

УДК 616.13

**ЦИРКАДНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА
КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ СУТОЧНОГО РИТМА
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ****М.Я. Ледяев, А.М. Ледяева***ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

В обзоре литературы представлены современные сведения о механизмах регуляции сосудистого тонуса и его влиянии на суточный профиль артериального давления.

Ключевые слова: артерии, сосудистый тонус, циркадный ритм, артериальное давление, дети.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-9-13

**CIRCADIAN PROFILE OF VASCULAR TONE AS A BASE
FOR THE CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE IN CHILDREN****M.Ya. Ledyayev, A.M. Ledyayeva***FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation*

The review is about modern conceptions of vascular tone regulation and its influence on circadian blood pressure rhythm.

Key words: arteries, vascular tone, circadian rhythm, blood pressure, children.

В процессе эволюции сформировались сложные нейрогуморальные механизмы, обеспечивающие поддержание биологических процессов в пределах физиологической нормы при изменяющихся условиях и потребностях организма в течение суток, а также объединяющих их в единую скоординированную во времени живую систему [20].

Биологические ритмы представляют собой регулярные циклы физиологической и метаболической активности и рассматриваются как универсальный критерий функционального состояния организма [2]. Процесс онтогенетического формирования биологических ритмов в организме человека обладает гетерохронностью, причем не только для разных систем, но и внутри каждой из них.

Т. Хельбрюгге (1964) определял это явление как физиологический десинхроноз. У новорожденного ребенка эндогенные ритмы формируются под влиянием экзогенных синхронизаторов, таких как свет и звук. Т. Хельбрюгге установил, что циркадная организация экскреции натрия и калия с мочой начинает проявляться в период с 4 по 20-ю неделю, на 2–3-й неделе постнатального развития происходит синхронизация с циклом день – ночь температуры тела, а позже, на 4–20-й неделе, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для адекватного формирования ритмов необходима развитая нейрогуморальная система регуляции и

полноценная функциональная зрелость соответствующих органов.

Установлено, что особое значение имеет завершенность внутриутробного развития ребенка, поэтому у недоношенных детей циркадная ритмичность биологических процессов формируется позже и обладает меньшей амплитудой [12, 13]. В постнатальном периоде онтогенеза происходит не только организация биоритмов отдельных систем, но и развитие внутренней архитектоники циркадных ритмов и фазовых отношений между отдельными системами, их упорядоченность, а предпосылкой для этого служит созревание структур, ответственных за восприятие сигналов от осцилляторов [10].

Циркадный ритм присущ всем показателям функционирования сердечно-сосудистой системы – частоте сокращений сердца, структуре ритма сердца, объемной скорости кровотока, артериальному давлению. В течение суток изменяется не только деятельность отдельных звеньев системы кровообращения, но и их реактивность, чувствительность к различным воздействиям – физическим нагрузкам, вазоактивным веществам [6]. Ведущую роль в координации циклических процессов в организме играют циркадные колебания функциональной активности нервной системы. Суточные колебания тонуса вегетативной нервной

системы (ВНС) тесно связаны с циклом свет – темнота и, соответственно, сон – бодрствование. Тонус симпатической части ВНС преобладает в период дневной активности, парасимпатической части – во время ночного сна. ВНС и в целом моноаминергическая (допамин, норадреналин, гистамин, серотонин) система ответственны за интеграцию механизмов биологической временной организации. Биоритм этих систем формируется под влиянием комплекса взаимодействий с ведущими ритмоводителями в организме – эпифизом, в котором продуцируется мелатонин, и другими структурами центральной нервной системы (ЦНС), которая является основным генератором эндогенных циркадных ритмов [41].

Т.А. Сафанеевой при исследовании суточного ритма АД у новорожденных в раннем неонатальном периоде было выявлено, что для адекватной оценки суточного профиля АД для новорожденного определяющим является выделение периодов сна и бодрствования, а не периодов времени суток, как для более старшего возраста. Также было показано, что показатели СМАД в раннем неонатальном периоде не имели гендерных различий, но коррелировали с постконцептуальным возрастом и весом при рождении. Что касается биоритмологии, то фазный «двугорбый» ритм суточного профиля АД, характерный для здорового населения, регистрировался только у здоровых доношенных новорожденных. У недоношенных и новорожденных маловесных к сроку гестации регистрировался неустойчивый суточный циркадный ритм, что также было характерно и для новорожденных, появившихся путем операции кесарева сечения [8, 11].

Суточные колебания параметров сердечно-сосудистой системы (ССС), таких как артериальное давление (АД), сосудистый тонус, ЧСС определяют как поведенческие факторы (прием пищи, в том числе соленой, сон, употребление стимулирующих кофеинсодержащих напитков, занятие спортом), так и экзогенные (яркость света, время, шум, температура) и эндогенные детерминанты [22, 33, 24, 21, 35, 40, 26]. К последним, в свою очередь, относятся нейрогуморальные механизмы: центральный водитель ритма, циклический характер синтеза мелатонина и активности симпатoadrenalовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной систем, суточные колебания концентрации компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и вазоактивных эндотелиальных факторов [18, 19, 34].

Центральным водителем циркадных ритмов, синхронизированных с циклом сон – бодрствование, является группа пейсмекеров, образующих супрахиазматическое ядро гипоталамуса (SCN), расположенное непосредственно над зрительным перекрестом. В вентролатеральной части SCN выделяют «ядро», а дорсомедиальные отделы формируют его «оболочку». Нейроны «ядра» SCN получают информацию о степени освещенности

от внутренних фоточувствительных ганглионарных клеток сетчатки (ipRGCs) по моносинаптическому ретиногипоталамическому тракту [29]. Дополнительными модулирующими импульсы к SCN поступают от латерального колленчатого тела по геникулогипоталамическому пути и от нейронов ядра шва по серотонинергическому тракту [9]. Эфферентные импульсы от пейсмекерных клеток SCN поступают в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, далее по преганглионарным нейронам симпатической вегетативной нервной системы, расположенным в верхних грудных сегментах спинного мозга, ГАМК-опосредовано передаются на постганглионарные нейроны верхнего шейного узла, а симпатические постганглионарные адренергические волокна иннервируют эпифиз. Синтез и секреция мелатонина клетками шишковидной железы в условиях повышенной освещенности подавляется в связи с прекращением высвобождения норадреналина из терминалей аксонов, формирующих адренергические волокна [3, 4, 5, 7, 15, 36, 42, 45].

Мелатонин участвует в формировании циркадного ритма АД и сосудистого тонуса за счет прямых эффектов на стенку артерий и кардиомиоциты [17]. Кроме того, он регулирует синтез катехоламинов мозговым веществом надпочечников и тем самым оказывает модулирующие влияния на центральное звено барорефлекса [25]. У большого количества людей со сглаженным циркадным ритмом АД определяется низкая концентрация мелатонина в плазме крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче [23, 37, 44]. Установлено, что наряду с эндотелий-протективным и вазодилатационным действием, мелатонин выступает и как сосудосуживающий агент [31]. Это связано с тем, что в сосудистой стенке выявлено две функционально различные субпопуляции высокоаффинных метаболитных рецепторов к мелатонину: MT1 и MT2, за счет которых реализуются вазомоторные свойства гормона [16]. В низких концентрациях мелатонин вызывает активацию MT1-рецепторов, приводя к вазоконстрикции. В высоких концентрациях происходит связывание мелатонина с MT2 рецепторами, которые в свою очередь опосредуют вазодилатацию [1, 39]. Кроме того, существует два рецептор-независимых механизма изменения тонуса сосудов мелатонином. В первом случае мелатонин препятствует формированию кальций-кальмодулинового комплекса в гладкомышечных клетках сосудов путем снижения внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к вазодилатации. Напротив, снижение концентрации кальция в эндотелиальных клетках и ингибирование NO-синтазы опосредует вазоспазм. В целом, концентрационно-зависимые эффекты мелатонина участвуют в формировании циркадного ритма сосудистого тонуса и АД, синхронизированного с циклом сон – бодрствование. Кроме того, мелатонин опосредованно регулирует сердечную деятельность, снижая симпатические влияния [32].

Центральный водитель биоритмов определяет суточную цикличность синтеза и секреции вазоактивных факторов и тем самым формирует циркадный ритм сосудистого тонуса. SCN через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось регулирует светозависимое высвобождение глюкокортикоидов, которые потенцируют чувствительность артерий к катехоламинам и супрессируют продукцию вазодилататоров (простациклина, оксида азота) эндотелием, тем самым способствуя вазоконстрикции [43].

Наряду с SCN в ритмообразовании участвуют периферические пейсмейкеры. Молекулярные механизмы биоритмов основаны на работе генов «clockgenes», из которых *Per1*, *Bmal1*, *Cry1*, *Cry2* рассматриваются как основные маркеры циркадианных часов [14, 30, 38]. Работа тканевых пейсмейкеров основана на циклах транскрипции – трансляции этих генов. Суточный паттерн синтеза и секреции норадреналина и адреналина находится под контролем SNC (через симпатoadреналовую систему) и периферических пейсмейкеров [28], а тканевые часы, локализованные в эндотелиальном и гладкомышечном слое артерий, модулируют чувствительность α -адренорецепторов к вазоактивным веществам, тем самым формируя циркадианный ритм АД, в основе которого лежит изменение тонуса периферических сосудов [27].

Еще одним мощным осциллятором 24-часовых колебаний сосудистого тонуса и АД является ангиотензин-2. При РААС можно выделить следующую циркадианную программу: активность компонентов РААС постепенно возрастает в середине сна и снижается поздним вечером. Пик активности ренина в плазме и концентрации ангиотензина 2 приходится на раннее утро, объясняя утренний подъем АД [27]. Таким образом, сочетание влияния экзогенных и эндогенных осцилляторов формирует суточные колебания сосудистого тонуса и нормальный циркадный ритм АД, обеспечивающий адекватное кровоснабжение органов и тканей в зависимости от потребностей организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Мастягина О.А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2008. – № 71(3). – С. 65–71.
2. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза // *Успехи физиологических наук*. – 2013. – Т. 44, № 4. – С. 65–87.
3. Датиева В.К., Васенина Е.Е., Левин О.С. Перспективы применения мелатонина в клинической практике // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2013. – № 1. – С. 47–51.
4. Датиева В.К., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Применение мелатонина при нарушении сна // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2015. – № 1. – С. 36–40.
5. Жернакова Н.И., Рыбникова С.Н., Жернаков Е.В. Роль эпифиза и мелатонина в физиологии человека // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. – 2005. – № 1 (21). – С. 92–93.

6. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хроноterapia заболеваний сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1991. – 319 с.
7. Левин Я.И. Мелатонин и неврология // *Русский медицинский журнал*. – 2007. – Т. 15. – № 24. – С. 1851–1855.
8. Ледяев М.Я., Жуков Б.И., Светлова Л.В., Болдырева А.О. Оценка роли 24-часового мониторинга артериального давления у детей // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2007. – № 3. – С. 36–38.
9. Петрова А.А., Инюшкин А.Н. Модулирующее влияние нейропептида на биоэлектрическую активность нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса крыс // *Журнал медико-биологических исследований*. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 79–86.
10. Пронина Т.С., Рыбаков В.П. Хронобиологические особенности циркадианного ритма температуры кожи у подростков 14–17 лет // *Новые исследования*. – 2011. – № 29. – С. 50–60.
11. Сафанеева Т.А. Суточный ритм артериального давления у новорожденных в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2007. – 22 с.
12. Чернышев А.К., Поддубный С.К. Формирование ритмов физиологических функций в раннем постнатальном периоде // *Омский научный вестник*. – 2004. – № 2 (27). – С. 169–176.
13. Язык Г.В., Сюткина Е.В. Формирование ритмичной структуры артериального давления и сердечного ритма у новорожденных детей // *Российский журнал педиатрии*. – 2003. – № 4. – С. 11.
14. Buhr E.D., Takahashi J.S. Molecular components of the Mammalian circadian clock // *Circadian clocks*. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. – С. 3–27.
15. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans // *Neurochirurgie*. – 2015. – Vol. 61, no. 2–3. – P. 77–84.
16. Dubocovich M.L., Markowska M. Functional MT 1 and MT 2 melatonin receptors in mammals // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27, no. 2. – P. 101–110.
17. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 60, no. 3. – P. 97–108.
18. Elherik K., et al. Circadian variation in vascular tone and endothelial cell function in normal males // *Clinical Science*. – 2002. – Vol. 102, no. 5. – P. 547–552.
19. Fukuda M., et al. Proximal tubular angiotensinogen in renal biopsy suggests nondipper BP rhythm accompanied by enhanced tubular sodium reabsorption // *Journal of hypertension*. – 2012. – Vol. 30, no. 7. – P. 1453.
20. Gamble K.L., et al. Circadian clock control of endocrine factors // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2014. – Vol. 10, no. 8. – P. 466.
21. Guessous I., et al. Associations of ambulatory blood pressure with urinary caffeine and caffeine metabolite excretions // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, no. 3. – P. 691–696.
22. James G.D., Pickering T.G. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure // *American journal of hypertension*. – 1993. – Vol. 6, no. 6. – P. 170–173.
23. Jonas M., et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients // *Blood pressure*. – 2003. – Vol. 12, no. 1. – P. 19–24.
24. Kario K., Schwartz J.E., Pickering T.G. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34, no. 4. – P. 685–691.
25. Kitajima T., et al. The effects of oral melatonin on the autonomic function in healthy subjects // *Psychiatry and clinical neurosciences*. – 2001. – Vol. 55, no. 3. – P. 299–300.

26. Leyvraz M., et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies // *International journal of epidemiology*. – 2018. – Vol. 47, no. 6. – P. 1796–1810.

27. Marc Y., Llorens-Cortes C. The role of the brain rennin-angiotensin system in hypertension: implications for new treatment // *Progress in neurobiology*. – 2011. – Vol. 95, no. 2. – P. 89–103.

28. Masuki S., et al. Reduced α -adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in Cry-deficient mice lacking a biological clock // *The Journal of physiology*. – 2005. – Vol. 566, no. 1. – P. 213–224.

29. Moore R.Y., Speh J.C., Leak R.K. Suprachiasmatic nucleus organization // *Cell and tissue research*. – 2002. – Vol. 309, no. 1. – P. 89–98.

30. Ono D., et al. Dissociation of Per1 and Bmal1 circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus in parallel with behavioral outputs // *Proceedings of the national academy of sciences*. – 2017. – Vol. 114, no. 18. – P. 3699–3708.

31. Pandi-Perumal S.R., et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways // *Progress in neurobiology*. – 2008. – Vol. 85, no. 3. – P. 335–353.

32. Pechanova O., Paulis L., Simko F. Impact of melatonin on central blood pressure regulation // *Activitas nervosa superior rediviva*. – 2016. – Vol. 58, no. 4. – P. 99–104.

33. Portaluppi F., et al. Relative influence of menopausal status, age, and body mass index on blood pressure // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 29, no. 4. – P. 976–979.

34. Portaluppi F., Waterhouse J., Minors D. The rhythms of blood pressure in humans // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1996. – Vol. 783, no. 1. – P. 1–9.

35. Potter G.D.M., et al. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures // *Endocrine reviews*. – 2016. – Vol. 37, no. 6. – P. 584–608.

36. Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides and other pineal transmitters // *Pharmacological reviews*. – 2003. – Vol. 55, no. 2. – P. 325–395.

37. Smolensky M.H., Hermida R.C., Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning // *Sleep medicine reviews*. – 2017. – Vol. 33. – P. 4–16.

38. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock // *Nature Reviews Genetics*. – 2017. – Vol. 18, no. 3. – P. 164.

39. Tunstall R.R., et al. MT2 receptors mediate the inhibitory effects of melatonin on nitric oxide-induced relaxation of porcine isolated coronary arteries // *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2011. – Vol. 336, no. 1. – P. 127–133.

40. Vetter C., Scheer F.A.J.L. Circadian biology: uncoupling human body clocks by food timing // *Current Biology*. – 2017. – Vol. 27, no. 13. – P. 656–658.

41. White W.B. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. – New Jersey: Humana Press, Inc., 2001. – 308 p.

42. Yamamura H., et al. TMEM16A and TMEM16B channel proteins generate Ca^{2+} -activated Cl^- current and regulate melatonin secretion in rat pineal glands // *Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293, no. 3. – P. 995–1006.

43. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity // *Current vascular pharmacology*. – 2004. – Vol. 2, no. 1. – P. 1–12.

44. Zeman M., et al. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping

blood pressure profile // *Life sciences*. – 2005. – Vol. 76, no. 16. – P. 1795–1803.

45. Zhang J., et al. LIM homeobox transcription factor Isl1 is required for melatonin synthesis in the pig pineal gland // *Journal of pineal research*. – 2018. – P. 12481.

REFERENCES

1. Arushanyan E.B., Mastayagina O.A. Znacheniyе melatonina dlya deyatelnosti serdechno-sosudistoy sistemy i yeye farmakologicheskoy regulyatsii [The value of melatonin for the activity of the cardiovascular system and its pharmacological regulation]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2008, no. 71 (3), pp. 65–71. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Gubin D.G. Molekulyarnyye mekhanizmy tsirkadiannykh ritmov i printsipy razvitiya desinkhronoza [Molecular mechanisms of circadian rhythms and principles of desynchronization]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Advances in Physiological Sciences], 2013, vol. 44, no. 4, pp. 65–87. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Datiyeva V.K., Vasenina Ye.Ye., Levin O.S. Perspektivy primeneniya melatonina v klinicheskoy praktike [Prospects for the use of melatonin in clinical practice]. *Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii* [Modern therapy in psychiatry and neurology], 2013, no 1, pp. 47–51. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Datiyeva V.K., Lyashenko Ye.A., Levin O.S. Primeeniye melatonina pri narushenii sna [The use of melatonin in sleep disturbance]. *Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii* [Modern therapy in psychiatry and neurology], 2015, no. 1, pp. 36–40. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Zhernakova N.I. Rybnikova S.N., Zhernakov Ye.V. Rol' epifiza i melatonina v fiziologii cheloveka [The role of the pineal gland and melatonin in human physiology]. *Nauchnyye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [Scientific statements of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy], 2005, no. 1 (21), pp. 92–93. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Zaslavskaya R.M. Khronodiagnostika i khronoterapiya zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Chronodiagnosis and chronotherapy of diseases of the cardiovascular system]. M.: Meditsina, 1991. 319 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Levin Ya.I. Melatonin i nevrologiya [Melatonin and Neurology]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2007, vol. 15, no. 24, pp. 1851–1855. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Ledyayev M.Ya., Zhukov B.I., Svetlova L.V., Boldyreva A.O. Otsenka roli 24-chasovogo monitoringa arterial'nogo davleniya u detey [Assessment of the role of 24-hour blood pressure monitoring in children]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Volgograd State Medical University], 2007, no. 3, pp. 36–38. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Petrova A.A., Inyushkin A.N. Moduliruyushcheye vliyaniye neyropeptida na bioelektricheskuyu aktivnost' neyronov suprakhiyazmaticheskogo yadra gipotalamusa krysa [The modulating effect of a neuropeptide on the bioelectrical activity of neurons of the suprachiasmatic nucleus of the rat hypothalamus]. *Zhurnal medico-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of biomedical research], 2017, vol. 5, no. 3, pp. 79–86. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Pronina T.S., Rybakov V.P. Khronobiologicheskkiye osobennosti tsirkadiannogo ritma temperatury kozhi u podrostkov 14–17 let [Chronobiological features of the circadian rhythm of skin temperature in adolescents 14–17 years old]. *Novyye issledovaniya* [New studies], 2011, no. 29, pp. 50–60. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Safaneyeva T.A. Sutochnyy ritm arterial'nogo davleniya u novorozhdennykh v rannem neonatal'nom periode: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [The daily rhythm of blood pressure in newborns in the early neonatal period: abstract. dis. ... candid. of med. sciences]. Volgograd, 2007. 22 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
12. Chernyshev A.K., Poddubnyy S.K. Formirovaniye ritmov fiziologicheskikh funktsiy v rannem postnatal'nom periode [The formation of rhythms of physiological functions in the early postnatal period]. *Omskiy nauchnyy vestnik* [Omsk scientific herald], 2004, no. 2 (27), pp. 169–176. (In Russ.; abstr. in Engl.).
13. Yatsyk G.V., Syutkina Ye.V. Formirovaniye ritmichnoy struktury arterial'nogo davleniya i serdechnogo ritma u novorozhdennykh detey [The formation of the rhythmic structure of blood pressure and heart rate in newborns]. *Rossiyskiy zhurnal pediatrii* [Russian journal of pediatrics], 2003, no. 4, pp. 11. (In Russ.; abstr. in Engl.).
14. Buhr E.D., Takahashi J.S. Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Circadian clocks*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, pp. 3–27.
15. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 2015, vol. 61, no. 2–3, pp. 77–84.
16. Dubocovich M.L., Markowska M. Functional MT 1 and MT 2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 2002, vol. 27, no. 2, pp. 101–110.
17. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2006, vol. 60, no. 3, pp. 97–108.
18. Elherik K., et al. Circadian variation in vascular tone and endothelial cell function in normal males. *Clinical Science*, 2002, vol. 102, no. 5, pp. 547–552.
19. Fukuda M., et al. Proximal tubular angiotensinogen in renal biopsy suggests nondipper BP rhythm accompanied by enhanced tubular sodium reabsorption. *Journal of hypertension*, 2012, vol. 30, no. 7, pp. 1453.
20. Gamble K.L., et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014, vol. 10, no. 8, pp. 466.
21. Guessous I., et al. Associations of ambulatory blood pressure with urinary caffeine and caffeine metabolite excretions. *Hypertension*, 2015, vol. 65, no. 3, pp. 691–696.
22. James G.D., Pickering T.G. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure. *American journal of hypertension*, 1993, vol. 6, no. 6, pp. 170–173.
23. Jonas M., et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood pressure*, 2003, vol. 12, no. 1, pp. 19–24.
24. Kario K., Schwartz J.E., Pickering T.G. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension*, 1999, vol. 34, no. 4, pp. 685–691.
25. Kitajima T., et al. The effects of oral melatonin on the autonomic function in healthy subjects. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2001, vol. 55, no. 3, pp. 299–300.
26. Leyvraz M., et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. *International journal of epidemiology*, 2018, vol. 47, no. 6, pp. 1796–1810.
27. Marc Y., Llorens-Cortes C. The role of the brain rennin-angiotensin system in hypertension: implications for new treatment. *Progress in neurobiology*, 2011, vol. 95, no. 2, pp. 89–103.
28. Masuki S., et al. Reduced α -adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in Cry-deficient mice lacking a biological clock. *The Journal of physiology*, 2005, vol. 566, no. 1, pp. 213–224.
29. Moore R.Y., Speh J.C., Leak R.K. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and tissue research*, 2002, vol. 309, no. 1, pp. 89–98.
30. Ono D., et al. Dissociation of Per1 and Bmal1 circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus in parallel with behavioral outputs. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2017, vol. 114, no. 18, pp. 3699–3708.
31. Pandi-Perumal S.R., et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in neurobiology*, 2008, vol. 85, no. 3, pp. 335–353.
32. Pechanova O., Paulis L., Simko F. Impact of melatonin on central blood pressure regulation. *Activitas nervosa superior rediviva*, 2016, vol. 58, no. 4, pp. 99–104.
33. Portaluppi F., et al. Relative influence of menopausal status, age, and body mass index on blood pressure. *Hypertension*, 1997, vol. 29, no. 4, pp. 976–979.
34. Portaluppi F., Waterhouse J., Minors D. The rhythms of blood pressure in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996, vol. 783, no. 1, pp. 1–9.
35. Potter G.D.M. et al. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocrine reviews*, 2016, vol. 37, no. 6, pp. 584–608.
36. Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides and other pineal transmitters. *Pharmacological reviews*, 2003, vol. 55, no. 2, pp. 325–395.
37. Smolensky M.H., Hermida R.C., Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep medicine reviews*, 2017, vol. 33, pp. 4–16.
38. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*, 2017, vol. 18, no. 3, P. 164.
39. Tunstall R.R., et al. MT2 receptors mediate the inhibitory effects of melatonin on nitric oxide-induced relaxation of porcine isolated coronary arteries. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2011, vol. 336, no. 1, pp. 127–133.
40. Vetter C., Scheer F.A.J.L. Circadian biology: uncoupling human body clocks by food timing. *Current Biology*, 2017, vol. 27, no. 13, pp. 656–658.
41. White W.B. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. New Jersey: Humana Press. Inc., 2001. 308 p.
42. Yamamura H., et al. TMEM16A and TMEM16B channel proteins generate Ca^{2+} -activated Cl^- current and regulate melatonin secretion in rat pineal glands. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, vol. 293, no. 3, pp. 995–1006.
43. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Current vascular pharmacology*. 2004, vol. 2, no. 1, pp. 1–12.
44. Zeman M., et al. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life sciences*, 2005, vol. 76, no. 16, pp. 1795–1803.
45. Zhang J., et al. LIM homeobox transcription factor Isl1 is required for melatonin synthesis in the pig pineal gland. *Journal of pineal research*, 2018. P. 12481.

Контактная информация

Ледяев Михаил Яковлевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: LedyaeV Mikhail@gmail.com