

**УДК 616.12-008.331:616-08: 615; 612.017.2: 615.834 (477.75)**

## **АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ЭТАПЕ САНАТОРНО- КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

*Шишко Е. Ю.<sup>1</sup>, Колбасин П. Н.<sup>2</sup>, Землянская Н. А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия*

<sup>2</sup>*Медицинская академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия*  
*E-mail: shishkoelena@mail.ru*

Проведена оценка адаптационного потенциала у больных гипертонической болезнью. После приема курса лекарств, содержащих мелатонин, у больных значительно повысился уровень 6-ГМС (на 79,06 %), и приблизился к уровням групп контроля. Определение адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы (ССС) также дало положительную динамику, может быть расценено как положительное влияние мелатонина на адаптационные процессы в ССС.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, мелатонин, адаптационный потенциал, сердечно-сосудистая система.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Жизнедеятельность организма осуществляется при четкой координации биологических ритмов, адекватно реагирующих на изменения как в самом организме, так и во внешней среде. Способность оптимально отвечать на различные эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность и здоровье человеческого организма [1–5]. Основным мессенджером эндогенных ритмов является мелатонин, секреция которого подчинена циркадному (околосуточному) ритму. Этот гормон эпифиза обладает ритмрегулирующей, антиоксидантной, иммуномодулирующей и другими функциями, определяющими согласованную деятельность систем организма. Влияние мелатонина на сердечно-сосудистую систему проявляется снижением систолического артериального давления в покое, как правило, в пределах физиологической рациональности, и уменьшением прироста систолического давления при психоэмоциональной пробе, что свидетельствует об ограничении стрессовой реактивности сердечно-сосудистой системы [6].

Исходя из представлений о том, что гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия) в определенном смысле является болезнью дезадаптации, оправдано изучение продукции мелатонина при данной патологии [7]. Лечение артериальной гипертензии на современном этапе сопряжено с правильным подбором антигипертензивной терапии, снижением риска развития осложнений, продлением жизни и улучшением ее качества. В последнее время возрос интерес к препаратам,

содержащим мелатонин (М) или его агонисты, т. к. описаны механизмы, посредством которых М оказывает влияние на сосудистый тонус [8].

Когда пациенты с гипертонической болезнью проходят реабилитацию в условиях курорта, факт перемещения в новую климатическую зону и изменения привычного режима могут вызвать напряжение адаптационных процессов и циркадианную дисрегуляцию [8, 9]. Плата за адаптацию заключается в напряжении регуляторных систем и в мобилизации функциональных резервов, но несмотря на хронобиологические расстройства в виде нарушения сна, повышенной депрессивности и появлении других признаков десинхроноза, основные показатели жизнедеятельности – частота пульса, ударный и минутный объемы кровообращения, артериальное давление – длительно сохраняются в пределах клинической нормы. Поэтому целесообразно для оценки уровня функционирования системы кровообращения определять ее адаптационный потенциал (АП) [10, 11]. Цель нашей работы заключается в оптимизации адаптационного периода на санаторном этапе реабилитации больных гипертонической болезнью посредством воздействия мелатонина на процессы десинхроноза. При этом решались следующие задачи:

- 1) определение характера и выраженности адаптации исследованием экскреции 6-ГМС с ночной мочой у больных гипертонической болезнью в условиях курорта;
- 2) анализ динамики адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у данных пациентов до и после приема препарата мелатонина.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследования проводились на базе клинического санатория «Украина» (г. Ялта, РК) и отделения лабораторных исследований государственного учебно-научно-лечебного комплекса клиники ГУ Медицинская академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Были сформированы 4 группы обследуемых, прибывших на санаторно-курортное лечение: 1-я группа – 15 пациентов мужского пола с гипертонической болезнью (ГБ) 2 стадии, средний возраст которых составил  $52,0 \pm 6,2$  года, 2-я группа – 15 больных женского пола с ГБ 2 стадии, средний возраст которых  $51,0 \pm 6,1$  год; две контрольные группы – 14 практически здоровых мужчин без артериальной гипертензии и признаков ИБС, средний возраст –  $51,0 \pm 5,4$  года. (1к. гр.) и 15 практически здоровых женщин, средний возраст –  $51,5 \pm 5,3$  года (2 к. гр.).

Изменения концентрации мелатонина в крови имеют выраженный суточный ритм, как правило, с высоким уровнем гормона в течение ночи и низким в течение дня [12, 13]. Время биологической полужизни равно 45 минутам. Это означает, что для исследовательских целей образцы крови должны быть собраны через короткие промежутки времени, а, учитывая, что нарушение сна в течение ночи может повлиять на уровень мелатонина в крови, рациональнее определять уровни метаболитов мелатонина: мелатонин сульфата (6-гидроксимелатонинсульфата – 6 ГМС) в моче, т. к. 80–90% мелатонина секретируется в мочу в виде мелатонинсульфата, который коррелирует с общим уровнем мелатонина в крови в течение периода сбора образцов [14].

Мелатонин исследовали в моче, собранной в ночное время суток (с 21.00 до 6.00). До проведения анализа порции в объеме 4 мл замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и хранили не более 3-х месяцев. Концентрацию 6-ГМС в пробах мочи определяли иммуноферментным методом на анализаторе ИФА-ОЭП (Россия) с использованием стандартных наборов компании IBL-Hamburg (Германия). Концентрацию определяли при помощи построения калибровочного графика зависимости полученных оптических плотностей стандартов от концентрации соответствующих стандартов.

Для оценки уровня функционирования системы кровообращения определялся ее адаптационный потенциал (АП), рассчитываемый в условных баллах по формуле, в которую кроме показателей артериального давления (АДс и АДд мм рт.ст.), включены величины частоты сердечных сокращений (ЧСС), возраста (В, лет), массы тела (М, кг), роста (Р, см) и постоянный коэффициент ( $K = 0,27$ ) [10]. Формула для расчета АП [10]:

Таким образом, первую группу составляют здоровые лица, а практически здоровые, возможно, с имеющимися у них скрытыми нераспознанными заболеваниями – вторую. Метод оценки уровня функционирования системы кровообращения позволил определить функциональные возможности сердечно-сосудистой системы у больных ГБ в условиях курорта. Все исследования проводились в динамике до и после курсового приема пациентами препарата мелатонин (Вита-мелатонин, Украина) в суточной дозе 3 мг (в 21.00 однократно в течение 5 + 7 дней).

Статистическая обработка осуществлялась при помощи прикладного пакета Medstat с проверкой полученных вариационных рядов на нормальность распределения, при котором проводился расчет средних значений ( $M$ ), ошибки средних значений ( $m$ ), сравнение средних связанных и независимых выборок по критерию Стьюдента ( $t$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у больных после прибытия на санаторно-курортное лечение выявлены значительные различия данного показателя у обследованных больных относительно величин в контрольных группах: в первой группе АП был равен  $3,08 \pm 0,14$  баллов, во второй –  $3,26 \pm 0,12$  баллов соответственно, при этом достоверность различий ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольными группами. Различия в показателях между экспериментальными группами носили недостоверный характер ( $p > 0,05$ ).

В группе больных гипертонической болезнью мужского пола показатель адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы, основываясь на балльной шкале, определился в рамках функционального напряжения механизмов регуляции (напряженная адаптация), в группе больных женского пола – в пределах снижения функциональных возможностей системы кровообращения (неудовлетворительная адаптация).

После получения 5-дневного курса Вита-мелатонина у больных обеих групп выявлена положительная динамика: в 1-й группе на второй день после отмены препарата АП улучшился на 11,8 %, во 2-й – на 10,2 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными группами. После 14-ти дневного курса приема препарата обнаружено

улучшение АП на 16,3 % и 16,1 % по группам соответственно, однако различия с контрольными группами остались достоверными. Так АП в первой группе был равен  $2,57 \pm 0,10$  бал. (на уровне значимости  $p < 0,05$  в сравнении с контрольными группами), во второй –  $2,74 \pm 0,07$  бал (на уровне значимости  $p < 0,05$  в сравнении с контролем).

Таким образом, после получения краткой курсовой дозы мелатонин – содержащего препарата у мужчин, больных гипертонической болезнью показатель АП соответствовал достаточным функциональным возможностям системы кровообращения (удовлетворительная адаптация), у больных-женщин изменился от неудовлетворительного до напряженного уровня адаптации.

Характерная динамика прослеживалась и в показателях артериального давления как систолического, так и диастолического: АДс в первой группе после приема мелатонина снизилось на 14,9 % (с  $144,9 \pm 18,3$  мм. рт. ст. до  $123,2 \pm 9,8$  мм. рт. ст.), во 2-й – на 16,8 % (с  $143,6 \pm 13,2$  мм. рт. ст. до  $119,5 \pm 7,2$  мм. рт. ст.) ( $p < 0,01$ ), АДд – на 16,3 % (с  $92,2 \pm 10,3$  мм. рт. ст. до  $77,1 \pm 7,8$  мм. рт. ст.) и 10,9 % (с  $88,5 \pm 9,1$  мм. рт. ст. до  $78,8 \pm 3,9$  мм. рт. ст.) ( $p < 0,05$ ) соответственно, что подтверждает адаптивный и вазодилатирующий эффект мелатонина.

Проведя исследование ночной экскреции 6-ГМС (нг/мл) у больных после прибытия в санаторий, были получены следующие результаты. Так, концентрация 6-ГМС в моче у больных гипертонической болезнью в 1 группе составила  $37,62 \pm 3,32$  (нг/мл), во 2 группе –  $23,01 \pm 5,41$  (нг/мл). При этом достоверность различий между группами составила ( $p < 0,001$ ). Различия в показателях между экспериментальными группами носили достоверный характер ( $p < 0,05$ ).

Концентрация 6-ГМС (нг/мл) в моче пациентов 1 контрольной группы –  $52,2 \pm 4,4$  (нг/мл), во 2 контрольной группе –  $48,8 \pm 5,2$  (нг/мл) соответственно. Таким образом, различия показателей между группами были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Повторное определение концентрации 6-ГМС (в нг/мл) в моче у больных гипертонической болезнью, позволило выявить, что у 53,3 % больных мужского пола и 33,3 % больных-женщин полученные результаты отличались от значений в контрольных группах, что составило 43,3 % больных без гендерного разделения.

Таким образом, это явилось основанием к увеличению длительности курса приема препарата до 7 дней, после чего также провели измерение метаболита данного гормона.

В конце приема 7-ми дневного курса Вита-мелатонина у больных 1 группы показатель 6-ГМС в моче составил  $60,89 \pm 5,8$  (нг/мл), а во второй группе –  $45,14 \pm 4,7$  (нг/мл) соответственно. Таким образом, различия между основными группами носили достоверный характер ( $p < 0,05$ ), в отличие от контрольных групп ( $p > 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа АП и экскреции 6-ГМС обнаружена обратная линейная корреляционная связь ( $R = -0,793$ ), на уровне значимости  $p < 0,05$ , что свидетельствует о тесной связи концентрации мелатонина и адаптационных возможностей организма.

Одновременно с положительным изменением уровня мелатонина наблюдалось улучшение самочувствия больных. Отмечались нормализация процесса «сон – бодрствование», циркадианная регуляция с уровнем АД. После прекращения приема мелатонина у 79,7 % больных 1-й группы и 83,6 % 2-й наступило стойкое улучшение,

свидетельствуя о том, что период срочной (начальной) адаптации под влиянием мелатонина приобретает характер более совершенной долгосрочной адаптации.

Полученные данные, свидетельствующие о нормализации сна и артериального давления у большинства больных, соответствуют современным представлениям о взаимозависимости нарушений сна и повышении артериального давления и благоприятным влиянием мелатонина на эту взаимосвязь [14, 15].

Более низкий уровень экскреции метаболита мелатонина с мочой у женщин можно связать с угнетением выработки эндогенного мелатонина. По данным авторов, средненочная концентрация мелатонина у женщин зависит от гиперпролактинемии [14]. Другие исследователи [16, 17] указывают на взаимосвязь между снижением выработки мелатонина и наступлением менопаузы. Таким образом, учитывая средний возраст пациенток ( $51,0 \pm 6,1$  лет), можно сделать вывод о принципиальности назначения мелатонинсодержащих препаратов женщинам климактерического и постклимактерического периода жизни, страдающим гипертонической болезнью, а наблюдаемая в нашем исследовании положительная динамика адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы говорит в пользу назначения мелатонина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Адаптация больных гипертонической болезнью к условиям курорта сопровождается напряжением регуляторных систем организма, что проявляется значительным отличием адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у лиц экспериментальной группы по сравнению с контрольной.
2. Снижение адаптивных возможностей у больных ГБ мужского пола сопровождается низкой ночной экскрецией 6-ГМС ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля. У женщин наблюдаются еще более существенные различия ( $p < 0,001$ ). После приема мелатонинсодержащего препарата разница показателей экскреции 6-ГМС в контрольных и экспериментальных группах нивелировалась ( $p > 0,05$ ).
3. Несмотря на различия в показателях экскреции 6-ГМС у мужчин и женщин адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы в обеих группах улучшился (на 16,3 % у мужчин и на 16,1 % у женщин) и сохранялся оптимальным после прекращения приема мелатонина у 84,0 % больных.
4. Целесообразно включение мелатонина в схему санаторно-курортной реабилитации больных гипертонической болезнью 2 стадии с учетом гендерных различий и увеличением курсовой дозы для женщин.

### Список литературы

1. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин и нарушение познавательной деятельности головного мозга. / Арушанян Э. Б. // Рус. мед. журнал. – 2006. – Т. 14. – С. 673–678.
2. Коркушко О. В. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. / Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. – С-Пб.: Наука, 2006. – 204 с.
3. Мелатонин в норме и патологии. / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта, Н. К. Малиновской, В. Н. Анисимова. — М.: ИД Медпрактика, 2004. – 308 с.

4. Yaga K. Pineal sensitivity to pulsed static magnetic fields changes during the photoperiod / K. Yaga, R. J. Reiter, L. C. Manchester, H. Nieves, J. H. Sun, L. D. Chen // *Brain Res. Bull.* – 1993. – Vol. 30. – P. 153–156.
5. Шатило В. Б. Ночная экскреция 6-гидроксимелатонинсульфата у больных пожилого возраста с нарушениями сна: влияние длительного приема Вита-мелатонина и мелатонина в дозе 1,5 мг. / В. Б. Шатило, И. А. Антонюк-Щеглова, О. В. Коркушко, Л. В. Магдич // *Кровообіг та гемостаз.* – 2006. – № 1. – С. 56–62.
6. Рапопорт С. И. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью / С. И. Рапопорт, А. М. Шаталова, Н. К. Малиновская // *Клиническая медицина.* – 2000. – № 6. – С. 21–24.
7. Висоцька В. Г. Корекція мелатоніном циркадіанних порушень фібринолітичної та протеолітичної активності тканин нирок. / В. Г. Висоцька, В. П. Пішак, Т. І. Кшень // *Буковинський медичний вісник.* – 2009. – № 4. – С. 62–66.
8. Анисимов В. Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. / Анисимов В. Н., Виноградова И. А. – СПб.: Издательство «Система», 2008. – 44 с.
9. Borel A. L. Short sleep duration is associated with a blood pressure nondipping pattern in type 1 diabetes: the DIAPASOM study. / A. L. Borel, P. Y. Benhamou, J. P. Baguet et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1713–1715.
10. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.
11. Берсенева А. П. Принципы и методы массовых донозологических обследований с использованием автоматизированных систем: Автореф. дисс. д. биол. н. / А. П. Берсенева. – Киев, 1991. – 27 с.
12. Rohr U. D. Melatonin deficiencies in women / U. D. Rohr, J. Herold // *Maturitas.* – 2002. – Suppl. 1. – Vol. 15, № 41. – P. 85–104.
13. Tochikubo O. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. / O. Tochikubo, A. Ikeda, E. Miyajima, M. Ishii. // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1318–1324.
14. Borel A. L. Short sleep duration is associated with a blood pressure nondipping pattern in type 1 diabetes: the DIAPASOM study. / A. L. Borel, P. Y. Benhamou, J. P. Baguet et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1713–1715.
15. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. / F. P. Cappuccio, S. Strangers, N. B. Kandala [et al]. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 693–700.
16. Vgontzas A. N. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. / A. N. Vgontzas, D. Liao, E. O. Bixler, G. P. Chrousos, A. Vela-Bueno. // *Sleep.* – 2009. – Vol. 32. – P. 491–497.
17. Yaga K. Pineal sensitivity to pulsed static magnetic fields changes during the photoperiod / K. Yaga, R. J. Reiter, L. C. Manchester, H. Nieves, J. H. Sun, L. D. Chen // *Brain Res. Bull.* – 1993. – Vol. 30. – P. 153–156.

## **ADAPTATION POTENTIAL AND ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DURING SANATORIUM REHABILITATION**

*Shishko E. Y, Kolbasin P. N, Zemlyanskaya N. A.*

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation  
E-mail: shishkoelena@mail.ru*

Vital functions of an organism is carried out by coordination of biological rhythms, to adequately respond to changes in the body and in the environment. The ability to optimally respond to various exogenous and endogenous stimuli adjustment biorhythm characterized by stability and health of the human body [1–5]. The main messenger of endogenous rhythms is melatonin, whose secretion is subject to circadian (circadian) rhythm. This hormone epiphysis

has ritmoreguliruyushey, antioxidant, immunomodulating, and other functions that determine the coordinated activity of the body's systems. Effect of melatonin on the cardiovascular system manifested a decrease in systolic blood pressure at rest is usually within the physiological rationality and growth reduction of systolic pressure with psycho-emotional sample, indicating that the reactivity limiting stress the cardiovascular system [6].

Proceeding from the idea that hypertension (essential hypertension) in some sense is a disease of maladjustment, justified the study of melatonin production in this condition [7]. Treatment of hypertension at the present stage is associated with the correct selection of antihypertensive therapy, decrease the risk of complications, prolong life and improve its quality. Recently, increased interest in formulations containing melatonin (M) or agonists, because describes the mechanisms by which M affects vascular tone [8]. When patients with hypertension undergoing rehabilitation in resort conditions, the fact of moving to a new area of climate change and the usual mode can cause stress adaptation processes and circadian dysregulation [8, 9]. Fee for adaptation is the voltage regulation systems and the mobilization of functional reserves, but in spite of chronobiological disorders such as sleep disturbances, increased depression and the emergence of other signs of jet lag, vital signs - heart rate, stroke and minute volume of blood circulation, blood pressure, long-saved within the clinical norms. Therefore, it is advisable to assess the level of functioning of the circulatory system to determine its adaptation potential (AP) [10, 11]. The aim of our work is to optimize the adaptation period at a sanatorium stage of rehabilitation of patients with essential hypertension by influence of melatonin on the processes of DS. At the same time the following tasks: 1) determine the nature and degree of adaptation study excretion of 6-HMS with nocturnal excretion in hypertensive patients in resort conditions; 2) an analysis of the dynamics of adaptive capacity of the cardiovascular system in these patients before and after taking the drug melatonin. Melatonin was tested in urine collected during the night (from 21.00 to 6.00). Prior to the analysis portion in a volume of 4 ml were frozen at -200C and stored no longer than 3 months. The concentration of 6-HMS in urine samples were determined by ELISA analyzer IFA-CES (Russia) using standard sets of IBL-Hamburg (Germany). The concentration was determined by constructing a calibration graph of the optical densities of the standards derived from the concentration of the relevant standards. To assess the level of functioning of the circulatory system was determined by its adaptive capacity Statistical processing was performed by using an application package Medstat checking received variational series for normal distribution, which was held at calculation of average.

#### CONCLUSIONS

1. Adaptation of hypertensive patients to the conditions of the resort is accompanied by tension of regulatory systems of the body, which is manifested significant difference adaptive capacity of the cardiovascular system in patients of the experimental group compared with the control.

2. Reduction of adaptive capacity in hypertensive patients male accompanied by low nocturnal excretion of 6-HMS ( $p < 0,05$ ) compared with the control group. In women, there are more significant differences ( $p < 0,001$ ). After receiving melatonin-containing formulation difference indicators excretion of 6-HMS in the control and experimental groups was leveled ( $p > 0,05$ ).

3. In spite of the differences in excretion of 6-HMS men and women adaptive capacity of the cardiovascular system has improved in both groups (16,3 % in men and 16,1 % women), and the best preserved after stopping melatonin in 84,0 % of patients.

4. It is advisable to switch melatonin in the scheme of sanatorium rehabilitation of patients with essential hypertension stage 2, taking into account gender differences and the increase in foreign exchange dose for women.

**Keywords:** essential hypertension, melatonin, adaptation.

#### References

1. Arushanjan Je. B. Jepifizarnyj gormon melatonin i narushenie poznavatel'noj dejatel'nosti golovnogogo mozga., *Rus. med. zhurnal.*, **14**, 673 (2006).
2. Korkushko O. V., Havinson V. H., Shatilo V. B. *Pineal'naja zheleza: puti korrekcii pri starenii*, 204 p. (S-Pb.: Nauka, 2006).
3. *Melatonin v norme i patologii*, Pod red. F. I. Komarova, S. I. Rapoporta, N. K. Malinovskoj, V. N. Anisimova, 308 p. (M.: ID Medpraktika, 2004).
4. Yaga K., Reiter R. J., Manchester L. C., Nieves H., Sun J. H., Cen L. D. Pineal sensitivity to pulsed static magnetic fields changes during the photoperiod, *Brain Res. Bull.*, **30**, 153 (1993).
5. Shatilo V. B., Antonjuk-Shheglova I. A., Korkushko O. V., Magdich L. V. Nochnaja jekskrecija 6-gidroksimelatoninulfata u bol'nyh pozhilogo vozrasta s narushenijami sna: vlijanie dlitel'nogo priema Vita – melatonina i melatonina v doze 1,5 mg., *Krovoobig ta gemostaz.*, **1**, 56 (2006).
6. Rapoport S. I., Shatalova A. M., Malinovskaja N. K. Produkcija melatonina u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju, *Klinicheskaja medicina*, **6**, 21 (2000).
7. Visoc'ka V. G., Pishak V. P., Kshen' T. I. Korekcija melatoninom cirkadiannih porushen' fibrinolitichnoj ta proteolitichnoj aktivnosti tkanin nirok, *Bukovins'kij medicnij visnik*, **4**, 62 (2009).
8. Anisimov V. N., Vinogradova I. A. *Starenie zhenskoj reproduktivnoj sistemy i melatonin*, 44 p. (SPb.: Izdatel'stvo «Sistema», 2008).
9. Borel A. L., Benhamou P. Y., Baguet J. P. et al. Short sleep duration is associated with a blood pressure nondipping pattern in type 1 diabetes: the DIAPASOM study, *Diabetes Care*, **32**, 1713 (2009).
10. Baevs'kij R. M., Berseneva A. P. *Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej organizma i risk razvitiya zabolevanij*, 235 p. (M.: Medicina, 1997).
11. Berseneva A. P. *Principy i metody massovyh donozologicheskikh obsledovanij s ispol'zovaniem avtomatizirovannyh sistem: Avtoref. diss. d. biol. n.*, 27 p. (Kiev, 1991).
12. Rohr U. D., Herold J. Melatonin deficiencies in women, *Maturitas.*, **1, 15, 41**, 85 (2002).
13. Tochikubo O., Ikeda A., Miyajima E., Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder, *Hypertension*, **27**, 1318 (1996).
14. Borel A. L., Benhamou P. Y., Baguet J. P., et al. Short sleep duration is associated with a blood pressure nondipping pattern in type 1 diabetes: the DIAPASOM study, *Diabetes Care*, **32**, 1713 (2009).
15. Cappuccio F. P., Strangers S., Kandala N. B. et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study, *Hypertension*, **50**, 693 (2007).
16. Vgontzas A. N., Liao D., Bixler E. O., Chrousos G. P., Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension, *Sleep*, **32**, 491 (2009).
17. Yaga K., Reiter R. J., Manchester L. C., Nieves H., Sun J. H., Chen L. D. Pineal sensitivity to pulsed static magnetic fields changes during the photoperiod, *Brain Res. Bull.*, **30**, 153 (1993).