

Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Будневский А. В., Овсянников Е. С., Филина Н. В.

ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Минздрава России. Воронеж, Россия

Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению возможной роли мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, коронарная патология. Описывается участие мелатонина в атерогенезе, влияние его на агрегацию тромбоцитов. Повышение продукции мелатонина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможно, является свидетельством активизации компенсаторных механизмов на стадии функциональных расстройств с последующим истощением резервных возможностей на стадии формирования соматического заболевания. По мере увеличения степени тяжести сердечно-сосудистой пато-

логии снижается не только продукция мелатонина в целом, но и резко нарушается ритмика его продукции.

Ключевые слова: мелатонин, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 97–101
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>

Поступила 07/04-2016

Принята к публикации 20/06-2016

The role of melatonin in pathogenesis of cardiovascular diseases

Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Filina N. V.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

The results presented, of laboratory and clinical studies of melatonin role in pathogenesis of cardiovascular diseases as arterial hypertension, coronary pathology. The influence of melatonin on atherogenesis is described, its impact on platelet aggregation. Increase of melatonin production in cardiovascular patients is probably the result of compensatory mechanisms activation at the stage of functional disorders with further exhaustion of compensatory mechanisms towards somatic disease development. As the severity of cardiovascular

pathology increases, general production of melatonin declines, as well as its rhythmic of production turns disordered.

Key words: melatonin, arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 97–101
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЭМПЗ — электромагнитное поле Земли.

Введение

Мелатонин — гормон шишковидной железы, который регулирует ритм сна-бодрствования, кроме того, обладает рядом дополнительных эффектов [1]. Источником мелатонина у людей является эпифиз. Секретция мелатонина одновременно регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, генерирующим эндогенный циркадианный ритм с периодом 23–25 ч, и корректирующим эндогенные ритмы относительно ритмов внешней среды, имеющих период 24 ч [2]. Изменения продукции мелатонина, строго следующие за изменениями продолжительности дневного и вечернего времени сут., вызывают суточные

и сезонные перестройки в организме человека и животных. Экспериментальные исследования показали, что кроме света на продукцию мелатонина оказывают влияние активность электромагнитных полей и температура окружающей среды. Мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, его синтез происходит почти во всех органах: в сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте, тимусе, иммунных клетках, сердце, половых железах.

Интерес к проблеме влияния колебаний естественного электромагнитного поля Земли (ЭМПЗ) на продукцию мелатонина обусловлена как теоретическими, так и практическими аспектами этой проблемы [3]. В литературе имеются единичные

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 340-52-81

e-mail: ovses@yandex.ru

[Будневский А. В. — д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии, Овсянников Е. С. — к. м. н., доцент кафедры, Филина Н. В. — интерн кафедры].

исследования, в которых рассматривалось влияние колебаний естественных, а не искусственно смоделированных ЭМПЗ на продукцию мелатонина. В эксперименте на крысах, при содержании их в течение 2 лет в условиях искусственного фотопериода, продемонстрировано наличие сезонной ритмики продукции мелатонина, совпадающей с ритмом горизонтальной Н-компоненты ЭМПЗ [4]. В исследованиях, проведенных на людях в условиях Крайнего Севера, обнаружено изменение суточной ритмики продукции мелатонина в периоды геомагнитных возмущений и бурь [5].

Мелатонин и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных медико-социальных проблем. Это обусловлено обширной распространенностью заболевания и тем, что АГ является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт, главным образом определяющих высокую смертность в мире [6]. В норме артериальное давление (АД) ниже во время сна по сравнению с периодом бодрствования. Циркадианные колебания АД могут быть связаны с вероятным регулирующим влиянием мелатонина [7]. Фактор уменьшения выработки мелатонина является одной из немногих причин отсутствия адекватного снижения АД во время сна у пациентов с АГ, несмотря на прием антигипертензивных препаратов. Использование препаратов мелатонина рассматривается как одно из приоритетных направлений коррекции нарушений сна у пациентов с АГ, наряду с адекватной антигипертензивной терапией. Мелатонин может играть роль адаптогена у больных с повышенной метеорологической и геомагнитной зависимостью. Сочетание традиционных лечебных стратегий с приемом мелатонина способствует уменьшению взаимосвязи между погодными факторами, интенсивностью геомагнитной активности и величиной АД, что проявляется усилением антигипертензивного действия традиционной терапии и нормализацией суточного профиля АД [8].

Наличие циркадианной ритмики АД и центрального венозного давления у людей можно объяснить участием мелатонина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В пользу этого свидетельствует также присутствие рецепторов к мелатонину в мышечном слое и эндотелии сосудов [9]. В экспериментах на животных выявлено, что пинеалэктомия (удаление эпифиза) приводит к стойкому повышению АД, уровень которого снижается до нормальных цифр при экзогенном введении мелатонина. У животных после пинеалэктомии также наблюдается повышенная чувствительность рецепторного аппарата сосудов к вазоконстрикторным агентам [10]. В большом числе исследований на животных в условиях повышенного тонуса артериальных сосудов *in vitro* и *in vivo* продемонстриро-

вано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки мелатонина оказывают значимый сосудорасширяющий эффект. В многочисленных экспериментальных исследованиях на крысах с генетически обусловленной спонтанной АГ введение фармакологических и физиологических доз мелатонина снижало величину среднего АД (АД_{ср}), систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), частоту сердечных сокращений, в то время как у здоровых крыс введение мелатонина не оказывало значимого влияния на уровень АД [11, 12].

В исследовании с участием больных эссенциальной АГ интраназальное введение 2 мг мелатонина ежедневно в течение 7 сут. сопровождалось снижением ДАД, в среднем на 30 мм рт.ст. [13]. В то же время прием *per os* 1 мг мелатонина здоровыми добровольцами приводил к незначительному снижению САД и ДАД в пределах нормальных физиологических колебаний АД [14]. С учетом этого влияние мелатонина на сосудистый тонус неоднозначно и, вероятно, зависит от исходного состояния сосудов. В одном из исследований на модели эндотоксического бактериального шока у мышей в условиях искусственно созданной гипотонии введение мелатонина приводило к достоверному повышению резко сниженного АД, что объясняют возможным влиянием мелатонина на продукцию NO-синтазы Th-хелперами и макрофагами. Наблюдалось уменьшение частоты летальных исходов [15].

Механизмы, посредством которых мелатонин оказывает влияние на сосудистый тонус, включают в себя: связывание мелатонина с собственными рецепторами гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов [16], воздействие на пептидергические (ВИП и субстанция Р) окончания периваскулярных нервов [17], воздействие на адренергические рецепторы и вторичные мессенджеры в цепи адренергической стимуляции мышечного сокращения [16], блокирование серотонинергической стимуляции гладкомышечного сокращения, ингибирование секреции серотонина структурами центральной нервной системы и тромбоцитами [18, 19], вазопрессина гипоталамусом и норадреналина надпочечниками [20]. Помимо вышеперечисленных эффектов, в эксперименте на крысах со спонтанной АГ выявили стимулирующее влияние мелатонина на продукцию NO-синтазы клетками эндотелия сосудов с последующим увеличением продукции оксида азота и вазодилатацией. У женщин в постменопаузальный период, получавших гормональную заместительную терапию, ежедневный прием мелатонина в дозе 1 мг сопровождался повышением продукции оксида азота, и приводил к снижению САД в среднем на 8 мм рт.ст., ДАД — на 4 мм рт.ст. [21]. Полученные результаты позволяют рекомендовать добавление мелатонина к гормональной заместительной терапии у этого контингента пациентов для

профилактики возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование, выполненное с участием 47 больных АГ, получавших пролонгированный нифедипин в суточной дозе 30 или 60 мг, показало, что на фоне терапии мелатонином у всех пациентов наблюдалось достоверное повышение среднесуточного САД на 6,5 мм рт.ст., ДАД — на 4,9 мм рт.ст. и увеличение среднесуточной частоты сердечных сокращений на 3,9 уд./мин [22]. Основываясь на экспериментальных исследованиях на крысах, в котором была продемонстрирована способность мелатонина блокировать поступление ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, представляется, что мелатонин мог конкурентно ингибировать Ca^{2+} -каналы клеточных мембран гладкомышечных клеток сосудов, ослабляя эффекты нифедипина [23].

Результаты некоторых экспериментальных исследований, в которых изучались эффекты мелатонина у крыс с генетически обусловленной спонтанной АГ, свидетельствуют о том, что антигипертензивные эффекты мелатонина обусловлены в т.ч. его антиокислительной активностью. У животных, принимавших мелатонин, по сравнению с крысами контрольной группы достоверно снижались содержание в почечной ткани супероксида и малонового диальдегида. При длительном, в течение 6 нед., введении мелатонина в дозе 10 мг на 100 мл питьевой воды крысам со спонтанной АГ продемонстрировано, что антигипертензивный эффект мелатонина обусловлен помимо вышеперечисленных эффектов также его способностью снижать на 40-60% инфильтрацию почечной ткани лимфоцитами, макрофагами и ангиотензин II-позитивными клетками [24].

Несмотря на многочисленность экспериментальных исследований механизмов антигипертензивного эффекта мелатонина при исходно повышенном АД, в литературе имеются единичные экспериментальные работы, посвященные изучению продукции самого мелатонина на моделях животных с генетически обусловленной спонтанной АГ. Эти исследования позволяют выяснить то, что является первопричиной: генетически обусловленное снижение продукции мелатонина, приводящее к формированию АГ, или относительная недостаточность его продукции, возникающая в процессе формирования самого заболевания [25]. О правомочности первого предположения свидетельствуют вышеприведенные экспериментальные данные о стойком повышении АД у животных после пиналэтомии, у которых введение мелатонина приводило к снижению АД. В пользу второго предположения свидетельствует исследование, в котором выявлено, что у молодых крыс (5 нед.) с генетически обусловленной спонтанной АГ в “догипертензивную” стадию уровень мелатонина в крови

в ночное время (12 ч ночи) был достоверно выше, чем у крыс с нормальным АД аналогичного возраста. У взрослых крыс (15 нед.) с сформированной АГ уровень в крови мелатонина в ночное время был достоверно ниже, чем у крыс с нормальным АД того же возраста. Дневные уровни мелатонина в крови крыс разного возраста со спонтанной АГ не отличались от таковых у крыс с нормальным АД. Авторы исследования считают, что механизм низкой продукции мелатонина в ночное время у крыс со спонтанной АГ обусловлен относительной недостаточностью ферментных систем, участвующих в трансформации триптофана в мелатонин. В связи с тем, что, по мнению авторов, мелатонин является одним из главных эндогенных центральных антигипертензивных факторов, повышенная потребность в нем в условиях сформированной АГ приводит к истощению ферментных систем его синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции мелатонина [26].

Мелатонин и атеросклероз

Представляет интерес гипотеза о том, что патология беременности с нарушением внутриутробного питания плода, может приводить к гипоплазии эпифиза с последующим снижением продукции мелатонина и, как следствием этого, ранним развитием атеросклероза с поражением коронарных артерий и артерий мозга [27]. Представляется, что данная гипотеза имеет право на существование только при сочетании данной патологии с другими факторами риска возникновения раннего атеросклероза. С учетом антиокислительных эффектов мелатонина, роль снижения его продукции в патогенетических механизмах атеросклеротического поражения артерий в настоящее время активно обсуждается [28]. Имеются результаты исследования продукции мелатонина у больных с гиперхолестеринемией [29]. Автор указывает на обратную корреляционную зависимость между уровнем в крови холестерина липопротеинов низкой плотности и уровнем продукции мелатонина эпифизом.

На современном этапе не вызывает сомнений, что нарушение продукции мелатонина может играть значимую роль в патогенетических механизмах возникновения коронарной патологии. Об этом свидетельствуют как эффекты самого мелатонина, так и клинические исследования, в которых продемонстрировано снижение его ночной продукции у больных ишемической болезнью сердца [30], а также достоверно более низкая ночная продукция мелатонина у больных со стенокардией покоя по сравнению с больными со стенокардией напряжения [31], отсутствие у больных коронарной патологией возрастной динамики секреции

мелатонина эпифизом, характерной для здоровых, выявленное в большинстве исследований отсутствие эффекта подавления продукции мелатонина при приеме β -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца [32].

В экспериментальных работах на животных продемонстрированы протективные эффекты мелатонина при моделировании ишемического поражения миокарда, мозга, почек, кишечника [28, 32, 33]. Авторы исследований связывают протективные свойства мелатонина с его антиокислительными эффектами, торможением миграции нейтрофилов в очаг поражения, ингибированием секреции активных факторов воспаления иммунокомпетентными клетками, торможением агрегации тромбоцитов, улучшением микроциркуляции в очаге ишемии. Кардиопротективные эффекты мелатонина при ишемическом поражении миокарда обусловлены не только его способностью оказывать влияние на размеры очага поражения, но и уменьшать частоту появления и тяжесть желудочковых аритмий и фибрилляций, а, следовательно, в целом снижать летальность [32]. В исследовании на крысах продемонстрировано, что физиологические дозы мелатонина обладают не меньшим кардиопротективным эффектом, чем фармакологические дозы мелатонина. Авторы считают, что применение мелатонина в низких дозах, близких к физиологическим, у лиц пожилого возраста, когда уровень и амплитуда продукции мелатонина снижены, позволило бы уменьшить частоту внезапной коронарной смерти [34].

Мелатонин и агрегация тромбоцитов

Изучению антиагрегационных свойств мелатонина посвящен целый ряд работ. В исследовании на тромбоцитах человека продемонстрировано ингибирующее влияние мелатонина на их агрегацию. Определено, что чувствительность тромбоцитарных рецепторов к мелатонину на тромбоцитах имеет циркадианную ритмику с минимумом в утренние часы и максимумом в вечерние и ночные. В ночное время пик чувствительности этих рецепторов предшествует секретор-

ному пику самого мелатонина. Показано, что количество мелатонина, необходимое для ингибирования агрегации тромбоцитов *in vitro* в утренние часы в 100 раз выше, чем количество мелатонина, требуемого для получения аналогичного эффекта в вечернее и ночное время [35]. Одним из механизмов, посредством которых мелатонин оказывает ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, является подавление мелатонином выделения серотонина тромбоцитами, оказывающего местное вазоконстрикторное действие. Авторами исследования показано, что эффективность ингибирования мелатонином выделения серотонина тромбоцитами также минимальна в утренние часы. Совокупность выявленного снижения чувствительности тромбоцитарных рецепторов к мелатонину в утренние часы и минимального ингибирующего эффекта мелатонина в отношении выделения серотонина тромбоцитами в это же время сут. позволила авторам исследования предположить наличие взаимосвязи между выявленными феноменами и частым возникновением острых коронарогенных состояний у больных ишемической болезнью сердца в утренние часы [36].

Заключение

Таким образом, приведенные результаты исследований отчетливо демонстрируют изменения продукции мелатонина у больных с сердечно-сосудистой патологией. Однако нельзя однозначно ответить на вопрос, что первично: генетически обусловленные нарушения продукции мелатонина, приводящие к формированию патологии сердечно-сосудистой системы, или то, что в результате повышенной потребности в мелатонине в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии истощаются резервные возможности ферментных систем, участвующих в его синтезе, с последующим снижением его ночной секреции эпифизом. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения, а получение ответов на них возможно послужит одним из перспективных направлений в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Литература

1. Tosches MA. Melatonin Signaling Controls Circadian Swimming Behavior in Marine Zooplankton 2014; 159(1): 46-57.
2. Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK, et al. Melatonin is normal and pathology. Moscow: 2006; 308. Russian (Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. и др. Мелатонин в норме и патологии. М.: 2004; 308).
3. Breus TK, Rapoport SI. Magnetic storms: medicobiological and geophysical aspects. Sovetskiy sport 2011; 192. Russian (Бреус Т. К., Рапопорт С. И. Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты. Советский спорт 2011; 192).
4. Girotti L, Lago M, Ivanovsky O, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. J Pineal Res 2010; 29: 138-42.
5. Weydahl A, Sothmann RB, Cornelissen G, et al. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees. N Biomed Pharmacother 2006; 55(1): 57-62.
6. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Recommendations of the Russian medical society about an arterial hypertension and All-Russian science foundation of cardiologists. Sistemnyye gipertenzii 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
7. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2006; 46(1): 156-61.
8. Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK. Daily rhythms in clinic of internal diseases. Klinicheskaya meditsina 2005; 8: 8-12. Russian (Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. Клиническая медицина 2005; 8: 8-12).
9. Kovalzon VM. Somnology bases: physiology and neurochemistry of the cycle "dream-wakefulness". M.: BINOM. Laboratoriya znaniy. 2011. Russian (Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла "сон-бодрствование". М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2011).

10. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24(11): 1577-601.
11. Huang L, Zhang C, Hou Y, et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(18): 2449-56.
12. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2006; 12(1): 19-24.
13. Birau N, Peterssen U, Meyer C, et al. Hypotensive effect of melatonin in essential hypertension. *IRSC Med Sci* 2006; 9: 906.
14. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women. *J Pineal Res* 2007; 22: 16-9.
15. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, et al. Effect of exogenous melatonin on vascular reactivity and nitric oxide in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2006; 54: 261-6.
16. Girouard H, Chulak C, Lejossec M, et al. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2006; 19(8): 1369-77.
17. Martynov AI, Vane AM, Ostroumova OD, et al. Application of a zopiklon for correction of the increased arterial pressure in a cycle a dream-wakefulness in elderly patients with essential arterial hypertension and an insomnia. *Kardiologiya* 2007; 8: 11-4. Russian (Мартынов А.И., Вейн А.М., Остроумова О.Д. и др. Применение зопиклона для коррекции повышенного артериального давления в цикле сон-бодрствование у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией и инсомнией. *Кардиология* 2007; 8: 11-4).
18. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119(10): 898-902.
19. Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A, et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens* 2006; 12(18): 1614-8.
20. Rechcinski T, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res* 2010; 33(1): 56-61.
21. 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: 577-84.
22. Rapoport SI, Shatalova AM, Malinovsky NK. Production of melatonin in patients with an idiopathic hypertension. *Klinicheskaya meditsina* 2006; 6: 21-4. Russian (Рапопорт С.И., Шаталова А.М., Малиновская Н.К. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью. *Клиническая медицина* 2006; 6: 21-4).
23. Zamotaev YuN. Use of melatonin for correction of sleep disorders in persons with arterial hypertension occupied with shift work on conveyor production. *Klinicheskaya meditsina* 2012; 3: 44-6. Russian (Замотаев Ю.Н. Применение мелатонина для коррекции нарушений сна у лиц с артериальной гипертензией, занятых сменной работой на конвейерном производстве. *Клиническая медицина* 2012; 3: 44-6).
24. Nava M, Quiroz Y, Vaziri N, et al. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 284: 447-54.
25. Zaslavskaya RM, Logvinenko SI, Shcherban EA. Melatonin in complex treatment of patients with stable angina and arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina* 2008; 9: 64-7. Russian (Заславская Р.М., Логвиненко С.И., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией. *Клиническая медицина* 2008; 9: 64-7).
26. Kawashima K, Nagakura A, Wurzburger RJ, et al. Melatonin in serum and the pineal of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A* 2006; 6: 1517-28.
27. Maurizi CP. Short note: The fetal origins hypothesis: linking pineal gland hypoplasia with coronary heart disease and stroke. *Med Hypotheses* 2008; 50: 357-8.
28. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2010; 426: 1-10.
29. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol. Lett* 2006; 23(1): 79-83.
30. Altun A, Yaprak M, Aktöz M, et al. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X. *Neurosci Lett* 2006; 327: 143-5.
31. Girotti L, Lago M, Ivanovsky O, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res* 2010; 29: 138-42.
32. Lee YM, Chen HR, Hsiao G, et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *J Pineal Res* 2002; 33: 72-80.
33. Pei Z, Pang SF, Cheung RT. Pretreatment with melatonin reduces volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model. *J Pineal Res* 2012; 32: 168-72.
34. Sahna E, Olmez E, Acet A. Effects of physiological and pharmacological concentrations of melatonin on ischemia-reperfusion arrhythmias in rats: can the incidence of sudden cardiac death be reduced. *J Pineal Res* 2006; 32: 194-8.
35. Del Zar MM, Martinuzzo M, Falcon C, et al. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin. Evidence for a diurnal variation. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 70: 246-51.
36. Martin FJ, Aienza G, Aldegunde M, et al. Melatonin effect on serotonin uptake and release in rat platelets: diurnal variation in responsiveness. *Life Sci* 2006; 53: 1079-87.