https://doi.org/10.17116/jnevro20171174274-78

Мелатонин — известные и новые области клинического применения

А.В. ЗАХАРОВ[1]*, Е.В. ХИВИНЦЕВА[1], В.Ф. ПЯТИН[1], М.С. СЕРГЕЕВА[1], О.И. АНТИПОВ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет телекоммуникаций и информатики», Самара, Россия

Освещены механизмы действия и основные клинические эффекты мелатонина. Сделан акцент на хронобиологическом эффекте мелатонина, его адаптогенных и антиканцерогенных свойствах. Наиболее частыми проявлениями дефицита эпифизарного мелатонина являются различные функциональные психопатологические расстройства в виде инсомнии, тревоги или депрессии. Даны рекомендации по эффективному применению мелатонина при его дефиците.

Ключевые слова: *мелаксен, мелатонин, хронобиология, онкология.*

Melatonin — known problems and perspectives of clinical usage

A.V. ZAKHAROV, E.V. KHIVINTSEVA, V.F. PYTIN, M.S. SERGEEVA, O.I. ANTIPOV

Samara State Medical University, Samara, Russia; Povolzhsky State University of Telecommunications and Informatics, Samara, Russia

The article discusses well-known and ongoing studies of mechanisms of action of melatonin. The main clinical effects of melatonin are discussed. The emphasis on the chronobiological effect of melatonin, its adaptogenic and anti-carcinogenic properties has been done in the article. The most frequent manifestations of epiphyseal melatonin deficiency are various functional disorders in the form of insomnia, anxiety or depressive disorders. Recommendations on the effective use of melatonin in its deficiency due to pathology are given.

Keywords: *melaxen, melatonin, chronobiology, oncology.*

Открытие в 50-х годах XX века мелатонина группой исследователей, возглавляемых Лернером Аароном, послужило основанием для возникновения отдельного направления медицины и биологии. Несмотря на достаточное время, прошедшее с момента открытия мелатонина, изучение механизмов его воздействия на организм активно продолжается.

Первоначально мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) был обнаружен в шишковидной железе, но в последующем его синтез был обнаружен и в других органах и тканях [1—3].

Шишковидная железа по мере эволюционного развития биологических видов смещалась в дорсальном направлении, теряя фотосенситивную функцию. Взаимодействие ее с фоторецепторами глаза у человека осуществляется с помощью сложной полисинаптической связи, основными элементами которой являются супрахиазмальные ядра (СХЯ) гипоталамуса, выступающие в роли водителей ритма. Концентрация мелатонина, вырабатываемого в шишковидной железе, изменяется в циркадианном ритме. Максимум концентрации мелатонина наблюдается в ночное, минимум — в дневное время. Концентрация экстрапинеального мелатонина колеблется в значительно меньшем диапазоне. Но, несмотря на это, важность экстрапинеальных источников мелатонина не становится менее значимой по причине большого содержания в них мелатонина. Например, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) концентрация мелатонина в сотни раз превышает таковую в шишковидной железе [1, 3].

В последующем были обнаружены дополнительные экстрапинеальные источники мелатонина, например в других отделах центральной нервной системы [1, 3] или некоторых типах лейкоцитов [4, 5]. Функциональное значение этих источников выработки мелатонина на сегодняшний день изучено недостаточно.

Известно, что выработка экстрапинеального мелатонина нелинейна и зависит от ряда внешних условиях. Примером этому может служить постпрандиальная выработка в ЖКТ, при которой выделяет-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: zakharov1977@mail.ru

ся достаточно большое количество мелатонина, но лишь в течение короткого времени, не приводя к появлению хронобиологического эффекта [6].

Для лейкоцитарного мелатонина характерно паракринное и аутокринное действие в отношении окружающих клеток [7]. Снижение активности свободных радикалов наблюдается уже при малых концентрациях этого гормона [8]. В достаточно высоких концентрациях у мелатонина отмечается антиоксидантный эффект, который опосредуется регуляцией ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах в митохондриях, а также в супрессии пероксидантных реакций [9].

Мелатонину присущи и другие эффекты, а именно: регуляция циркадианных, сезонных ритмов; регуляция психоэмоциональной и когнитивной сферы; антиоксидантное, нейропротективное, геропротективное воздействие; иммуномодулирующее, вегетостабилизирующее, онко- и стрессопротективное действие [10, 11].

Множественность свойств мелатонина объясняется большим количеством мишеней, на которые данный гормон оказывает действие. Наиболее изученным механизмом реализации действия мелатонина остается его влияние на СХЯ гипоталамуса. Через СХЯ реализуется хронобиологическое действие мелатонина, и, конечно же, его снотворные эффекты.

Биологическое действие мелатонина осуществляется опосредованно благодаря двум мембранным рецепторам: MT_1 и MT_2. У человека концентрация рецепторов MT_2 в СХЯ минимальна. Вне СХЯ обнаруживается большее количество этих рецепторов, они локализуются в двенадцатиперстной, ободочной, слепой кишке и аппендиксе, эпителии желчного пузыря, околоушной и поджелудочной железах, β-клетках эндокринной системы, коронарных и церебральных артериях, периферической сосудистой сети, жировой ткани. Помимо мембранных рецепторов к мелатонину имеются и ядерные рецепторы: RORα и RORβ. Распространенность RORα наиболее высока в Т- и В-лимфоцитах, нейтрофилах и моноцитах. RORβ обнаруживаются в основном в головном мозге, шишковидной железе, сетчатке и селезенке.

Изменение выработки мелатонина в первую очередь наблюдается при старении. При этом ночная концентрация мелатонина может значительно не изменяться, а вот дневная концентрация с возрастом имеет четкую тенденцию к снижению. Известно, что концентрация мелатонина динамически изменяется в течение суток. Имеется 2 эпизода повышения концентрации, первый из которых приходится на послеобеденное время, второй — на ночное.

Пожалуй, наиболее известными на сегодняшний день являются хронобиологические свойства мелатонина. Понимание динамичности физиологических и патологических процессов, происходящих в организме, послужило основанием для формирования отдельного раздела медицины — хрономедицины. Хрономедицина как наука находится на стыке нескольких дисциплин и приобретает в настоящее время значимый вес в понимании патогенеза многих хронических заболеваний.

Мелатонин в онкологии

Значительный интерес исследователей занимает вопрос онкостатического и антипролиферативного свойств мелатонина [6]. В этой области проведено большое количество исследований и метаанализов опубликованных работ.

До открытия мелатонина и выделения его как отдельной молекулы несколько исследований, проведенных в 20—40-е годы XX века, показали, что удаление шишковидной железы увеличивает возможность роста различных опухолей [12, 13]. Кроме того, в 1957 г. комплексная клинико-эпидемиологическая работа подтвердила связь между образованием кальцификатов шишковидной железы и заболеваемостью раком молочной железы [14].

K. Starr в своей клинической работе, проведенной в период 1967—1969 гг., одновременно использовал мелатонин внутривенно в высоких дозах в сочетании с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) у пациентов с саркомами мягких тканей, на основании чего предположил, что не только АКТГ, но и мелатонин обладает ингибирующим действием на секрецию гормона роста [15].

Последующие исследования подтвердили, что мелатонин оказывает регулирующее воздействие на секрецию гормона роста [16]. Было высказано предположение, что мелатонин оказывает модулирующее действие также на секрецию эстрадиола, люпропина, пролактина и др.

В 1973 г. J. Berns сообщил о первом исследовании антиэстрогенных эффектов внутривенного введения мелатонина у женщин, страдающих раком молочной железы [17]. Другие ученые, независимо друг от друга, в 60—70-х годах использовали мелатонин в клинической онкологии, добиваясь впечатляющих результатов [18, 19], которые послужили основанием для применения мелатонина в онкологии.

Сегодня, с точки зрения клинического применения мелатонина, полученные данные не являются окончательными из-за отсутствия крупномасштабных рандомизированных исследований. Еще одним аспектом, до сих пор бурно обсуждаемым в онкологии, является иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие мелатонина, которое может оказывать косвенное благоприятное влияние на организм путем модуляции нескольких цитокинов и аутокоидов [20].

Противораковые свойства мелатонина, очевидно, реализуются с помощью нескольких механизмов: мо-

дуляции клеточного цикла и индукции апоптоза [21], сокращения миграции и инвазивности [22], торможения развития кровеносных сосудов опухоли [23].

Мелатонин показал положительные результаты во многих клинических испытаниях у больных раком. Метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований у пациентов с прогрессирующим раком показал, что мелатонин снижал риск смерти на 34% за 1 год наблюдения [24]. Другой метаанализ исследований, посвященных использованию мелатонина в качестве вспомогательной терапии, выявил улучшение в 2,35 раза (95%ДИ 1,36—4,71) по сравнению с химиотерапией без приема мелатонина, со значительным снижением нежелательных явлений [25]. Кроме того, использование мелатонина параллельно с химиотерапией или лучевой терапией солидной опухоли привело к увеличению годичной выживаемости (относительный риск — RR=1,90; 95% ДИ 1,28—2,83, p=0,001) и значительному снижению связанных с проводимой терапией побочных явлений [26]. О каких-либо тяжелых побочных эффектах применения мелатонина не сообщалось.

В то же время рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легких показало, что использование мелатонина в сочетании с химиотерапией не повлияло на снижение выраженности и количества нежелательных явлений или выживаемость пациентов [27]. Быстрая прогрессия онкологического заболевания отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов — нарушаются циркадные ритмы, качество сна. Как оказалось, мелатонин воздействовал в первую очередь на качество жизни пациентов, демонстрируя эффективность по данным опросника качества жизни SF-36. Более выраженный результат (95% ДИ 0,01—5,38; p=0,049) был отмечен в пунктах, оценивающих социальное благополучие как аспект, определяющий качество жизни таких пациентов [22].

Настоящее исследование отличается от предыдущих тем, что прежде не были использованы контрольные группы плацебо или ослепление и, стало быть, существовал потенциальный риск искажения полученных результатов. Кроме того, большинство экспертиз было проведено одной и той же группой исследователей, в связи с чем существует необходимость проведения дальнейших независимых испытаний для оценки эффективности мелатонина при онкопатологии.

Результаты отдельных исследований подтверждают защитный эффект мелатонина при лучевой терапии [28]. Возникновение острого лучевого дерматита было значительно ниже (59% против 90%; p=0,038) в группе у пациентов, получавших мелатонин. Кроме того, у женщин старше 50 лет, принимавших мелатонин во время лучевой терапии, значительно реже возникал дерматит по сравнению с группой молодых пациентов, получавших ту же терапию (56% против 100%, p=0,021).

Во многих независимых исследованиях обсуждаются вопросы, связанные с дозой назначения мелатонина. Для физиологических доз (0,1—0,5 мг) показано антипролиферативное и онкостатическое воздействие этого гормона на отдельные типы опухолей. В высоких дозах (до 10 мг) наблюдалось цитотоксическое действие мелатонина на неопластические клетки [29].

Другим не менее важным аспектом влияния на физиологические и патологические процессы в организме является хронотропный эффект мелатонина, который активно реализуется в практической медицине в виде препаратов мелатонина или агонистов мелатониновых рецепторов.

Дополнительно к хронотропному, мелатонин оказывает антистрессовое влияние, что усиливает терапевтический эффект в отношении инсомний или нарушений циркадных ритмов, поскольку универсальными реакциями на стрессовое воздействие со стороны центральной нервной системы являются ухудшение сна, повышение эмоциональной лабильности в виде невротизации и биполярных депрессивных состояний, когнитивное снижение [30]. Изменения, происходящие при этом в организме, фиксируются на разных уровнях: молекулярном, клеточном и системном.

Антистрессовое воздействие мелатонина является неспецифическим, носит вспомогательный характер. Доказательством антистрессовых эффектов эпифизарного мелатонина служат изменения активности пинеальных клеток во время стресса, возрастание стрессового ответа при удалении шишковидной железы, а также возможность экзогенного мелатонина уменьшать дезадаптационные сдвиги на клеточном и организменном уровнях.

Другие эффекты мелатонина

Применение мелатонина при инсомнических расстройствах — одна из обсуждаемых тем в хрономедицине. Термин «гормон сна» закреплен за мелатонином по причине его эффективности при этом типе расстройств. Наибольшую эффективность мелатонин показывает при расстройствах сна у больных пожилого возраста, а также при инсомнии вторичного генеза. Прием мелатонина в вечернее время значительно облегчает засыпание. Полисомнографические показатели демонстрируют нормализацию латентности быстрого сна, увеличение относительного времени медленноволнового сна и повышение эффективности сна. Также гипнотический эффект достигается за счет гормональной стабилизации деятельности лимбической системы, участвующей в адаптивном поведении [31, 32].

Отмечена роль мелатонина в углеводном обмене, что формирует его антидиабетический эффект. Также

антидиабетический эффект реализуется за счет изменения фаз суточной секреции, вызванных модуляцией часовых генов клеток поджелудочной железы [33, 34].

Воздействие мелатонина на сердечно-сосудистую систему подтверждено выраженными антигипертензивными эффектами в экспериментах на животных. Антигипертензивное действие обеспечивается как центральным, так и периферическим действием мелатонина. Подобные эксперименты послужили основанием для формирования рекомендаций по назначению мелатонина в комплексной терапии гипертонической болезни. Прием мелатонина позволяет нормализовать ритмику работы сердечно-сосудистой системы за счет улучшения реологических свойств крови, а также функции эндотелия. Отмечены вазодилататорные свойства мелатонина за счет активации мембранных мелатониновых рецепторов эндотелия [35].

В качестве синтетического аналога мелатонина, применяемого при терапии инсомнических расстройств, широко и успешно используется препарат мелаксен («Юнифарм Инк», США). Исследования, проводимые у пациентов с коморбидной инсомнией на фоне хронической церебральной сосудистой патологии, показали эффективность в отношении субъективных характеристик сна, а также достоверное уменьшение ночных пробуждений, сокращение длительности засыпания, удлинение ночного сна, повышение качества утреннего самочувствия [36].

В других исследованиях инсомния выступала в качестве коморбидного заболевания при болезни Паркинсона. При назначении мелаксена также получены значимые эффекты в отношении субъективных характеристик сна. При этом отмечено положительное воздействие и на клинические проявления болезни Паркинсона. Наблюдалось уменьшение ночной акатизии, сокращение пробуждений, которые пациенты связывали с позывами на мочеиспускание [37].

Заключение

Снижение секреции мелатонина достаточно часто наблюдается при старении и заболеваниях различной этиологии. Наиболее частыми проявлениями эпифизарного дефицита этого гормона являются различные функциональные психопатологические расстройства в виде инсомнии, тревоги или депрессии. Недостаточная гигиена сна, а именно избыточное ночное освещение или ночная работа являются наиболее частыми причинами подавления выработки пинеального мелатонина, оказывающего хронобиологическое влияние на организм. Снижение выработки мелатонина в ряде случаев может быть вызвано нейродегенерацией, сопровождающейся изменением работы СХЯ, нарушением работы циркадного осциллятора. При этом периферические осцилляторы, находящиеся под контролем экстрапинеального мелатонина, могут быть интактны.

Успешная терапия заболеваний, связанных с недостаточной выработкой мелатонина, во многом зависит от клинических особенностей этих расстройств. В первую очередь к данным расстройствам относятся трудности засыпания и нарушения сна, возникающие при смене часовых поясов или внешних факторов, таких как температура, освещенность, магнитное поле и др.

Второй необходимый фактор, позволяющий достигать хороших терапевтических эффектов от применения экзогенного мелатонина, это отсутствие структурных повреждений гипоталамической области, области локализации СХЯ.

Следует отметить, что эффекты мелатонина основываются на модулирующем неспецифическом действии на эндокринную и иммунную системы организма. Одним из проявлений возрастной инволюции эпифиза является неблагоприятное течение многих психических и соматических заболеваний по мере старения. Терапия экзогенным синтетическим мелатонином, например препаратом мелаксен, позволяет достичь положительных результатов в комплексной терапии многих хронических заболеваний.

Публикация поддержана фирмой «Юнифарм Инк» (США).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali P, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin—nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal*. 2006;273(13):2813-2838. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x
2. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more—occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(13):2001-2018. https://doi.org/10.1007/s00018-008-8001-x
3. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin — apleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology*. 2011;93(3):350-384. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.12.004
4. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Maurino S, Reiter RJ, Guerrero JM. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *The FASEB Journal*. 2004;18(3):537-539. https://doi.org/10.1096/fj.03-0694fje
5. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone P J, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005;27(2):189-200. https://doi.org/10.1385/endo:27:2:189
6. Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia*. 1993;49(8):665-670. https://doi.org/10.1007/bf01923948

7. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, Reiter RJ. Melatonin — a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *Journal of Pineal Research*. 2003;34(1):75-78. https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x
8. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica*. 2003;50(4):1129-1146.
9. L´opez A, Garc´ıa JA, Escames G, Venegas C, Ortiz F, López LC, Acuna-Castroviejo D. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production. *Journal of Pineal Research*. 2009;46(2):188-198. https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2008.00647.x
10. Marks IE. *Cure and care of neurosis*. NY.: J.V. Scott Med. Found. 2001;429.
11. Campos CI, Nogueira CH, Fernandes L. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: A review. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2:228-246.
12. Katagiri E. Studies on the pineal gland; tumor proliferation and the pineal gland. *Osaka Igakkai Zasshi*. 1944;43:315-320.
13. Nakatani M, Ohara Y, Katagiri E, Nakano K. Studien uber die zirbellosen weiblichen weissen ratten. Nippon Byori Gakkai Kaishi. 1940;30:232-236.
14. Drexler J, Meaney TF, McCormack LJ. The calcified pineal body and carcinoma. *Clevel Clin Q*. 1957;24:242-247. https://doi.org/10.3949/ccjm.24.4.242
15. Starr KW. Hormonal imbalance and the sarcomata. *Aust NZJ Surg*. 1969;39:142-150. https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1969.tb05577
16. Smythe GA, Lazarus L. Growth hormone regulation by melatonin and serotonin. *Nature*. 1973;244:230-231. https://doi.org/10.1038/244230a0
17. Burns JK. Administration of melatonin to non-human primates and to women with breast carcinoma. *J Physiol*. 1973;229:38-39.
18. Tapp E, Blumfield M. The weight of the pineal gland in malignancy. *Br J Cancer*. 1970;24:67-70. https://doi.org/10.1038/bjc.1970.9
19. Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. Perspectives in pineal functions. *Prog Brain Res*. 1979;52:475-478. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62954-4
20. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, Bhatnagar KP, Cardinali DP. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011;5:109-123. https://doi.org/10.2174/187221411799015408
21. Sanchez-Hidalgo M, Lee M, de la Lastra CA, Guerrero JM, Packham G. Melatonin inhibits cell proliferation and induces caspase activation and apoptosis in human malignant lymphoid cell lines. *J Pineal Res*. 2012;53:366-373. https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2012.01006.x
22. Zhou Q, Gui S, Wang Y. Melatonin Inhibits the migration of human lung adenocarcinoma A549 cell lines involving JNK/MAPK pathway. *PLoS One*. 2014;9:101-132. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101132
23. Park SY, Jang WJ, Yi EY, Jang JY, Jung Y, Jeong JW, Kim YJ. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1alpha stabilization under hypoxia. *J Pineal Res*. 2010;48:178-184. https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2009.00742.x
24. Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res*. 2005;39:360-366. https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2005.00258.x
25. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, Mills E. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr. Cancer Ther*. 2011;(21):21. https://doi.org/10.1177/1534735411425484
26. Wang YM, Jin BZ, Ai F, Duan CH, Lu YZ, Dong TF, Fu Q. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;(69):1213-1220. https://doi.org/10.1007/s00280-012-1828-8
27. Sookprasert A, Johns NP, Phunmanee A, Pongthai P, Cheawchanwattana A, Johns J, Konsil J, Plaimee P, Porasuphatana S, Jitpimolmard S. Melatonin in Patients with Cancer Receiving Chemotherapy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7327-7337.
28. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3-4):188-192.
29. Rodriguez C, Martín V, Herrera F, García-Santos G, Rodriguez-Blanco J, Casado-Zapico S, Sánchez-Sánchez AM, Suárez S, Puente-Moncada N, Anítua MJ, Antolín I. Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14:6597-6613. https://doi.org/10.3390/ijms14046597
30. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген. *Успехи физиологических наук*. 2012;43(3):82-100. [Arushanyan EB, Beyer EV. Hormone of the epiphysis medulla gland melatonin is a universal natural adaptogen. *Successes of physiological sciences*. 2012;43(3):82-100. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09054
31. Полуэктов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Голенков А.В., Гольбин А.Ц., Завалко И.М., Ковальзон В.М., Колесникова Л.И., Корабельникова Е.А., Левин О.С., Литвин А.Ю., Ляшенко Е.А., Мадаева И.М., Михайлов В.А., Мустафаев Д.М., Оганесян Г.А., Пальман А.Д., Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Протопопова Н.В., Путилов А.А., Пчелина П.В., Романова И.В., Сафонова Н.Ю., Сахьянова Н.Л., Свистушкин В.М., Семенова Н.В., Струева Н.В., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А., Фишкин Д.В., Чазова И.Е., Шолохов Л.Ф. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Poluektov MG, Aristakesyan EA, Buzunov RV, Vataev SI, Golenkov AV, Golbin AC, Zavalko IM, Kovalzon VM, Kolesnikova LI, Korabelnikova EA, Levin OS, Litvin AYu, Lyashenko EA, Madaeva IM, Mikhailov VA, Mustafayev DM, Oganesyan GA, Palman AD, Pigarev IN, Pigareva ML, Protopopova NV, Putilov AA, Pchelina PV, Romanova IV, Safonova NYu, Sakhyanova NL, Svistushkin VM, Semenova NV, Strueva NV, Strygin KN, Tarasov BA, Fishkin DV, Chazova IE, Sholokhov LF. Somnology and sleep medicine. National memory management. M.: Medforum»; 2016. (In Russ.)].
32. Арушанян Э.Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина. *Клиническая медицина*. 2013;91(2):4-8. [Arushanyan EB. Universal therapeutic possibilities of melatonin. *Clinical medicine*. 2013;91(2):4-8. (In Russ.)].
33. Арушанян Э.Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(3):35-40. [Arushanyan EB. Melatonin and diabetes mellitus (review of current experimental data). *Problems of endocrinology*. 2012;58(3):35-40. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/probl201258335-40
34. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В., Прудникова М.А., Ищенко И.Ю. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения. *Сахарный диабет*. 2013;59:11-16. [Konenkov VI, Klimontov VV, Michurina SV, Prudnikova MA, Ishchenko IYu. Melatonin in diabetes mellitus: from pathophysiology to treatment perspectives. *Diabetes*. 2013;59:11-16. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2072-0351-3751
35. Даниленко К.В. Мелатонин, липидный профиль крови и атеросклероз: обзор клинических исследований. *Атеросклероз*. 2012:8(1):36-42. [Danilenko KV. Melatonin, lipid profile of blood and atherosclerosis: review of clinical studies. *Atherosclerosis*. 2012:8(1):36-42. (In Russ.)].
36. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., Скоромец А.А., Бельская Г.Н., Густов А.В., Доронин Б.М., Повереннова И.Е., Спирин Н.Н., Якупов Э.З. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):26-31. [Poluektov MG, Levin YaI, Boyko AN, Skoromets AA, Belskaya GN, Gustov AV, Doronin BM, Poverennova IE, Spirin NN, Yakupov EZ. Results of the Russian multicentre study of the efficacy and safety of melaxen (melatonin) for the treatment of sleep disorders in patients with chronic cerebral vascular insufficiency. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2012;112(9):26-31. (In Russ.)].
37. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.В. Роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. *Consilium Medicum. Неврология/Ревматология*. 2012;2:84-90. [Fedorova NV, Nikitina AV, Gubanova EV. Rol' melatonina v terapii pervichnykh narushenii sna u patsientov s bolezn'yu Parkinsona. *Consilium Medicum. Nevrologiya/Revmatologiya*. 2012;2:84-90.]