быть рекомендован данным пациентам [10].

**Факторы не в пользу использования мелатонина в терапии БА.** Поскольку экзогенный мелатонин ингибирует В-клеточный апоптоз [13], а также пероксидазу эозинофилов, которая стимулирует дегрануляцию тучных клеток [3], то чрезмерное количество этого гормона может привести к усилению воспаления. Так, обнаружено, что мелатонин содержится в более высоких концентрациях в участках воспаления [14]. Мелатонин модулирует суточные воспалительные изменения у пациентов с преобладанием симптомов БА в ночное время, в результате чего усиливается производство мононуклеарных клеток периферической крови, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и  $\alpha$ -ФНО) [7].

Несколько исследований показали существование связи между плохим качеством сна, вызванного симптомами БА в ночное время, плохим контролем БА и качеством жизни. Основываясь на результатах исследований, показавших негативный эффект мелатонина в экспериментальных моделях БА и более высокие уровни мелатонина у пациентов с симптомами БА в ночное время, в настоящее время использование экзогенного мелатонина в качестве модулятора сна не рекомендуют для больных БА [7].

В недавно проведенном исследовании у пациентов с ночными приступами БА ( $n=7$ ), без ночных приступов БА ( $n=13$ ) и здоровых лиц ( $n=11$ ), у которых наблюдался регулярный режим сна и бодрствования в течение предшествующих 7 дней, на 8-й день каждые 2 ч измеряли УМСК с помощью радиоиммуноанализа и проводили спирометрию. У пациентов с «ночной» БА по сравнению со здоровыми лицами пиковые уровни УМСК были увеличены ( $67,6 \pm 5,0$  и  $53,5 \pm 4,0$  пг/мл соответственно;  $p=0,03$ ). Акрофаза УМСК была задержана при «ночной» БА — 02:54 по сравнению с 01:58 у здоровых людей ( $p=0,003$ ) и 02:15 у пациентов без ночных приступов ( $p=0,01$ ). У пациентов с «ночной» БА увеличение УМСК достоверно обратно коррелировало с изменением ОФВ<sub>1</sub> в течение ночи ( $r=-0,79$ ;  $p=0,04$ ) в отличие от других групп исследования. Таким образом, у пациентов с симптомами БА в ночное время наблюдались увеличение и фазовая задержка пиковых УМСК [15]. Однако эти результаты противоречат описанным данным о снижении уровня мелатонина у пациентов при БА [16].

**Другие факторы взаимосвязи уровня мелатонина и развития БА.** Показано, что при БА уровень сурфактантного белка (SP-D) в несколько раз превышает таковой у пациентов без БА. В настоящее время повышение концентрации SP-D в легких у больных БА и соответственно этому программирование фенотипа M2 альвеолярных макрофагов и развитие иммунного ответа Th2 рассматриваются как один из основных молекулярных механизмов развития этого заболевания. Однако при обострении БА уровень SP-D резко снижается. Возможно, факторы, провоцирующие развитие БА, нарушают синтез SP-D или увеличивают поступле-

ние SP-D в системный кровоток. Можно также предположить, что снижение уровня SP-D при обострении БА обусловлено абсорбцией молекул SP-D на поверхности аллергенов. Кроме того, вне зависимости от механизма снижение SP-D приводит к тому, что воспаление «выходит» из-под зависящего от SP-D контроля и провоцирует приступ БА [17, 18].

При БА увеличен уровень серотониновых рецепторов. Лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина улучшает клинические симптомы БА [19]. Синтез серотонина гипотетически зависит от продолжительности инсоляции в предшествующем летнем сезоне [20]. Важно отметить, что у детей с БА часто отмечается меньшее воздействие солнечных лучей, а их рацион обеднен витамином D. Таким образом, контроль БА можно рассматривать с позиций здорового образа жизни и достаточности витамина D [21].

С увеличением объема жировой клеточной массы возрастает продукция лептина, резистина, адипонектина, провоспалительных цитокинов. Установлена прямая корреляция между степенью ожирения и концентрацией  $\alpha$ -ФНО и лептина в крови [22]. Лептин служит независимым предиктором развития БА и играет большую роль, с одной стороны, в нормальном развитии легких, выступая как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов сурфактанта легких, с другой стороны — иммуномодляторную роль, обуславливая, в частности, провоспалительный эффект наряду с такими провоспалительными молекулами, как  $\alpha$ -ФНО, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  и С-реактивный белок [23]. Повышенный уровень холестерина в сыворотке крови является потенциальным фактором риска возникновения БА, независимо от ожирения [24].

Амплитуда пикового уровня (ночью) и базовый уровень (в дневное время) мелатонина в слюне значительно ниже у больных БА. Механизм, лежащий в основе снижения УМСК у больных с БА, неизвестен. Есть предположение, что снижение УМСК у крыс может быть следствием или прямого тормозящего действия кортистерона на пиналоциты, или более быстрого метаболизма мелатонина при стрессе, обусловленном развитием патологического состояния. Кортизол оказывает противовоспалительное дей-

ствие и эффективен в отношении снижения воспалительной реакции дыхательных путей и улучшения функции легких у больных БА. Поэтому низкий уровень кортизола наряду с неупорядоченностью его ритмического высвобождения у больных БА может способствовать ухудшению течения БА и снижению функции легких. Высказано предположение, что коррекцию суточных ритмов у больных БА следует применять для оптимизации желаемых эффектов лекарств и снижения выраженности нежелательных эффектов. Неупорядоченные суточные ритмы уровня мелатонина и кортизола в слюне обнаруживаются у больных БА и могут быть вовлечены в патогенез БА [25]. В связи с этим мелатонин нельзя рассматривать в качестве биологически активной добавки, а его использование следует ограничивать по медицинским показаниям [26].

## Заключение

Несмотря на то что мелатонин является гормоном с отличным профилем биологической безопасности и отсутствием серьезных побочных эффектов или осложнений, его использование в терапии БА недостаточно изучено. В доступных источниках литературы нам не встретилось комплексного исследования, в котором были бы учтены максимально возможные факторы: рацион с учетом употребления кофеина, алкоголя, режим сна—бодрствования, качество сна и наличие сонливости в течение дня, социальная нагрузка, уровень тревожности и стрессоустойчивости, исследование уровня эндогенного мелатонина или его производных, иммунного статуса, интенсивности окислительного стресса, а также отсутствие клинически значимых нежелательных явлений, изменений в лабораторных анализах и электрокардиограмме, функции дыхания и оценка переносимости мелатонина у лиц, страдающих БА. Очевидно, применение мелатонина в терапии БА возможно рассматривать при персонализированном подходе. Для решения этого вопроса необходимо дальнейшее исследование, структура которого охватывала бы максимально возможные аспекты метаболизма мелатонина и развития БА.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.)*. Под ред. Бельского А.С. М.: Российское респираторное общество; 2015.
2. Laudon M, Frydman-Marom A. Review: Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(9):15924-15950. doi:10.3390/ijms150915924
3. Lu T, Galijasevic S, Abdulhamid I, Abu-Soud HM. Analysis of the mechanism by which melatonin inhibits human eosinophil peroxidase. *British Journal of Pharmacology*. 2008;154:1308-1317. doi:10.1038/bjp.2008.173
4. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: Buffering the Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(4):8638-8683. doi:10.3390/ijms14048638
5. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Journal of Food and Research Nutrition*. 2012;56:17252. doi:10.3402/fnr.v56i0.17252
6. Karasu-Minareci E, Kaya Y, Yildirim FB. The Achilles Heel in Melatonin: Asthma. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2012;1(3):246-251.
7. D'Angelo G, Manti S, Salpietro C, Arrigo T, Barberi I, Reiter J, E. Melatonin and Atopy: Role in Atopic Dermatitis and Asthma Lucia Marseglia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(8):13482-13493. doi:10.3390/ijms150813482
8. Luo FM, Liu XJ, Li SQ, Liu CT, Wang ZL. Melatonin promoted chemotaxins expression in lung epithelial cell stimulated with TNF- $\alpha$ . *Respiratory Research*. 2004;5:20.
9. Gumral N, Caliskan S, Ozguner F, Kaleli S, Akkaya A, Yilmaz H, Sens S. Melatonin levels and enzymatic antioxidant defense system decrease in blood of patients with bronchial asthma. *Toxicology and Industrial Health*. 2009;25:411-416. doi:10.1177/0748233709106625
10. Campos FL, Silva-Júnior FP, Sales de Bruin VM, Bruin P. American Melatonin for Patients with Asthma Safety and Efficacy Are Still Dubious. *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(4):510-511. doi:10.1164/ajrccm.172.4.953
11. Никитин А.В., Золотарева М.А. Оценка эффективности применения антиоксиданта Мексидола и низкоинтенсивного лазерного излучения в терапии бронхиальной астмы. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2008; 32:25-28.

12. Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Ширинский В.С., Непомнящих В.М., Ширинский И.В., Труфакин В.А. Патогенетическое обоснование и эффективность применения мелатонина у больных бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология*. 2012;14(6):533-540.
13. Miller SC, Pandi PSR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJM. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *International Journal of Experimental Pathology*. 2006;87(2):81-87.  
doi:10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x
14. Pedrosa AM, Weinlich R, Mogno GP, Robbs BK, Viola JP, Campa A, Amarante-Mendes GP. Melatonin Protects CD4+ T Cells from Activation-Induced Cell Death by Blocking NFAT-Mediated CD95 Ligand Upregulation. *The Journal of Immunology*. 2010;184(7):3487-3494.  
doi:10.4049/jimmunol.0902961
15. Sutherland ER, Ellison MC, Kraft M, Martin RJ. Elevated serum melatonin is associated with the nocturnal worsening of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(3):513-517.
16. Gumral N, Naziroglu M, Ongel K, Beydilli ED, Ozguner F, Sutcu R, Caliskan S, Akkaya A. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell Biochemistry and Function*. 2009;27(5):276-283.  
doi:10.1002/cbf.1569
17. Вассерман Е.Н., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л. SP-D контролирует баланс TH1- и TH2-цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов. *Фундаментальные исследования*. 2010;6:28-26.
18. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;4. Ссылка активна на 08.04.2016. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4717>
19. Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Velasco-Velázquez MA, Garcés-Alvare ME, Hurtado-Alvarado G, Quintero-Fabian S, Pavón L. Immunomodulatory Effects Mediated by Serotonin. *Journal of Immunology Research*. 2015;354957.  
doi:10.1155/2015/354957
20. Partonen T. Vitamin D and serotonin in winter. *Medical Hypotheses*. 1998;51(3):267-268.
21. Caffarelli C, Santamaria F, Vottero A, Dascola C, Mirra V, Sperli F, Bernasconi S. Progress in pediatrics in 2013: choices in allergology, endocrinology, gastroenterology, hypertension, infectious diseases, neonatology, neurology, nutrition and respiratory tract illnesses. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40:62. Ссылка активна на 20.05.2016. Доступна по <http://www.ijponline.net/content/40/1/62>
22. Василькова Т.И., Попова Т.Н., Медведева И.В. Метаболический синдром и бронхообструкция — две составляющие системного воспаления. *Врач*. 2008;8:19-22.
23. Минеев В.Н., Лаласва Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клиническая медицина*. 2012;4:4-10.
24. Провоторов В.М., Свиридов С.И. Бронхиальная астма у больных с ожирением. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2015;18(2):42-47.
25. Fei GH, Liu RY, Zhang ZH, Zhou JN. Alterations in circadian rhythms of melatonin and cortisol in patients with bronchial asthma. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2004;25(5):651-656.
26. Paola Lusardi, Elena Piazza, and Roberto Fogari Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;49(5):423-427.  
doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00195.x

Поступила 03.06.2016