

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 577.175:612.13



## Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс

М. Г. Плисс<sup>1</sup>, Н. В. Кузьменко<sup>1, 2</sup>, В. А. Цырлин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию  
31.10.23 и принята к печати 08.11.23.

### Резюме

**Цель работы** — с помощью метаанализа исследовать влияние монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс. **Материалы и методы.** Для нашего метаанализа мы отобрали 39 публикаций, из которых в 28 исследовалось влияние монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики у крыс нормотензивных линий, в 12 — у крыс линии SHR, в 7 — у крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией, в 3 — у крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией. Метаанализ результатов исследований проводился с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). **Результаты.** Проведенный нами метаанализ показал, что мелатонин обладает дозозависимым гипотензивным и брадикардическим действием при однократном внутривенном введении. Гипотензивный эффект введения мелатонина будет увеличиваться с продолжительностью терапии. При этом гипотензивный эффект мелатонина существенно выше у гипертензивных животных по сравнению с нормотензивными. Длительная терапия мелатонином снижала уровень артериального давления у нормотензивных животных не более чем на 2 мм рт. ст., а у гипертензивных крыс — в среднем на 20–30 мм рт. ст. **Выводы.** В итоге, поскольку мелатонин демонстрирует хороший гипотензивный эффект в различных моделях экспериментальной гипертензии, целесообразно продолжить клинические исследования возможности использования мелатонина в терапии артериальной гипертензии, которые должны быть сконцентрированы на монотерапии, подборе дозы, различных способах увеличения биодоступности и пролонгации эффекта.

**Ключевые слова:** мелатонин, крысы, артериальное давление, сердечный ритм

Для цитирования: Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Цырлин В. А. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):132–158. doi:10.18705/1607-419X-2024-2369. EDN: THGOLK

# Meta-analysis of experimental studies of the effect of melatonin monotherapy on hemodynamic parameters in normotensive and hypertensive rats

M. G. Pliss<sup>1</sup>, N. V. Kuzmenko<sup>1, 2</sup>, V. A. Tsyrlin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov str., St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 31 October 2023;  
accepted 8 November 2023.

## Abstract

**Objective.** The purpose of the work is to use a meta-analysis to investigate the effect of melatonin monotherapy on the hemodynamic parameters of normotensive and hypertensive rats. **Design and methods.** For our meta-analysis, we selected 39 publications, of which 28 studied the effect of melatonin monotherapy on hemodynamic parameters in normotensive rats, 12 in SHR rats, 7 in rats with fructose-induced hypertension, 3 in rats with L-NAME-induced hypertension. Meta-analysis of study results was conducted using the statistical program Review Manager 5.3 (Cochrane Library). **Results.** Our meta-analysis showed that melatonin has a dose-dependent hypotensive and bradycardic effect with a single intravenous administration. The hypotensive effect of chronic administration of melatonin will increase with the duration of therapy. Moreover, the hypotensive effect of melatonin is significantly higher in hypertensive animals compared to normotensive ones. Long-term therapy with melatonin reduced blood pressure levels in normotensive animals by no more than 2 mm Hg, and in hypertensive rats by an average of 20–30 mm Hg. **Conclusions.** As a result, since melatonin demonstrates a good hypotensive effect in various models of experimental hypertension, it is advisable to continue clinical studies of the possibility of using melatonin in the treatment of hypertension, which should focus on monotherapy, dose selection, various methods of increasing bioavailability and prolonging the effect.

**Key words:** melatonin, rats, blood pressure, heart rate

For citation: Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrlin VA. Meta-analysis of experimental studies of the effect of melatonin monotherapy on hemodynamic parameters in normotensive and hypertensive rats. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(2):132–158. doi:10.18705/1607-419X-2024-2369. EDN: THGOLK

## Введение

Известно, что мелатонин синтезируется пинеальной (шишковидной) железой в темное время суток и регулирует циркадные ритмы организма, в том числе суточные изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В настоящее время появилось много сообщений о гипотензивном действии мелатонина [1–4], что является очень ценным открытием, поскольку побочные эффекты мелатонина минимальны, в отличие от многих антигипертензивных препаратов.

Действия мелатонина на параметры гемодинамики могут реализоваться непосредственно через мелатонинергические рецепторы (MT1 и MT2), расположенные по всей сердечно-сосудистой системе и в головном мозге [5–7]. MT рецепторы связаны с субъединицами Gai и Gaq [5]. Предполагают, что через Gaq субъединицу за счет повышения внутриклеточного уровня кальция реализуются вазоконстрикторные эффекты мелатонина, а через Gai-опосредованные механизмы активации калиевых каналов — вазодилаторные [5]. Рецепторы MT1 и MT2 проявляют разную чувствительность

к физиологическим (30–400 пМ) и супрафизиологическим (1–1000 нМ) концентрациям мелатонина [7]. Есть также гипотеза, что сосудорасширяющее действие мелатонина связано с выделением оксида азота эндотелиальными клетками сосудов при стимуляции МТ рецепторов [5]. Суммарный эффект мелатонина на уровень АД и ЧСС, по-видимому, будет определяться плотностью МТ1 и МТ2 рецепторов, а также дозой мелатонина [5–8]. Кроме того, велика роль мелатонина в регуляции активности симпатической нервной системы. Мелатонин подавляет симпатический вазомоторный тонус за счет усиления активности ГАМК-А рецепторов в гипоталамусе крыс [9]. Внутривенное введение мелатонина увеличивало барорецепторную брадикардию у крыс на 20 % и уменьшало барорецепторную тахикардию на 32 % [10]. Также гипотензивный эффект мелатонина часто связывают с его сильным антиоксидантным действием, которое способствует уменьшению воспалений в организме и улучшает работу центральной нервной системы [5], что особенно важно при различных патологиях. Ряд авторов сообщает, что повышенный симпатический тонус при некоторых артериальных гипертензиях (АГ) стимулирует компенсаторное увеличение уровня эндогенного мелатонина [5]. При дефиците мелатонина, вызванном удалением пинеальной железы или постоянным освещением, исследователи наблюдали усиление активности ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы, а также увеличение ремоделирования сердца и сосудов, что способствовало развитию АГ [11].

К настоящему времени проведено несколько метаанализов публикаций, исследующих гипотензивное действие мелатонина в клинической практике [1–4]. По результатам исследований мелатонин снижает АД у людей в среднем на 1–6 мм рт. ст. Однако существенным недостатком всех метаанализов является то, что они включали малое количество публикаций, что не позволило хорошо оценить суммарный эффект терапии мелатонином и тем более — его зависимость от патологии, дозы и продолжительности терапии. Кроме того, в эти метаанализы были включены исследования, в которых люди параллельно с мелатонином могли принимать другие препараты. Следовательно, эффект монотерапии мелатонином до сих пор корректно не оценен.

На сегодня поставлено много экспериментов, исследующих влияние монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс. Известно, что крысы, так же, как и люди, не имеют четко выраженных сезонных ритмов размножения и общего метаболизма, что

имеет значение при длительном приеме мелатонина. Плюсом экспериментальных исследований является стандартизация по наличию или отсутствию патологии и условиям содержания. Метаанализ этих исследований позволит лучше понять зависимость эффекта мелатонина от наличия и формы АГ, а также от дозы и продолжительности терапии.

### Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществлялся в 2022–2023 годах на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, elibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы ключевые слова, характеризующие параметры гемодинамики (артериальное давление, сердечный ритм, частота сердечных сокращений), которые сочетались с воздействием (мелатонин, терапия мелатонином, инфузия мелатонина), объектом исследования (крысы, нормотензивные крысы, гипертензивные крысы, SHR, модели гипертензии, фруктоза, метаболический синдром, N(гамма)-нитро-L-аргинин метилового эфира, L-NAME, эндотелиальная дисфункция). Кроме того, дополнительно были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ были включены исследования только монотерапии мелатонином. Отбирались только работы, в которых животные содержались в стандартных лабораторных условиях (освещение 12:12 или 14:10 день/ночь, нормотермия). Были исключены исследования, в которых крысы находились в постоянных или непропорционально длительных темноте или освещении. Если в публикации не были уточнены условия содержания, то мы считали, что животные содержались в стандартных лабораторных условиях. Также мы исключили экспериментальные работы, поставленные на линиях крыс, чувствительных к изменению фотопериода, например, Fisher. В метаанализ включались исследования, проведенные только на интактных или ложнопериорированных животных. Исключались работы с использованием новорожденных крыс и беременных самок. В статистический анализ не были включены работы, исследующие эффекты мелатонина при центральном введении. Кроме того, мы исключили публикации, в которых результаты были отображены в непонятной форме, не позволяющей оценить среднее значение и SD/SEM.

Из отобранных работ извлекались данные по величине среднего и систолического АД (САД) (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин) в контрольной группе

и в группе животных, которые находились на терапии мелатонином. Если данные были представлены отдельно для самцов и самок, то рассчитывалось среднее арифметическое. Отдельно исследовались нормотензивные и гипертензивные крысы. Также животные при метаанализе были разделены с учетом формы АГ: на спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR (модель эссенциальной гипертензии), крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией (модель метаболического синдрома) и крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией (модель эндотелиальной дисфункции с дефицитом оксида азота). Далее данные объединялись в субгруппы по времени терапии мелатонином (без учета дозы). Кроме того, при достаточном количестве работ был проведен анализ зависимости эффекта мелатонина от дозы, способа и времени введения.

Метаанализ результатов исследований проводился с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа был использован inverse variance тест (Mean Difference) — метод основан на подходе с обратной дисперсией, который корректирует вес результатов исследования в соответствии со степенью вариации или гетерогенности: [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_4\\_4\\_3\\_random\\_effects\\_method.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_4_4_3_random_effects_method.htm). Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию  $I^2$ . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями [12]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверялась с помощью графиков-воронок. Для оценки взаимосвязи между дозой и эффектом был использован тест ранговой корреляции Спирмена. Доверительный интервал — 95%. Различия и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Всего нами было найдено 218 работ (из них 7 обзоров литературы), исследующих влияние мелатонина на параметры гемодинамики у крыс. Для нашего метаанализа мы отобрали 39 работ [10, 13–50] (рис. 1). Характеристики исследований представлены в таблице 1, о рандомизации при выделении контрольной и опытной группы сообщается в 18 публикациях. Графики-воронки не показали предвзятости при отборе публикаций (Дополнительные материалы рис. S1–S4). Авторы регистрировали АД либо инвазивно с помощью артериального катетера, либо неинвазивно — с помощью хвостовой манжетки. При регистрации ЧСС использовали датчики ЭКГ или артериальный катетер.

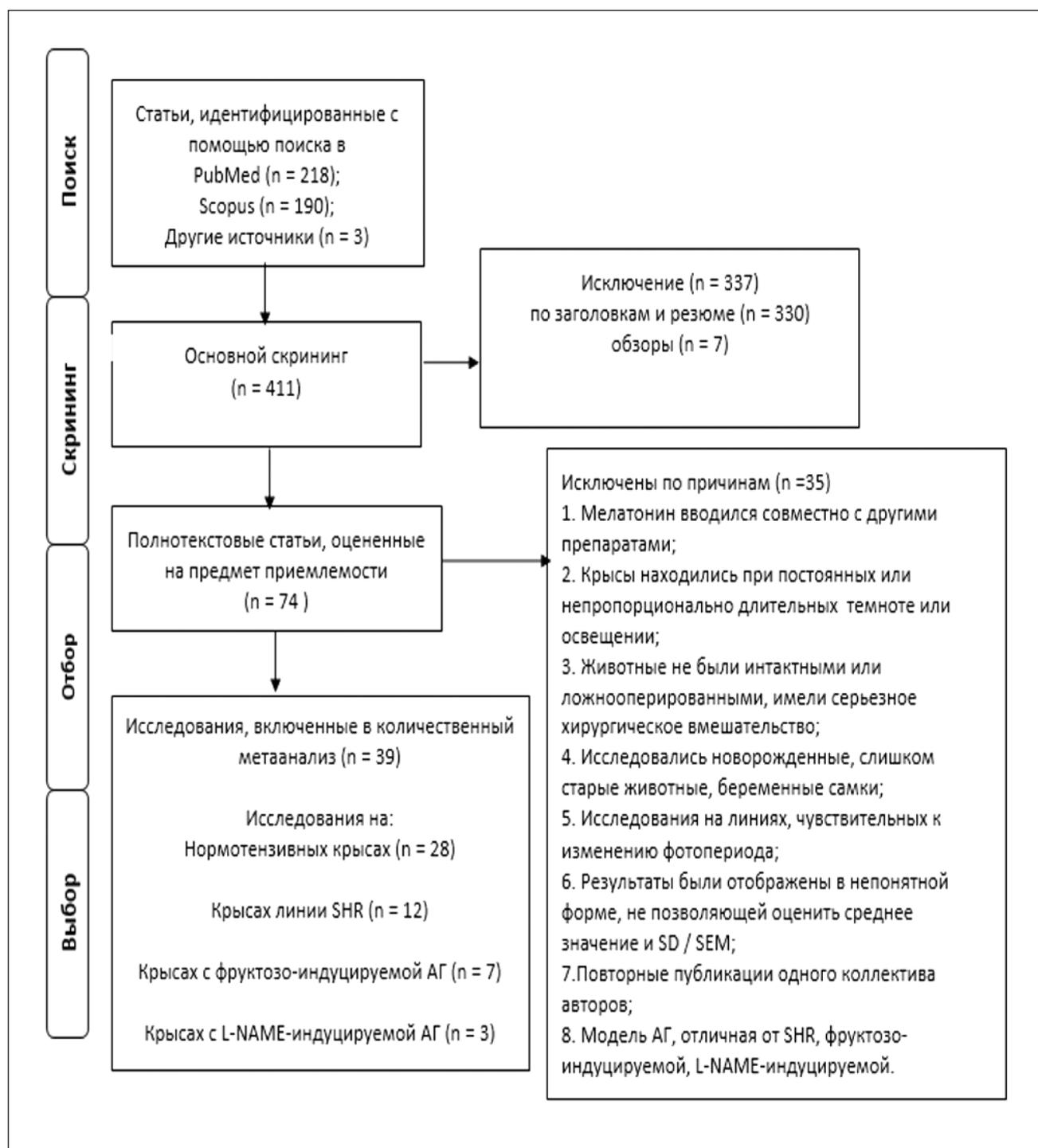
### *Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных крыс*

В 6 из отобранных публикаций авторы изучали влияние однократного внутривенного введения мелатонина (в дозе от 0,11 до 60 мг/кг) на параметры гемодинамики нормотензивных крыс. В 28 работах (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином на параметры гемодинамики крыс нормотензивных линий (в 22 работах — уровень АД, в 8 работах — ЧСС). При продолжительной терапии авторы использовали мелатонин в дозах от 1 до 100 мг/кг/день, который вводился с питьевой водой, внутривенно, подкожно в течение 1–16 недель.

У нормотензивных крыс исходный уровень САД составлял в среднем  $121 \pm 11$  мм рт. ст., ЧСС —  $331 \pm 54$  уд/мин ( $M \pm SD$ ). Наш метаанализ показал дозозависимые гипотензивный и брадикардический эффекты после однократного внутривенного введения мелатонина нормотензивным крысам. Изменения АД были очевидны при введении мелатонина в дозе более 15 мг/кг, изменения ЧСС — при дозе больше 20 мг/кг (рис. 2, 3). При длительной терапии мелатонином слабый гипотензивный эффект проявлялся только после 5 недель введения (рис. 4), снижение АД после 5–10 недель введения составляло у нормотензивных крыс в среднем  $-1,76 [-2,88, -0,63]$  мм рт. ст. ( $I^2 = 1\%$ ,  $Z = 3,07$ ,  $p = 0,002$ ). Метаанализ без стандартизации выявил ассоциации незначительного усиления гипотензивного эффекта мелатонина с дозой  $\geq 20$  мг/кг/день и с оральным введением (табл. 2). Однако время введения мелатонина не оказывало существенного влияния на его гипотензивный эффект (табл. 2). Корреляционный анализ с учетом продолжительности терапии не выявил взаимосвязи между дозой мелатонина и уровнем АД через 2 недели терапии (рис. 5). Через 4 недели терапии чем выше была доза мелатонина, тем больше было снижение АД (рис. 5). Продолжительная терапия мелатонином не оказывала существенного влияния на ЧСС нормотензивных животных (рис. 6).

### *Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики SHR крыс*

В 11 из отобранных публикаций (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином (2–8 недель, в дозе от 5 до 30 мг/кг/день, введение с питьевой водой или внутривенно) на уровень АД спонтанно гипертензивных крыс линии SHR. Исходный уровень САД у крыс линии SHR составлял в среднем  $181 \pm 18$  мм рт. ст. По результатам метаанализа мелатонин вызывал у крыс линии SHR значимое снижение АД уже после 2 не-



**Рисунок 1. Отбор публикаций для метаанализа в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>)**

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; SHR — spontaneously hypertensive rat (спонтанно-гипертензивные крысы); L-NAME — N(gamma)-nitro-L-arginine methyl ester табл(N(гамма)-нитро-L-аргинин метилового эфира).

Таблица 1

ПУБЛИКАЦИИ, ОТОБРАННЫЕ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
<b>Однократное внутривенное введение мелатонина</b>							
Campos L.A. 2013 [10]	0,11 мг/кг, внутривенно (в 9:00)	12/12	WKY	3	6/6	АД, ЧСС	арт. катетер
Cheung R.T. 2006 [13]	5 мг/кг и 15 мг/кг, внутривенно (днем), через 30 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	8/8*	АД, ЧСС	арт. катетер
Chuang J.L. 1993 [14]	30 мг/кг и 60 мг/кг, внутривенно, через 20 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	9/8 и 12/8	АД, ЧСС	арт. катетер
K-Laflamme A. 1998 [15]	10 мг/кг и 20 мг/кг, внутривенно (утром), через 4–10 минут	12/12	WKY, SHR	3	14/8 и 4/8	АД, ЧСС	арт. катетер
Mathes A.M. 2019 [16]	1 мг/кг, внутривенно, 20 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	8/8	АД, ЧСС	арт. катетер
Mizrak B. 2006 [17]	4 мг/кг, внутривенно, 30 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	7/5	ЧСС	ЭКГ
<b>Длительная терапия мелатонином</b>							
Balarastaghi S. 2022 [18]	20 мг/кг/день, внутривенно, 4 нед.	12/12	Wistar	взрос	8/8*	САД	хв. манжетка
Benova T. 2013 [19]	40 мкг/мл (5 мг/кг/день) в питьевой воде (ночью), 5 недель	–	Wistar и SHR	5	12/12	САД	8:00–9:00 хв. манжетка
Bernasconi P.A. 2013 (1) [20]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 10 недель	12/12	Wistar и MC (фруктоза 10% p-p)	2	8/8*	САД	9:00–12:00 хв. манжетка
Bernasconi P.A. 2013 (2) [20]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 10 недель	12/12	Wistar MC (диета 35% жира)	2	8/8*	САД	9:00–12:00 хв. манжетка

Продолжение таблицы 1

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
Sabassi A. 2000 [21]	30 мг/кг/день, орально (в темную фазу), 2 недели	12/12	WKY и SHR	4	7/7	САД	хв. манжетка
Cardinali DP. 2013 [22]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 8 недель	12/12	Wistar и MC (фруктоза 10% p-p)	2	8/8*	САД	9:00–12:00 хв. манжетка
Deniz E. 2006 [23]	10 мг/кг/день, внутривентрикулярно, 5 дней	12/12	Wistar+ L-NAME (40 мг/кг/день 15 дней)	взрос	7/7	САД	хв. манжетка
Dhanabalan K. 2020 [24]	10 мг/кг/день, с питьевой водой (в темную фазу), 16 недель	–	Wistar	1	15/15	ЧСС	датчик
Durkina AV. 2021 [25]	10 мг/кг/день орально (16:00), 1 неделя	12/12	Wistar	3	22/20	ЧСС	ЭКГ
Ewida S. 2016 [26]	5 мг/кг/день, внутривентрикулярно, 6 недель	12/12	Wistar и MC (фруктоза 60%)	1	10/10*	АД	арт. катетер
Girouard H. 2001 [27]	30 мг/кг/день, с питьевой водой (в темную фазу), 4 недели	12/12	WKY и SHR	3	8/8*	САД, ЧСС	арт. катетер
Huang L. 2013 [28]	10 мг/кг/день, внутривентрикулярно (18:00), 5 недель	12/12	WKY и SHR	3	10/10*	САД	9:00 хв. манжетка
İlhan S. 2015 [29]	5 мг/кг/день, внутривентрикулярно, 4 недели	12/12	Sprague-Dawley	2	6/6	САД	хв. манжетка
Kantar S. 2015 [30]	20 мг/кг/день, через зонд, 8 недель	12/12	Sprague-Dawley и MC (фруктоза 20% p-p)	2,5	8/8*	САД	10:00–13:00 хв. манжетка
Kawashima K. 1987 [31]	20 мг/кг/день, внутривентрикулярно, 5 дней	14/10	SHR	6	11/11	АД, ЧСС	9:00 арт. катетер

Продолжение таблицы 1

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
Kim C. 2005 [32]	10 мг/кг/день, подкожно, 5 дней	–	Sprague-Dawley	взрос	10/8	ЧСС	арт. катетер
Kitagawa A. 2012 [33] (1)	1 мг/кг/день, внутривентриально (6:00–7:00), 2 недели	12/12	Wistar и MC (фруктоза 60% диета)	1	5/5 и 8/8	САД	хв. манжетка
Kitagawa A. 2012 [33] (2)	10 мг/кг/день, внутривентриально (6:00–7:00), 2 недели	12/12	Wistar и MC (фруктоза 60% диета)	1	5/5 и 8/8	САД	хв. манжетка
Klimentova J. 2016 [34]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 3 недели	12/12	WKY и SHR	1,5	6/6	САД	хв. манжетка
Leibowitz A. 2008 [35]	30 мг/кг/день, с питьевой водой (18:00), 5 недель	14/10	Sprague-Dawley и MC (фруктоза 60% диета)	2,5	10/10	САД	хв. манжетка
Morishima I. 1998 [36]	4 мг/кг/день, внутривентриально (19:00–21:00), 3 недели	–	Sprague-Dawley	–	8/8	САД	арт. катетер
Nava M. 2003 [37]	10 мг/100 мл/день (10 мг/кг/день), с питьевой водой, 6 недель	12/12	SHR	6	10/10	САД	хв. манжетка
Ovali MA. 2021 [38]	20 мг/кг/день, через зонд (9:00–10:00), 2 недели	12/12	Sprague-Dawley и MC (фруктоза 20% p-p)	3	8/8	САД	хв. манжетка
Paulis L. 2009 [39]	10 мг/100 мл/день, (10 мг/кг/день) с питьевой водой, 5 недель	–	Wistar Wistar+ L-NAME (50 мг/кг/день 5 недель)	3	10/10*	САД	хв. манжетка
Pechánová O. 2007 [40]	10 мг/кг/день (100 mg/l), с питьевой водой, 6 недель	–	WKY и SHR	3	8/8*	САД	арт. катетер
Rezzani R. 2010 [41]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 6 недель	–	SHR	1,5	10/10	САД	хв. манжетка
Sarihan ME. 2015 [42]	5 мг/кг/день, внутривентриально (17:00), 6 недель	12/12	Sprague-Dawley	3,5	7/7*	АД, ЧСС	арт. катетер

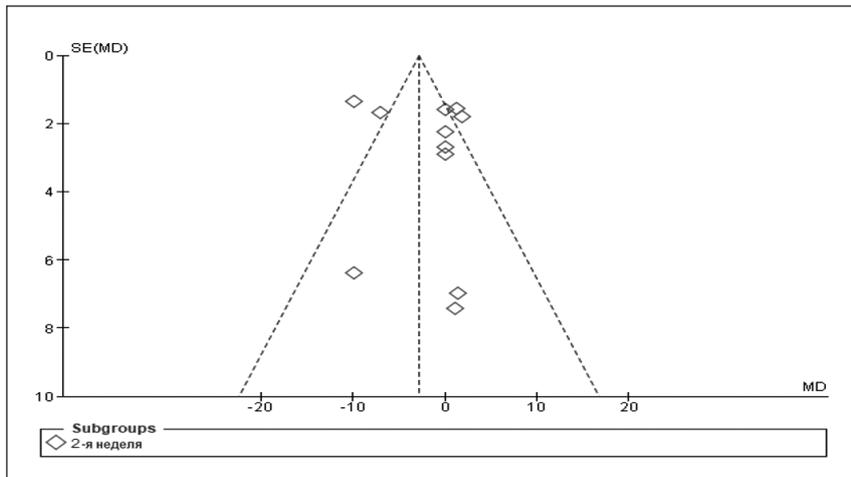
Продолжение таблицы 1

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
Simko F. 2009 [43]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 5 недель	–	SHR	взрос	8/8*	САД	хв. манжетка
Simko F. 2014 [44]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 2 недели	12/12	Wistar	3	12/12*	САД	хв. манжетка
Simko F. 2018 [45]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 4 недели	–	Wistar Wistar+ L-NAME (40 мг/кг/день 4 недели)	взрос	10/10*	САД	7:00–9:00 хв. манжетка
Simon N. 2002 (1) [46]	1 мг/кг/день, подкожная помпа, 1 неделя	12/12	Wistar	3	4/4	ЧСС	дагчик
Simon N. 2002 (2) [46]	5 мг/кг/день, подкожная помпа, 1 неделя	12/12	Wistar	3	4/4	ЧСС	дагчик
Tain YL. 2010 [47]	0,01 % (10 мг/кг/день) в питьевой воде, 8 недель	–	WKY и SHR	1	6/6*	АД	хв. манжетка
Xu MF. 2001 [48]	6 мг/кг/день, внутривенно (9:00), 2 недели	12/12	Sprague-Dawley	2	9/6*	ЧСС	арт. катетер
Yang L. 2018 [49]	100 мг/кг/день, через зонд, 2 недели	12/12	Sprague-Dawley	взрос	10/10*	АД, ЧСС	арт. катетер
Zeman M. 2009 [50]	40 мкг/мл (5 мг/кг/день) в питьевой воде (в темную фазу), 4 недели	12/12	Sprague-Dawley	1,5	12/12	САД	хв. манжетка

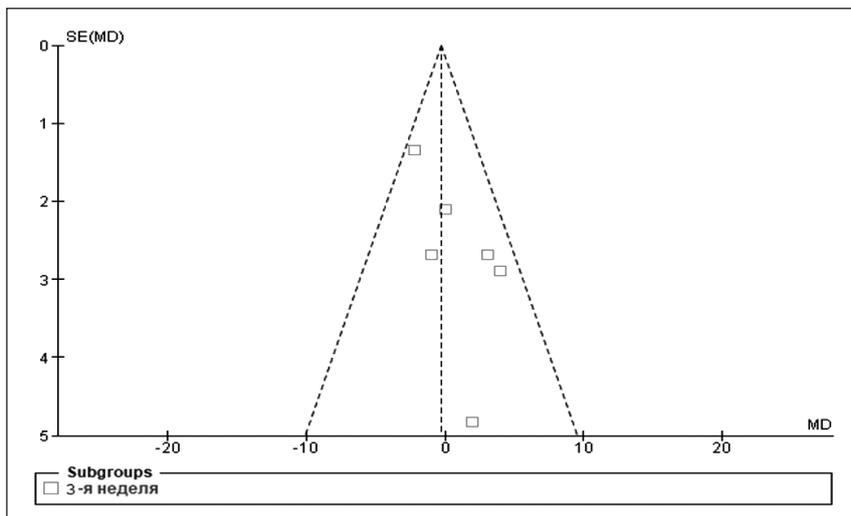
**Примечание:** АД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма; САД — систолическое артериальное давление; арт. катетер — артериальный катетер; хв. манжетка — хвостовая манжетка; \* — рандомизация при разделении животных на группы; – — нет информации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ / SUPPLEMENTARY MATERIALS

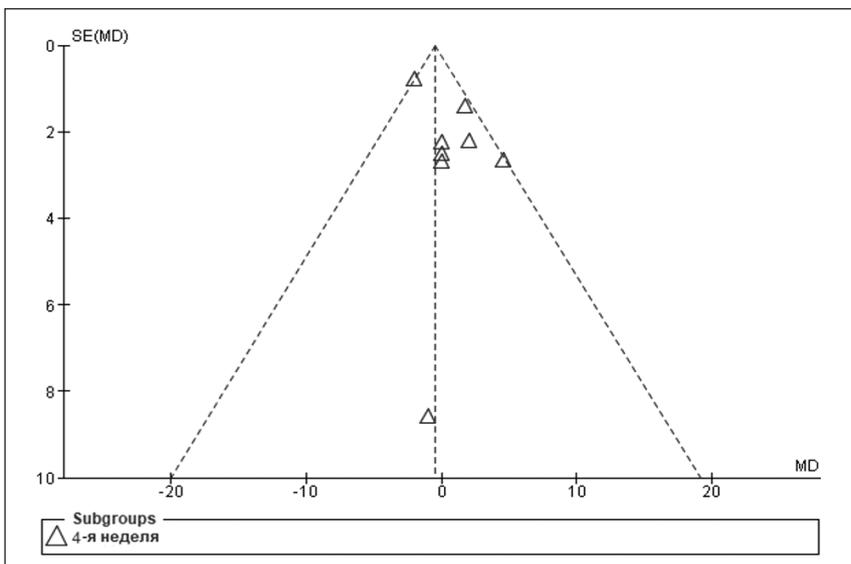
Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс



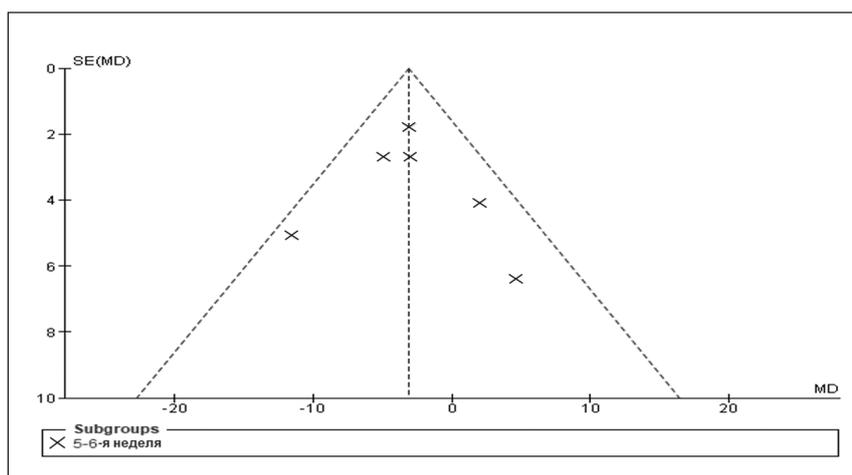
Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



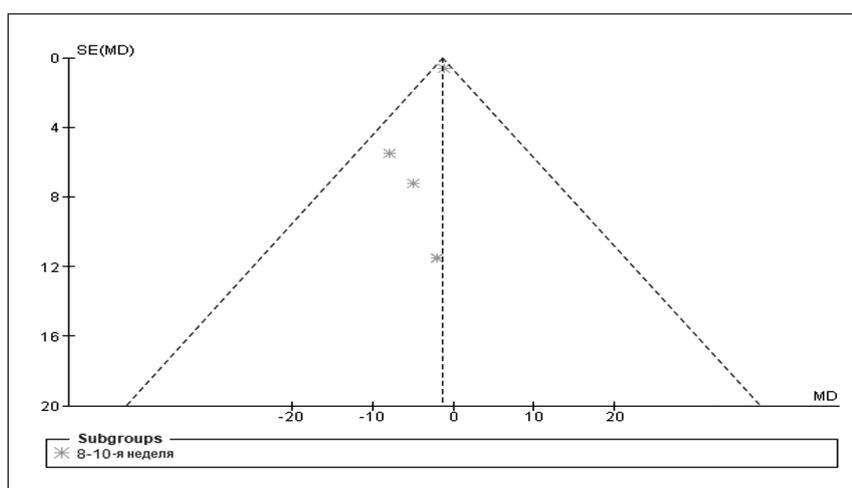
Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

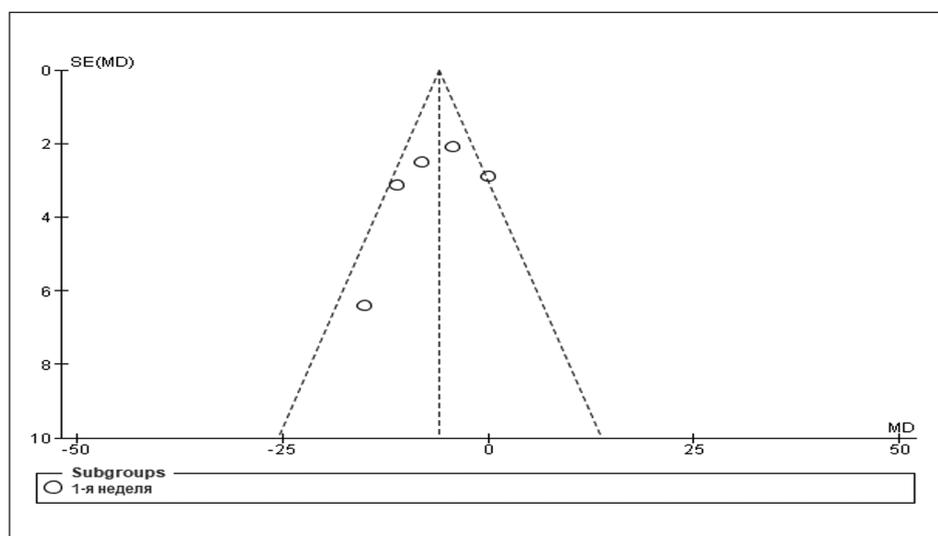


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

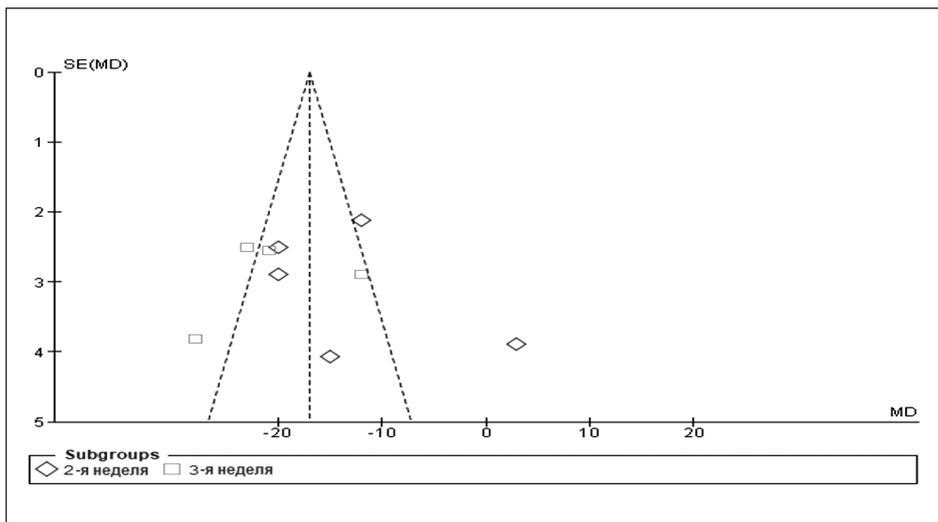


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

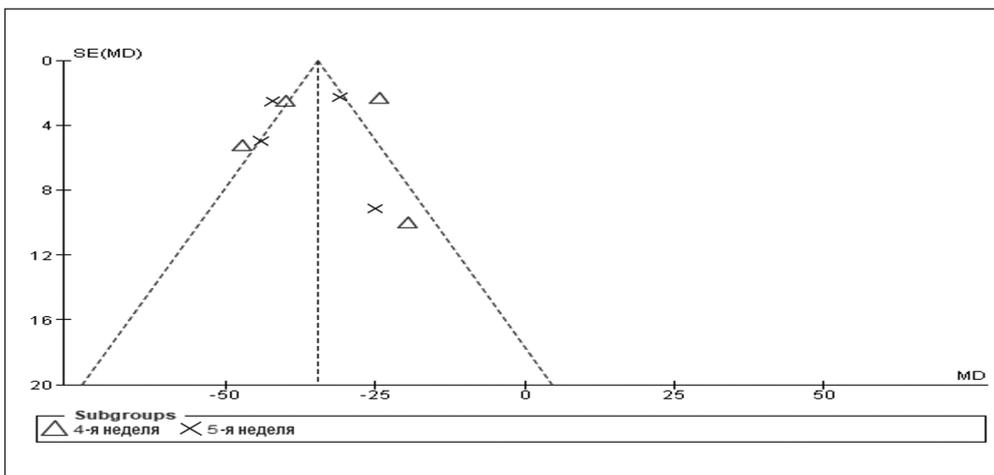
Рисунок S1. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у нормотензивных крыс



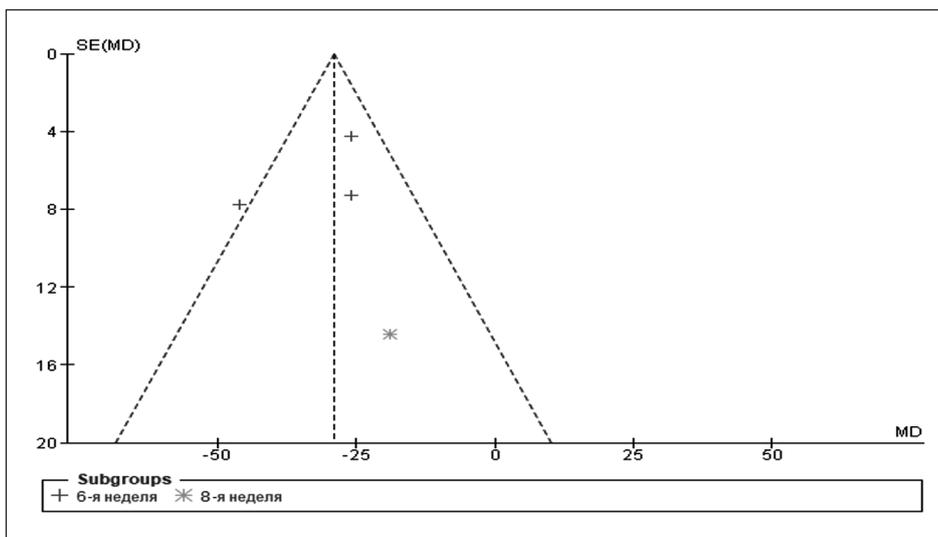
Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

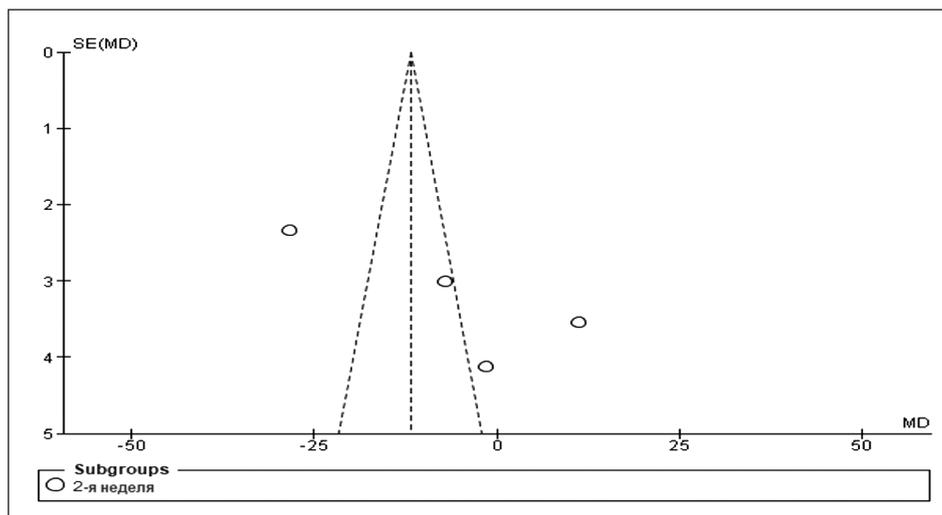


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

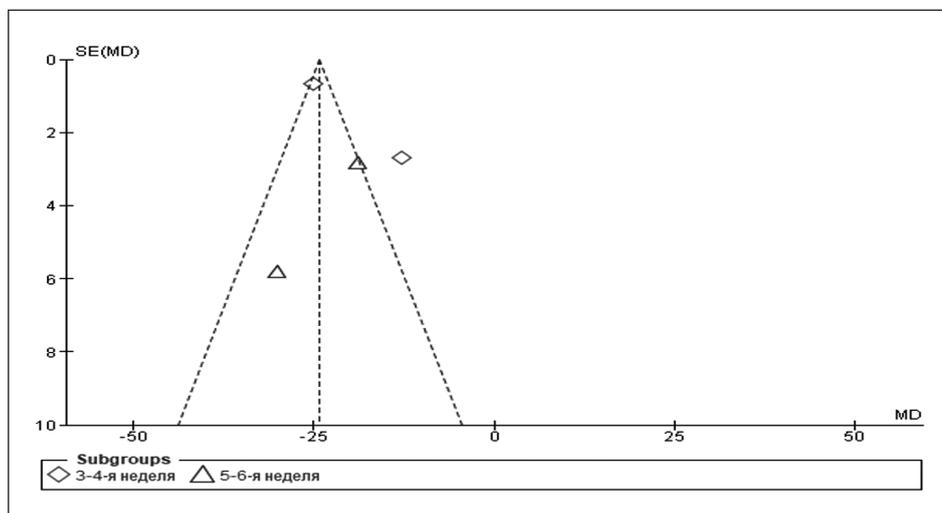


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

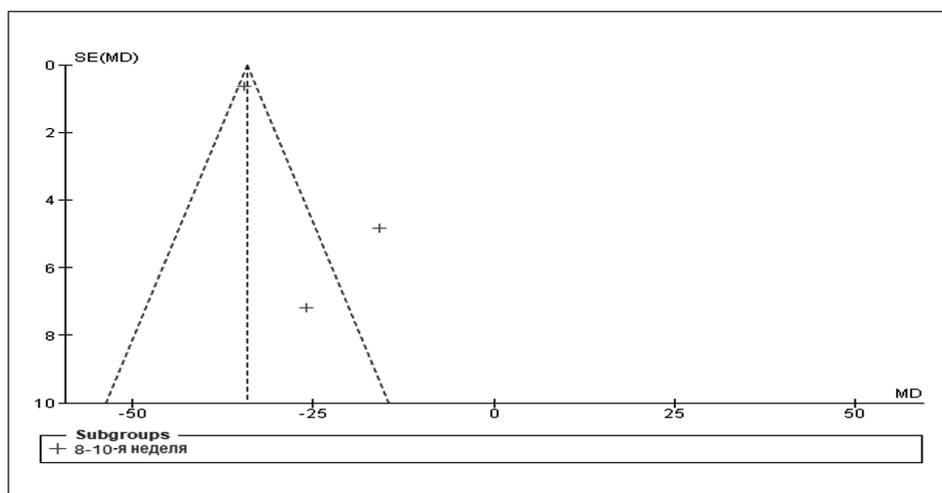
**Рисунок S2. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у SHR крыс**



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

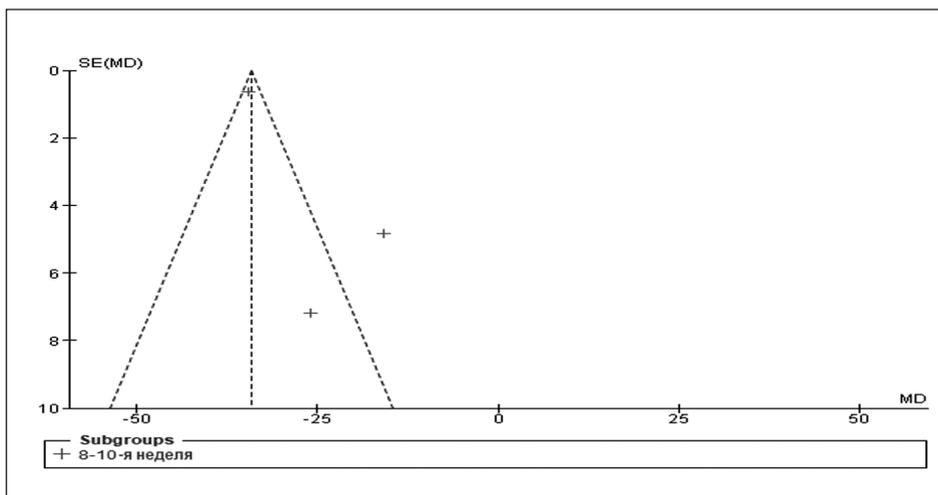


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

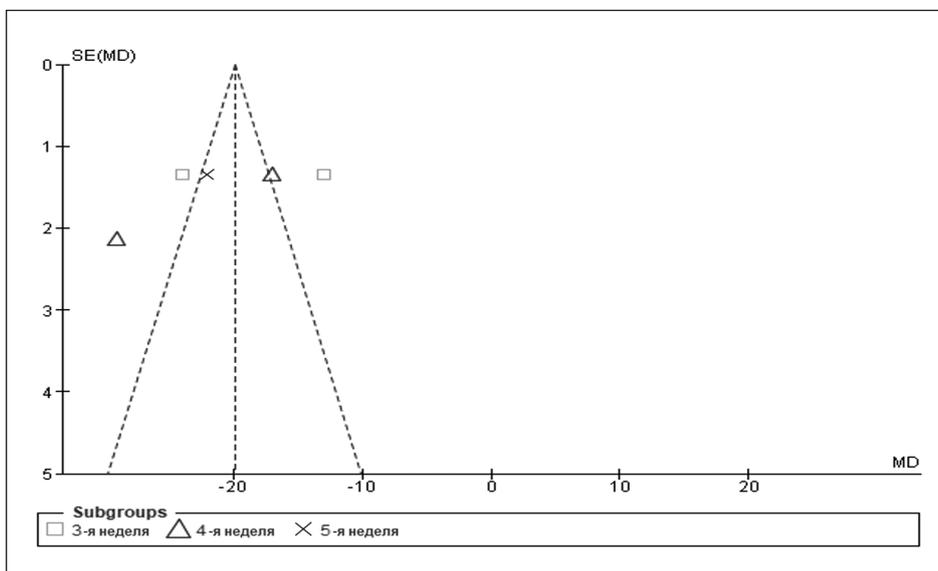


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

**Рисунок S3. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией**



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

**Рисунок S4. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией**

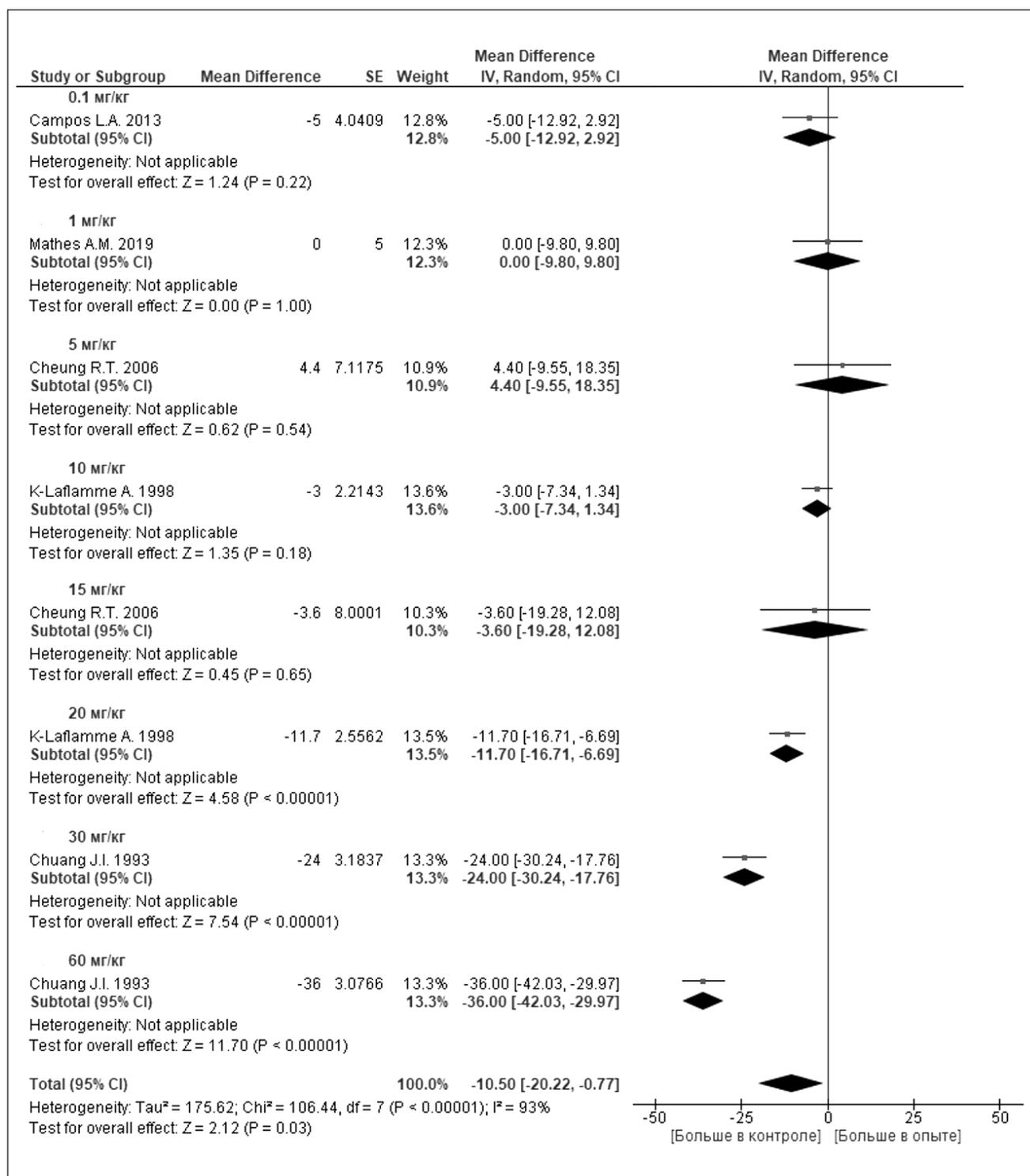
дель введения (рис. 7). Гипотензивный эффект мелатонина усиливался к 4-й неделе терапии и далее существенно не изменялся (рис. 7), снижение АД через 4–8 недель после начала терапии составляло в среднем  $-33,98 [-39,44, -28,52]$  мм рт. ст. ( $I^2 = 81\%$ ,  $Z = 12,19$ ,  $p < 0,00001$ ). Не было обнаружено значимых ассоциаций гипотензивного эффекта мелатонина с дозой и способом введения (табл. 2). Влияние времени введения мелатонина на его эффект не было исследовано, поскольку в найденных работах оно или не было указано, или мелатонин вводился перед/в темную фазу. В двух работах [27, 31] у крыс линии SHR наблюдали брадикардию через 1 и 4 недели после введения мелатонина, но

этих данных недостаточно для проведения метаанализа.

Следует отметить, что мелатонин лучше снижал АД у SHR крыс, чем у WKY крыс, даже при однократном внутривенном введении в дозе 20 мг/кг [15].

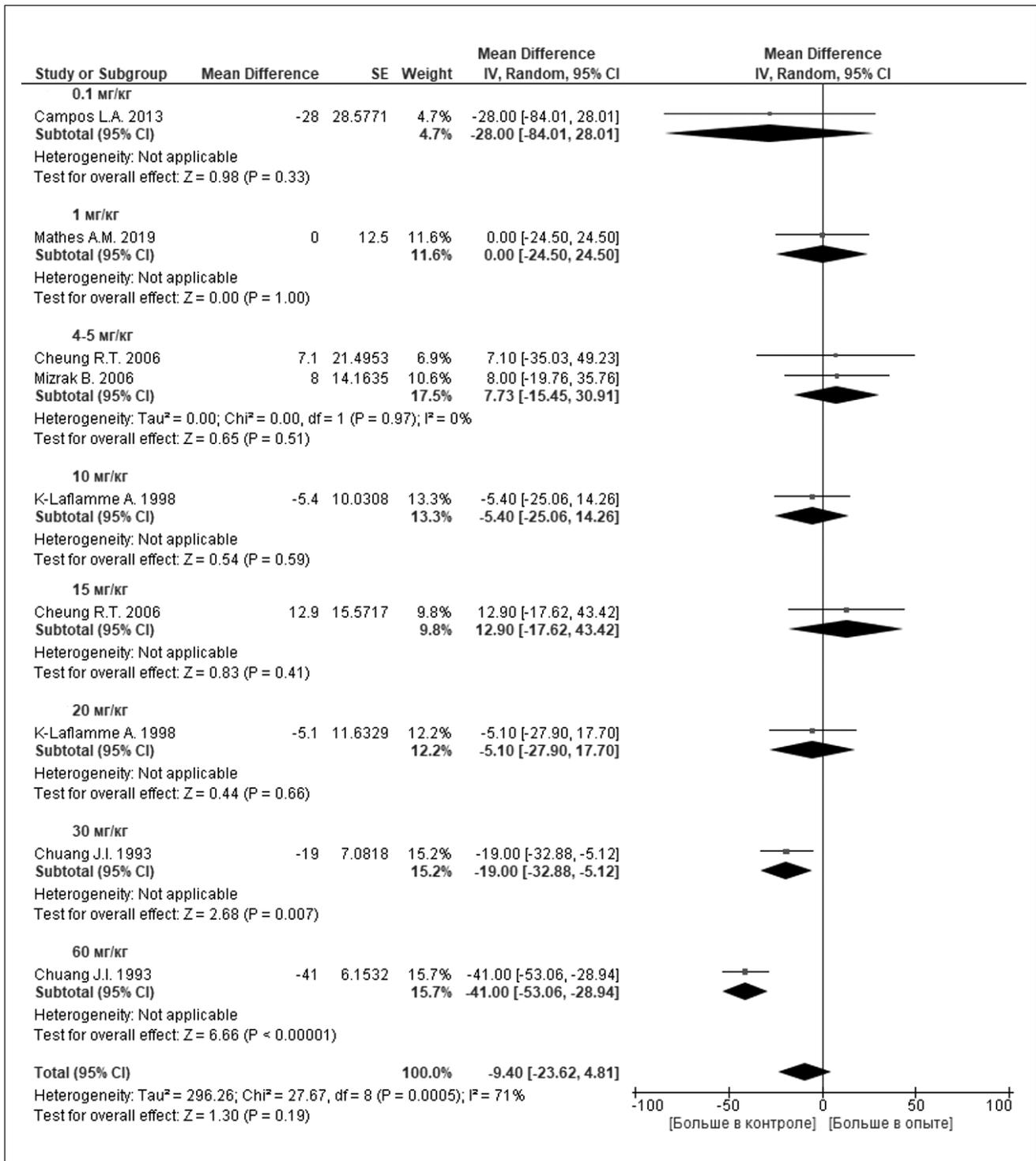
*Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией*

В 7 публикациях (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином (2–10 недель, в дозе от 1 до 30 мг/кг/день, введение с питьевой водой, через зонд или внутривенно) на уро-



**Рисунок 2. Дозозависимое влияние мелатонина на уровень артериального давления (мм рт. ст.) при однократном внутривенном введении нормотензивным крысам**

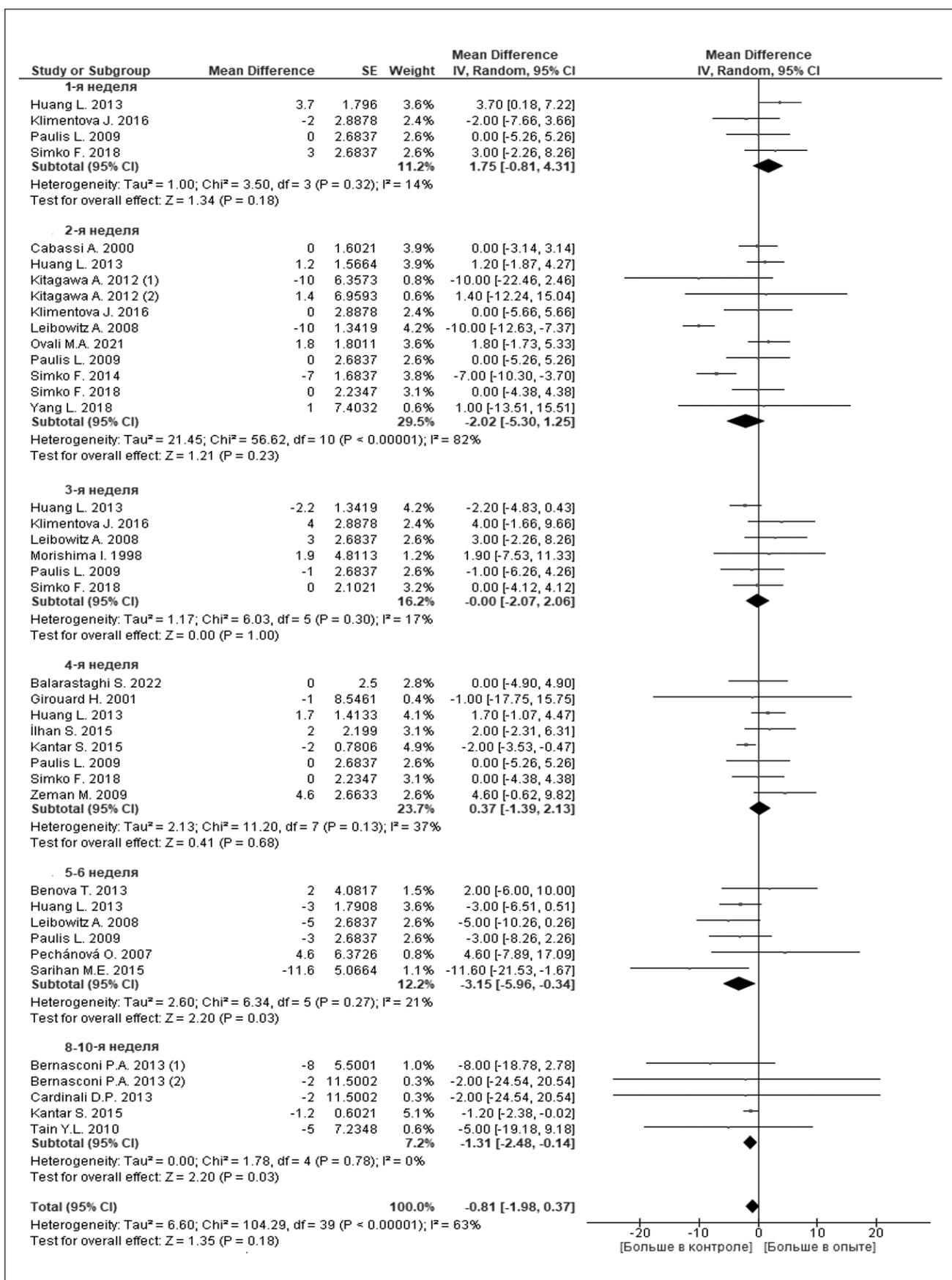
**Примечание:** Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект.



**Рисунок 3. Дозозависимое влияние мелатонина на частоту сердечных сокращений (уд/мин) при однократном внутривенном введении нормотензивным крысам**

вень АД крыс с АГ, вызванной введением фруктозы. Исходный уровень САД у этих крыс составлял в среднем  $139 \pm 15$  мм рт. ст. Метаанализ показал выраженный гипотензивный эффект мелатонина при метаболическом синдроме. АД существенно снижалось после 3 недель терапии (рис. 8). Через 5–10 недель терапии снижение АД составило  $-25,27 [-34,79, -15,75]$  мм рт. ст. ( $I^2 = 91\%$ ,  $Z = 5,2$ ,

$p < 0,00001$ ). Не было обнаружено влияния дозы мелатонина на его гипотензивный эффект при фруктозо-индуцируемой гипертензии (табл. 2). Понижение АД было максимальным при введении мелатонина через зонд, а минимальным — при внутривенном введении (табл. 2). Но здесь нужно учесть, что в метаанализ было включено мало работ и не было стандартизации по дозе и продолжитель-



**Рисунок 4. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у нормотензивных крыс**

**Примечание:** метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ И СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА  
НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС  
(АНАЛИЗ ПРОВЕДЕН БЕЗ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ)**

Показатель	Продолжительность терапии (недели)	Доза мелатонина мг/кг/день	N работ	Объем выборки мелатонин/контроль	Средняя разность между опытной и контрольной группами	I <sup>2</sup> %	Z	p-значение
<b>Нормотензивные крысы</b>								
≤ 5 мг/кг/день	2–10	1–5	8	74/74	-1,00 [-4,98; 2,98]	43	0,49	0,62
10 мг/кг/день	1–8	10	9	67/67	-0,35 [-1,67; 0,96]	42	0,53	0,60
≥ 20 мг/кг/день	2–8	20–100	7	59/59	-1,79 [-4,17; 0,59]	82	1,48	0,14
≥ 30 мг/кг/день	2–5	30–100	4	35/35	-2,63 [-8,12; 2,86]	85	0,94	0,35
Внутрибрюшинно	1–6	1–20	6	56/56	-0,13 [-2,10; 1,84]	51	0,13	0,90
Орально	1–10	3–100	16	151/151	-1,04 [-2,46; 0,38]	64	1,43	0,15
С питьевой водой	1–10	3–30	12	118/118	-1,06 [-3,14; 1,02]	68	1,00	0,32
Через зонд	2–8	20–100	3	26/26	-1,19 [-2,37; -0,00]	23	1,97	0,05
В светлую фазу	2	1–20	2	18/18	-0,65 [-7,17; 5,87]	37	0,20	0,85
Перед и в темную фазу	1–6	4–30	8	72/72	-0,93 [-3,62; 1,77]	83	0,67	0,50
<b>Крысы линии SHR</b>								
10 мг/кг/день	1–8	10	7	58/58	-23,23 [-28,74; -17,72]	95	8,26	0,00001
20–30 мг/кг/день	1–4	20–30	3	27/26	-8,92 [-23,90; 6,06]	77	1,17	0,24
Внутрибрюшинно	1–5	10–20	2	21/21	-18,01 [-26,60; -9,41]	94	4,11	0,0001
Орально	1–8	5–30	9	75/75	-23,19 [-29,86; -16,52]	94	6,82	0,00001
<b>Крысы с фруктозо-индуцируемой гипертензией</b>								
≤ 5 мг/кг/день	2–10	1–5	5	44/44	-17,78 [-31,14; -4,42]	85	2,61	0,009
≥ 10 мг/кг/день	2–8	10–30	4	34/34	-16,81 [-25,16; -8,45]	99	3,94	0,0001

Продолжение таблицы 2

Показатель	Продолжительность терапии (недели)	Доза мелатонина мг/кг/день	N работ	Объем выборки мелатонин/контроль	Средняя разность между опытной и контрольной группами	I <sup>2</sup> %	Z	p-значение
Внутрибрюшинно	2–6	1–10	2	26/26	-6,10 [-25,34; 13,13]	95	0,62	0,53
Орально	2–10	3–30	5	42/42	-21,31 [-27,36; -15,26]	97	6,90	0,00001
С питьевой водой	2–10	3–30	3	26/26	-14,88 [-20,33; -9,43]	66	5,35	0,00001
Через зонд	2–8	20	2	16/16	-29,37 [-36,71; -22,04]	98	7,85	0,00001

ности терапии. Мы не оценивали влияния терапии мелатонином на ЧСС при данной форме АГ из-за отсутствия работ, исследующих этот вопрос.

*Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией*

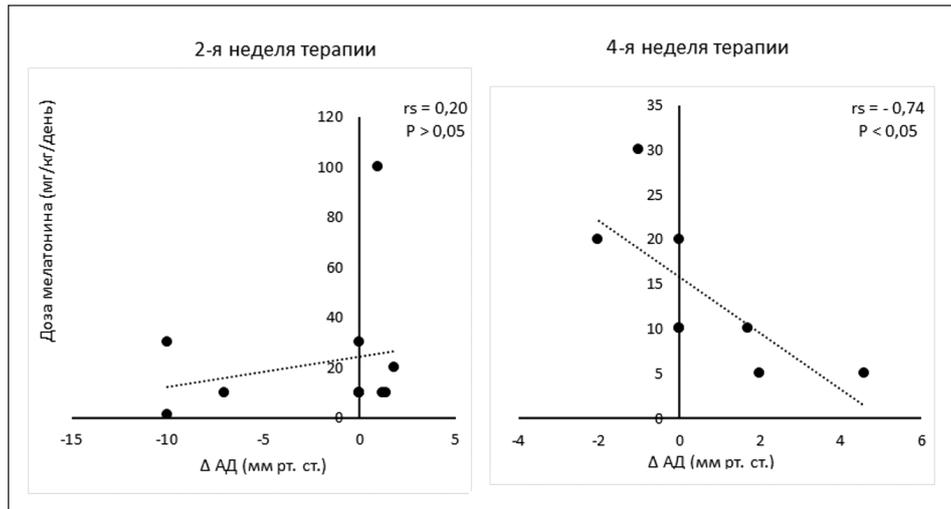
В трех публикациях (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином (1–5 недель, в дозе 10 мг/кг/день, введение с питьевой водой или внутрибрюшинно) на уровень АД крыс с АГ, вызванной введением L-NAME. Исходный уровень САД у этих крыс составлял в среднем 159 ± 16 мм рт. ст. Мелатонин снижал АД у крыс с L-NAME гипертензией уже через 1 неделю терапии (рис. 9), средний эффект 3–5 недель терапии составил -20,87 [-25,84, -15,90] мм рт. ст. (I<sup>2</sup> = 93 %, Z = 8,23, p < 0,00001). Для данного вида гипертензии метаанализ зависимости эффекта терапии от дозы, способа и времени введения мелатонина был невозможен из-за малого количества публикаций. Мы не оценивали влияния терапии мелатонином на ЧСС при данной форме АГ из-за отсутствия работ, исследующих этот вопрос.

**Обсуждение**

Проведенный нами метаанализ показал, что мелатонин обладает дозозависимым гипотензивным и брадикардическим действием при однократном внутривенном введении. При длительной терапии гипотензивный эффект мелатонина существенно выше у гипертензивных животных по сравнению с нормотензивными. Мелатонин значительно (на 20–30 мм рт. ст.) снижает АД при спонтанной гипертензии (модель эссенциальной гипертензии), при метаболическом синдроме, при эндотелиальной дисфункции, связанной с дефицитом оксида азота. В ранее проведенном метаанализе [51] мы подтвердили гипотензивный эффект мелатонина при реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим», снижение АД составило в среднем 52 мм рт. ст.

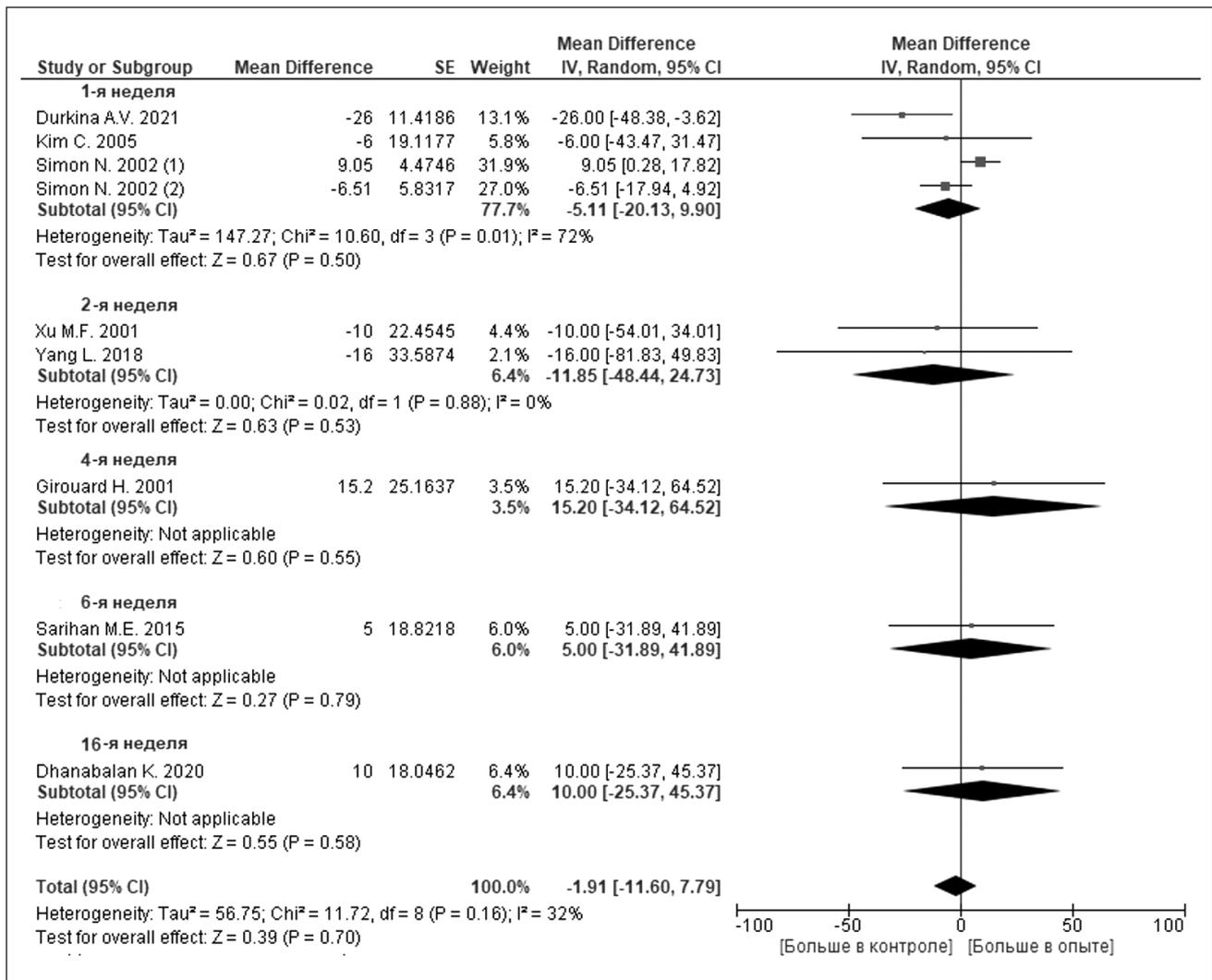
По итогам метаанализа гипотензивный эффект длительного введения мелатонином увеличивается с продолжительностью терапии. Усиление гипотензивного эффекта при увеличении дозы было показано у нормотензивных крыс, но не у гипертензивных животных. Не было получено убедительных ассоциаций эффекта мелатонина со временем введения, однако отмечалось некоторое ослабление гипотензивного действия при внутрибрюшинном введении препарата.

Повышенный гипотензивный эффект мелатонина у гипертензивных крыс можно объяснить,



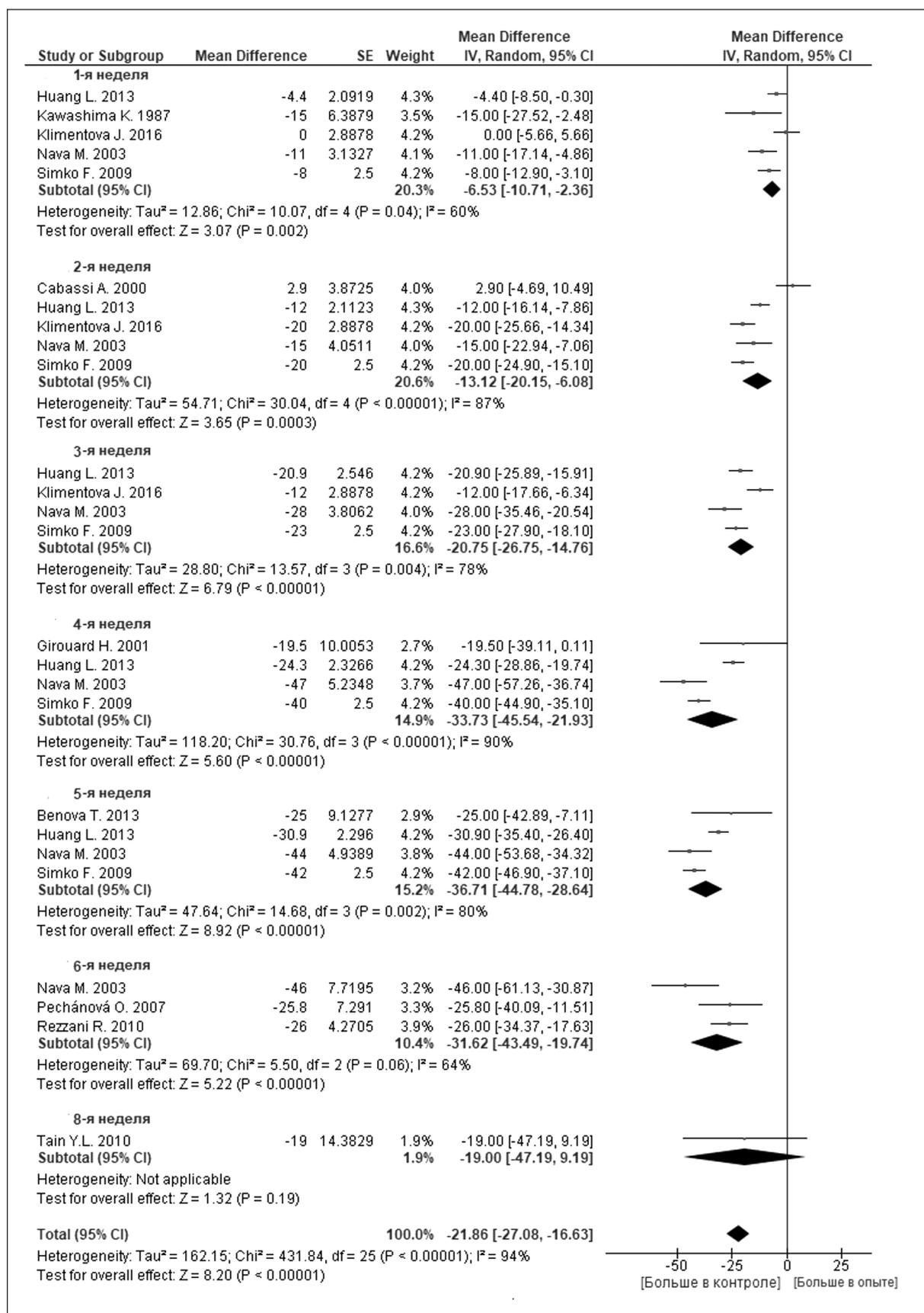
**Рисунок 5. Взаимосвязь между дозой мелатонина и его влиянием на уровень артериального давления через 2 и 4 недели терапии нормотензивных крыс**

**Примечание:** АД — артериальное давление; rs — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; P — значимость корреляции.



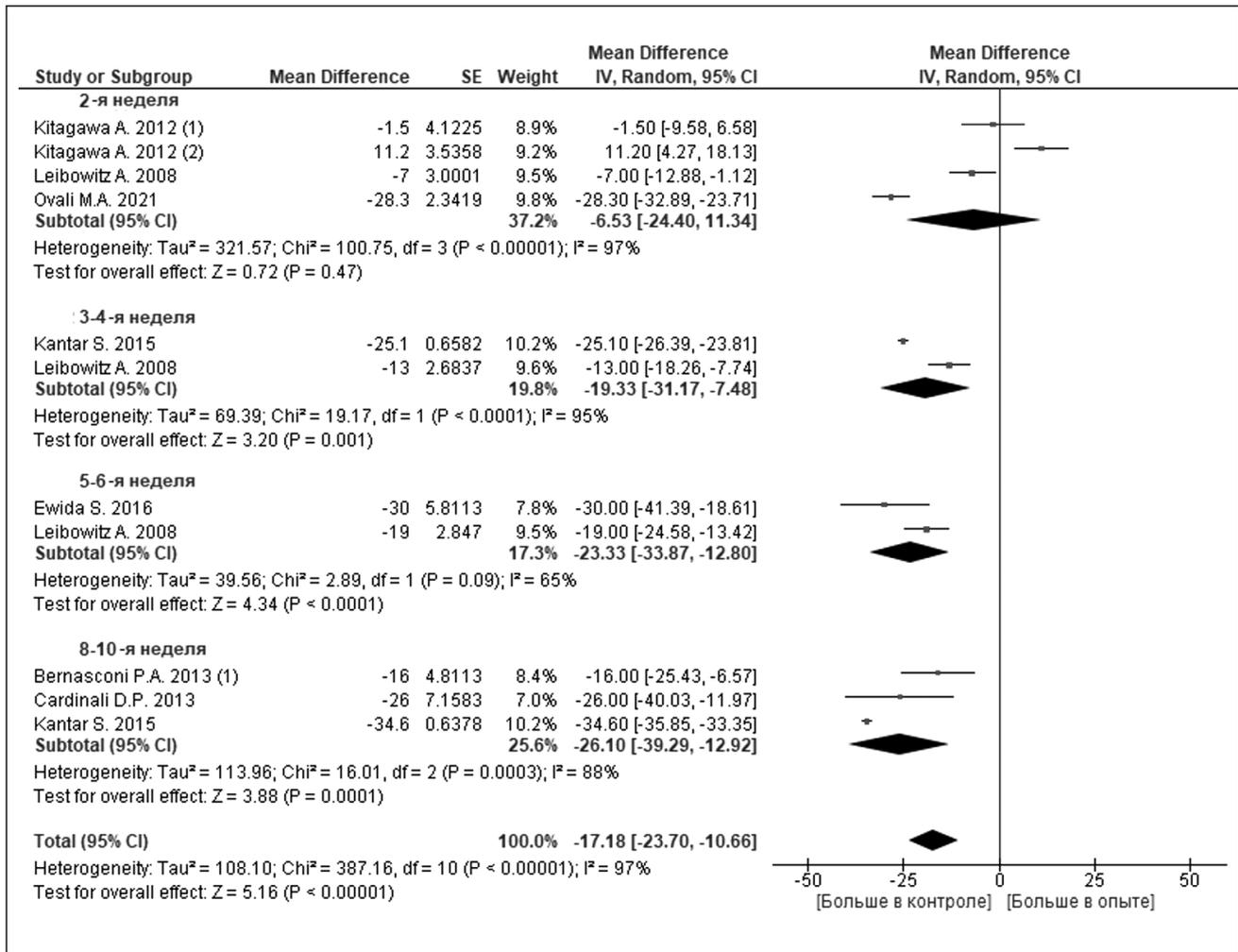
**Рисунок 6. Влияние длительной терапии мелатонином на частоту сердечных сокращений (уд/мин) у нормотензивных крыс**

**Примечание:** метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.



**Рисунок 7. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс линии SHR**

**Примечание:** метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.



**Рисунок 8. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией**

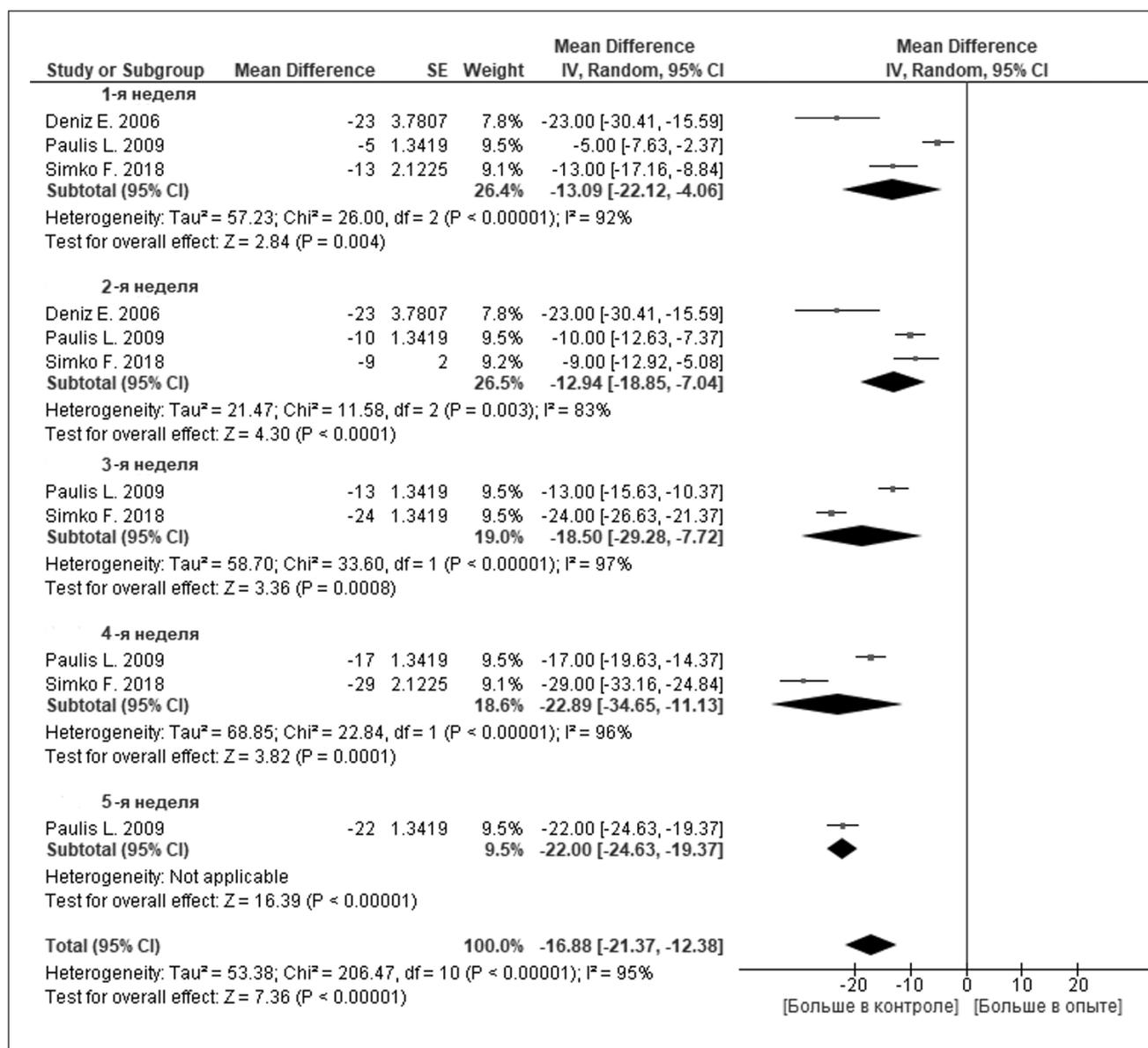
**Примечание:** метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

в том числе, изменениями при АГ базового уровня мелатонина и плотности МТ рецепторов в мозге и сердечно-сосудистой системе. Так, по наблюдениям [19, 52] исходный уровень мелатонина был существенно ниже у SHR крыс по сравнению с WKY. Кроме того, у крыс линии SHR по сравнению с нормотензивными животными наблюдался дефицит МТ рецепторов в передних мозговых артериях, было сильнее выражено возрастное уменьшение плотности МТ рецепторов в хвостовой артерии, но при этом количество МТ рецепторов в области постремы было выше [53]. Крысы линии SHR по сравнению с WKY крысами демонстрировали большую амплитуду циркадных колебаний АД [52]. При этом искусственное удлинение светлого времени суток вызывало брадикардию без существенного изменения АД и у SHR и у WKY крыс [52]. При содержании крыс в условиях тусклого света или укороченного фотопериода наблюдалась брадикар-

дия, которая была сильнее выражена у SHR крыс по сравнению с нормотензивными крысами [54]. Очевидно, что SHR крысы имеют повышенную реактивность сердечно-сосудистой системы не только на экзогенный, но и на эндогенный мелатонин.

Снижение уровня эндогенного мелатонина было показано и при метаболическом синдроме, вызванном фруктозой [35]. Кроме того, при высокоэнергетической диете наблюдали снижение экспрессии GPR50 рецептора, который структурно схож с рецепторами мелатонина, но не способен связывать мелатонин. Этот рецептор может создавать гетеродимеры с МТ1 и МТ2 рецепторами, при этом угнетая аффинность МТ1, но не МТ2 рецептора [55, 56].

Однако при L-NAME гипертензии наблюдалась иная картина. Пиковые концентрации мелатонина в шишковидной железе в ночное время были выше у крыс, получавших L-NAME, чем у контрольных [57]. При этом не было обнаружено различий



**Рисунок 9. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией**

**Примечание:** метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

между обеими группами в концентрациях мелатонина в крови, почках и сердце или в плотности МТ рецепторов в аорте. По мнению авторов, снижение уровня оксида азота с помощью L-NAME уменьшает ГАМК-опосредованные ингибирующие эффекты в головном мозге и усиливает пинеальный биосинтез мелатонина, но при этом утилизация мелатонина у гипертензивных животных выше, чем у нормотензивных. Несмотря на то, что терапия мелатонином эффективна при L-NAME гипертензии, сопровождающейся дефицитом оксида азота, есть сообщения как об активации, так и об ингибировании синтеза оксида азота мелатонином [58].

Кроме того, исходные показатели окислительно-стресса были хуже у гипертензивных животных,

чем у нормотензивных [23, 26, 33, 37, 59, 60]. Особенно сильно окислительный стресс был выражен при фруктозо-индуцируемой [26, 33, 61], L-NAME [23, 62, 63] и реноваскулярной гипертензиях [61]. Антиоксидантные эффекты мелатонина максимально были выражены при этих формах гипертензии по сравнению с нормотензивным контролем [26, 33, 59].

Известно, что цирканнуальные колебания уровня мелатонина вызывают изменения в активности тиреоидных гормонов по оси гипофиз — щитовидная железа [64]. Содержание крыс в условиях короткого дня сопровождалось увеличением уровня мелатонина и уменьшением концентрации циркулирующих тироксина и трийодтиронина [65]. Прием

мелатонина в течение 4–5 недель вызывал уменьшение активности тиреоидных гормонов у нормотензивных крыс, но не у крыс линии SHR [19, 66]. Также было установлено, что у нормотензивных крыс 4-я неделя терапии мелатонином (5 мг/кг/день) не изменяет экспрессию циркадных генов и МТ рецепторов в супрахиазматическом ядре, но влияет на экспрессию гена *CLOCK* в сердце [50].

Проведенный нами метаанализ показал, что мелатонин демонстрирует в различных моделях экспериментальной АГ выраженный гипотензивный эффект, который существенно больше эффекта при введении мелатонина людям [1–4]. Однако здесь следует учесть различия между людьми и крысами в циркадных ритмах функционирования организма, в биодоступности и скорости выведения мелатонина, в используемых дозах препарата, в особенностях введения. Так, в организме всех позвоночных мелатонин синтезируется в темное время суток, однако крысы имеют максимальную двигательную активность, АД и ЧСС ночью [67], а человек — днем [68]. Тем не менее терапия мелатонином эффективно снижала уровень АД у SHR крыс как днем, так и в темное время суток [31]. В экспериментах крысам вводили мелатонин в значительно больших дозах, чем в клинической практике, даже с учетом различий между видами в фармакокинетике мелатонина [69, 70]. Средняя доза мелатонина при длительной терапии у крыс составляла 10 мг/кг/день, у людей обычно не более 0,2 мг/кг/день [1–4]. Кроме того, крысы часто получали мелатонин с питьевой водой, что обеспечивало постоянное в течение суток поступление препарата в организм. Люди обычно принимают мелатонин 1 раз в день (на ночь) орально, однако исследования показали, что наиболее эффективен мелатонин с контролируемым высвобождением [1, 4]. В используемых дозах при оральном однократном приеме биодоступность мелатонина составляет в среднем 53,5% у крыс [69], 9–33% у людей [70]. Также параллельный прием других препаратов мог оказать влияние на эффект мелатонина в клинических исследованиях.

Помимо гипотензивного эффекта, мелатонин уменьшает последствия осложнений АГ. Метаанализы экспериментальных исследований показали, что мелатонин существенно улучшает исход при ишемическом и геморрагическом инсульте головного мозга [71, 72], а также при инфаркте миокарда [73]. Кроме того, мелатонин препятствует развитию атеросклероза, нормализуя сдвиги показателей липидного профиля, вызванные диетами с повышенным содержанием углеводов, жиров и холестерина [74]. В экспериментах наблюдали уменьшение

ремоделирования сосудов при высокофруктозной диете после терапии мелатонином [75].

### Заключение

В итоге, поскольку мелатонин демонстрирует хороший гипотензивный эффект в различных моделях экспериментальной гипертензии и существенно уменьшает осложнения АГ, целесообразно продолжить клинические исследования возможности использования мелатонина в терапии АГ, которые должны быть сконцентрированы на монотерапии (что может быть возможным при АГ 1-й степени), подборе дозы, различных способах увеличения биодоступности и пролонгации эффекта. В настоящее время активно ведутся исследования альтернативных способов введения и доставки мелатонина (интраназальный, сублингвальный, трансдермальный, с помощью наночастиц) [76–78].

### Финансирование / Funding

Работа выполнена инициативно за счет средств Государственного задания № 056–00119–22–00. / The work was supported by the State assignment No. 056–00119–22–00.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

- Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:577–584. doi:10.2147/VHRM.S24603
- Hadi A, Ghaedi E, Moradi S, Pourmasoumi M, Ghavami A, Kafeshani M. Effects of melatonin supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res.* 2019;51(3):157–164. doi:10.1055/a-0841-6638
- Akbari M, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, Lankarani KB, Tabrizi R, Keshtkaran Z et al. The effects of melatonin supplementation on blood pressure in patients with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2019;33(3):202–209. doi:10.1038/s41371-019-0166-2
- Lee EK, Poon P, Yu CP, Lee VW, Chung VC, Wong SY. Controlled-release oral melatonin supplementation for hypertension and nocturnal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(5):529–535. doi:10.1111/jch.14482
- Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):17920–17937. doi:10.3390/ijms151017920
- Ng KY, Leong MK, Liang H, Paxinos G. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct Funct.* 2017;222(7):2921–2939. doi:10.1007/s00429-017-1439-6
- Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):471. doi:10.3390/ijms23010471

8. Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Рубанова Н. С., Цырлин В. А. Дозозависимое действие мелатонина на функционирование сердечно-сосудистой системы и на поведение нормотензивных крыс разного возраста. *Успехи геронтологии*. 2019;32(1–2):76–84 [Pliss MG, Kuzmenko NV, Rubanova NS, Tsyrlin VA. Dose-dependent effects of melatonin on the functioning of the cardiovascular system and on the behavior of normotensive rats of different ages. *Adv Gerontol*. 2019;32(1–2):76–84. In Russian]. <https://link.springer.com/article/10.1134/S2079057019030111>
9. Yu Q, Guo Q, Jin S, Gao C, Zheng P, Li DP et al. Melatonin suppresses sympathetic vasomotor tone through enhancing GABA<sub>A</sub> receptor activity in the hypothalamus. *Front Physiol*. 2023;14:1166246. doi:10.3389/fphys.2023.1166246
10. Campos LA, Cipolla-Neto J, Michelini LC. Melatonin modulates baroreflex control via area postrema. *Brain Behav*. 2013;3(2):171–177. doi:10.1002/brb3.123
11. Simko F, Reiter RJ, Pechanova O, Paulis L. Experimental models of melatonin-deficient hypertension. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013;18(2):616–625. doi:10.2741/4125
12. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Wiley: Chichester, 2009. 421 p.
13. Cheung RT, Tipoe GL, Tam S, Ma ES, Zou LY, Chan PS. Preclinical evaluation of pharmacokinetics and safety of melatonin in propylene glycol for intravenous administration. *J Pineal Res*. 2006;41(4):337–343. doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00372.x
14. Chuang JI, Chen SS, Lin MT. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*. 1993;47(2):91–97. doi:10.1159/000139083
15. K-Laflamme A, Wu L, Foucart S, de Champlain J. Impaired basal sympathetic tone and alpha<sub>1</sub>-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1998;11(2):219–229. doi:10.1016/s0895-7061(97)00401-9
16. Mathes AM, Heymann P, Ruf C, Huhn R, Hinkelbein J, Volk T et al. Endogenous and exogenous melatonin exposure attenuates hepatic MT<sub>1</sub> melatonin receptor protein expression in rat. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(9):408. doi:10.3390/antiox8090408
17. Mizrak B, Celbiş O, Parlakpınar H, Olmez E. Effect of melatonin and atenolol on carbon monoxide cardiotoxicity: an experimental study in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(6):565–568. doi:10.1111/j.1742-7843.2006.pto\_266.x
18. Balarastaghi S, Barangi S, Hosseinzadeh H, Imenshahidi M, Moosavi Z, Razavi BM et al. Melatonin improves arsenic-induced hypertension through the inactivation of the Sirt1/autophagy pathway in rat. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113135. doi:10.1016/j.biopha.2022.113135
19. Benova T, Viczenczova C, Radosinska J, Bacova B, Knezl V, Dosenko V et al. Melatonin attenuates hypertension-related proarrhythmic myocardial maladaptation of connexin-43 and propensity of the heart to lethal arrhythmias. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):633–639. doi:10.1139/cjpp-2012-0393
20. Bernasconi PA, Cardoso NP, Reynoso R, Scacchi P, Cardinali DP. Melatonin and diet-induced metabolic syndrome in rats: impact on the hypophysial-testicular axis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013;16(2):101–112. doi:10.1515/hmbci-2013-0005
21. Cabassi A, Bouchard JF, Dumont EC, Girouard H, Le Jossec M, Lamontagne D et al. Effect of antioxidant treatments on nitrate tolerance development in normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000;18(2):187–196. doi:10.1097/00004872-200018020-00009
22. Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci*. 2013;14(2):2502–2514. doi:10.3390/ijms14022502
23. Deniz E, Colakoglu N, Sari A, Sonmez MF, Tugrul I, Oktar S et al. Melatonin attenuates renal ischemia-reperfusion injury in nitric oxide synthase inhibited rats. *Acta Histochem*. 2006;108(4):303–309. doi:10.1016/j.acthis.2006.04.002
24. Dhanabalan K, Mzezewa S, Huisamen B, Lochner A. Mitochondrial oxidative phosphorylation function and mitophagy in ischaemic/reperfused hearts from control and high-fat diet rats: effects of long-term melatonin treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):799–811. doi:10.1007/s10557-020-06997-9
25. Durkina AV, Bernikova OG, Mikhaleva NJ, Paderin NM, Sedova KA, Gonotkov MA et al. Melatonin pretreatment does not modify extrasystolic burden in the rat ischemia-reperfusion model. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(1). doi:10.26402/jpp.2021.1.15
26. Ewida SF, Al-Sharaky DR. Implication of renal aquaporin-3 in fructose-induced metabolic syndrome and melatonin protection. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4): CF06–CF11. doi:10.7860/JCDR/2016/18362.7656
27. Girouard H, Chulak C, Lejossec M, Lamontagne D, de Champlain J. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001;19(8):1369–1377. doi:10.1097/00004872-200108000-00004
28. 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(18):2449–2456.
29. İlhan S, Ateşşahin D, Ateşşahin A, Mutlu E, Onat E, Şahna E. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced hypertension: the beneficial effects of melatonin. *Toxicol Ind Health*. 2015;31(4):298–303. doi:10.1177/0748233712472521
30. Kantar Ş, Türközkan N, Bircan FS, Paşaoğlu ÖT. Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats. *Pharm Biol*. 2015;53(7):1035–1041. doi:10.3109/13880209.2014.957782
31. Kawashima K, Miwa Y, Fujimoto K, Oohata H, Nishino H, Koike H. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens A*. 1987;9(7):1121–1131. doi:10.3109/10641968709160037
32. Kim C, Kim N, Joo H, Youm JB, Park WS, Cuong DV et al. Modulation by melatonin of the cardiotoxic and antitumor activities of adriamycin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(2):200–210. doi:10.1097/01.fjc.0000171750.97822.a2
33. Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J Pineal Res*. 2012;52(4):403–413. doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x
34. 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(Suppl 3): S373–S380. doi:10.33549/physiolres.933436
35. Leibowitz A, Peleg E, Sharabi Y, Shabtai Z, Shamiss A, Grossman E. The role of melatonin in the pathogenesis of hypertension in rats with metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):348–351. doi:10.1038/ajh.2007.60
36. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, Hayashi K, Toki Y, Okumura K et al. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sci*. 1998;63(7):511–521. doi:10.1016/s0024-3205(98)00302-6
37. Nava M, Quiroz Y, Vaziri N, Rodriguez-Iturbe B. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284(3): F447–F454. doi:10.1152/ajprenal.00264.2002
38. Ovali MA, Oztopuz O, Vardar SA. Melatonin ameliorates cardiac remodeling in fructose-induced metabolic syndrome rat model by using genes encoding cardiac potassium ion channels. *Mol Biol Rep*. 2021;48(8):5811–5819. doi:10.1007/s11033-021-06526-3

39. Paulis L, Pechanova O, Zicha J, Krajcovicova K, Barta A, Pelouch V et al. Melatonin prevents fibrosis but not hypertrophy development in the left ventricle of NG-nitro-L-arginine-methyl ester hypertensive rats. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(6):S11–S16. doi:10.1097/01.hjh.0000358831.33558.97
40. Pechánová O, Zicha J, Paulis L, Zenebe W, Dobesová Z, Kojsová S et al. The effect of N-acetylcysteine and melatonin in adult spontaneously hypertensive rats with established hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2007;561(1–3):129–136. doi:10.1016/j.ejphar.2007.01.035
41. Rezzani R, Porteri E, De Ciuceis C, Bonomini F, Rodella LF, Paiardi S et al. Effects of melatonin and pycnogenol on small artery structure and function in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2010;55(6):1373–1380. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148254
42. Sarihan ME, Parlakpınar H, Ciftci O, Yılmaz F, Sagir M, Yılmaz O et al. Protective effects of melatonin against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cardiac injury in rats. *Eur J Pharmacol.* 2015;762:214–220. doi:10.1016/j.ejphar.2015.04.054
43. Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcovicova K, Mullerova M, Bednarova K et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(6): S5–S10. doi:10.1097/01.hjh.0000358830.95439.e8
44. Simko F, Bednarova KR, Krajcovicova K, Hrenak J, Celec P, Kamodyova N et al. Melatonin reduces cardiac remodeling and improves survival in rats with isoproterenol-induced heart failure. *J Pineal Res.* 2014;57(2):177–184. doi:10.1111/jpi.12154
45. Simko F, Baka T, Krajcovicova K, Repova K, Aziriova S, Zorad S et al. Effect of melatonin on the renin-angiotensin-aldosterone system in L-NAME-induced hypertension. *Molecules.* 2018;23(2):265. doi:10.3390/molecules23020265
46. Simon N, Vidal J, Mouchet J, Bruguerolle B. Lack of daily rhythms major modifications despite continuous infusion of melatonin in the rat. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25(4):285–288. doi:10.1046/j.1365-2885.2002.00419.x
47. Tain YL, Huang LT, Lin IC, Lau YT, Lin CY. Melatonin prevents hypertension and increased asymmetric dimethylarginine in young spontaneous hypertensive rats. *J Pineal Res.* 2010;49(4):390–398. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00806.x
48. Xu MF, Ho S, Qian ZM, Tang PL. Melatonin protects against cardiac toxicity of doxorubicin in rat. *J Pineal Res.* 2001;31(4):301–307. doi:10.1034/j.1600-079x.2001.310403.x
49. Yang L, Wang J, Deng Y, Gong C, Li Q, Chen Q et al. Melatonin improves neurological outcomes and preserves hippocampal mitochondrial function in a rat model of cardiac arrest. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207098. doi:10.1371/journal.pone.0207098
50. Zeman M, Szántóová K, Stebelová K, Mravec B, Herichová I. Effect of rhythmic melatonin administration on clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus and the heart of hypertensive TGR(mRen2)27 rats. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(6): S21–S26. doi:10.1097/01.hjh.0000358833.41181.f6
51. Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Метаанализ зависимости развития экспериментальной реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» от факторов, связанных с образом жизни. *Трансляционная медицина.* 2023;10(3):183–208. doi:10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208 [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of dependence of the development of experimental renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp” on lifestyle factors. *Translyatsionnaya Meditsina = Translational Medicine.* 2023;10(3):183–208. doi:10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208. In Russian].
52. Благонравов М. Л., Брык А. А., Медведева Е. В., Горячев В. А., Чибисов С. М., Курлаева А. О. и др. Структура ритмов артериального давления, частоты сердечных сокращений, экскреции электролитов и секреции мелатонина у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс при увеличении длительности светлой фазы суток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019;168(7):21–27. doi:10.1007/s10517-019-04636-4 [Blagonravov ML, Bryk AA, Medvedeva EV, Goryachev VA, Chibisov SM, Kurlaeva AO et al. Structure of rhythms of blood pressure, heart rate, excretion of electrolytes, and secretion of melatonin in normotensive and spontaneously hypertensive rats maintained under conditions of prolonged daylight duration. *Bull Exp Biol Med.* 2019;168(1):18–23. doi:10.1007/s10517-019-04636-4. In Russian].
53. Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Differential expression of melatonin receptors in spontaneously hypertensive rats. *Neuroendocrinology.* 1992;56(6):864–870. doi:10.1159/000126318
54. Azar TA, Sharp JL, Lawson DM. Effect of housing rats in dim light or long nights on heart rate. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2008;47(4):25–34. PMID: 18702448
55. Jockers R, Maurice P, Boutin JA, Delagrance P. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what’s new? *Br J Pharmacol.* 2008;154(6):1182–1195. doi:10.1038/bjp.2008.184
56. Ivanova EA, Bechtold DA, Dupré SM, Brennand J, Barrett P, Luckman SM et al. Altered metabolism in the melatonin-related receptor (GPR50) knockout mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(1):E176–E182. doi:10.1152/ajpendo.00199.2007
57. Benova M, Herichova I, Stebelova K, Paulis L, Krajcovicova K, Simko F et al. Effect of L-NAME-induced hypertension on melatonin receptors and melatonin levels in the pineal gland and the peripheral organs of rats. *Hypertens Res.* 2009;32(4):242–247. doi:10.1038/hr.2009.1
58. Fan W, He Y, Guan X, Gu W, Wu Z, Zhu X et al. Involvement of the nitric oxide in melatonin-mediated protection against injury. *Life Sci.* 2018;200:142–147. doi:10.1016/j.lfs.2018.03.035
59. Atanasova M, Petkova Z, Pechlivanova D, Dragomirova P, Blazhev A, Tchekalarova J. Strain-dependent effects of long-term treatment with melatonin on kainic acid-induced status epilepticus, oxidative stress and the expression of heat shock proteins. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;111:44–50. doi:10.1016/j.pbb.2013.08.006
60. Erşahin M, Sehirlı O, Toklu HZ, Süleymanoglu S, Emekli-Alturfan E, Yarat A et al. Melatonin improves cardiovascular function and ameliorates renal, cardiac and cerebral damage in rats with renovascular hypertension. *J Pineal Res.* 2009;47(1):97–106. doi:10.1111/j.1600-079X.2009.00693.x
61. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. *Nutrients.* 2017;9(4):335. doi:10.3390/nu9040335
62. Bunbupha S, Apaijit K, Potue P, Maneesai P, Pak-deechote P. Hesperidin inhibits L-NAME-induced vascular and renal alterations in rats by suppressing the renin-angiotensin system, transforming growth factor-β1, and oxidative stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48(3):412–421. doi:10.1111/1440-1681.13438
63. Török J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol Res.* 2008;57(6):813–825. doi:10.33549/physiolres.931581
64. Dardente H, Wyse CA, Birnie MJ, Dupré SM, Loudon AS, Lincoln GA et al. A molecular switch for photoperiod responsiveness in mammals. *Curr Biol.* 2010;20(24):2193–2198. doi:10.1016/j.cub.2010.10.048
65. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Marek B, Kajdaniuk D. Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process. *Endocr Regul.* 2003;37(3):163–174.
66. Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology.* 2004;195(1):69–75. doi:10.1016/j.tox.2003.09.001

67. Waki H, Katahira K, Polson JW, Kasparov S, Murphy D, Paton JF. Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats. *Exp Physiol*. 2006;91(1):201–213. doi:10.1113/expphysiol.2005.031716
68. Gupta AK, Cornelissen G, Greenway FL, Dhoopati V, Halberg F, Johnson WD. Abnormalities in circadian blood pressure variability and endothelial function: pragmatic markers for adverse cardiometabolic profiles in asymptomatic obese adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:58. doi:10.1186/1475-2840-9-58
69. Yeleswaram K, McLaughlin LG, Knipe JO, Schabdach D. Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications. *J Pineal Res*. 1997;22(1):45–51. doi:10.1111/j.1600-079x.1997.tb00302.x
70. Harspøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):901–909. doi:10.1007/s00228-015-1873-4
71. Macleod MR, O'Collins T, Horky LL, Howells DW, Donnan GA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of melatonin in experimental stroke. *J Pineal Res*. 2005;38(1):35–41. doi:10.1111/j.1600-079x.2004.00172.x
72. Zeng L, Zhu Y, Hu X, Qin H, Tang J, Hu Z et al. Efficacy of melatonin in animal models of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(2):3010–3030. doi:10.18632/aging.202457
73. Mao ZJ, Lin H, Xiao FY, Huang ZQ, Chen YH. Melatonin against myocardial ischemia-reperfusion injury: a meta-analysis and mechanism insight from animal studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1241065. doi:10.1155/2020/1241065
74. Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на уровень циркулирующих триглицеридов, холестерина, глюкозы и инсулина в зависимости от диеты крыс. *Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова*. 2023;109(2):139–162. doi:10.1134/S0022093023010180 [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of experimental studies of diet-dependent effects of melatonin monotherapy on circulatory levels of triglycerides, cholesterol, glucose and insulin in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(1):213–231. doi:10.1134/S0022093023010180. In Russian].
75. Chivchibashi-Pavlova D, Stoyanov GS, Bratoeva K. Effects of melatonin supplementation on the aortic wall in a diet-induced obesity rat model. *Cureus*. 2023;15(1):e33333. doi:10.7759/cureus.33333
76. Zetner D, Andersen LP, Rosenberg J. Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: a systematic review. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(4):169–173. doi:10.1055/s-0035-1565083
77. Ait Abdellah S, Raverot V, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C et al. Bioavailability of melatonin after administration of an oral prolonged-release tablet and an immediate-release sublingual spray in healthy male volunteers. *Drugs RD*. 2023;23(3):257–265. doi:10.1007/s40268-023-00431-9
78. Mohanbhai SJ, Sardoiwala MN, Gupta S, Shrimali N, Choudhury SR, Sharma SS et al. Colon targeted chitosan-melatonin nanotherapy for preclinical inflammatory bowel disease. *Biomater Adv*. 2022;136:212796. doi:10.1016/j.bioadv.2022.212796

### Информация об авторах

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.

### Author information

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.