

Суточный ритм секреции и метаболические эффекты мелатонина

Бурчаков Д.И.*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Сон – это важнейший физиологический процесс, который необходим для нормального функционирования органов и систем. По современным представлениям, во время сна центральная нервная система переключается на обработку информации, поступающей из внутренних органов. Следовательно, любое нарушение сна будет негативно сказываться на состоянии здоровья человека. В условиях индустриального и пост-индустриального общества высокий уровень стресса тесно связан с нарушениями сна. Световая зашумленность пространства, в том числе выделенного для сна, дезорганизует суточный ритм мелатонина – гормона, который кроме своих регуляторных функций, действует как антиоксидант и адаптоген. С точки зрения психологии этот же социально-экономический контекст с высоким уровнем стресса постепенно истощает ресурсы адаптации организма. Для того чтобы нормализовать функцию сна полезны не только меры гигиены, но и современные медикаменты. В арсенале практикующего врача есть лекарственные средства на основе мелатонина, которые позволяют восстановить цикл «сон-бодрствование», повысить объем резервов адаптации, а также в ряде случаев усилить схемы лечения сложившихся соматических патологий. С клинической и хронобиологической точки зрения мелатонин целесообразно использовать при широком спектре заболеваний.

Ключевые слова: сон, мелатонин, нарушения сна

Circadian rhythm and metabolic effects of melatonin

Burchakov D.I.*

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulianova st., 11; Moscow, Russia, 117036

Sleep is a highly important process, required for normal organ and system function. Researchers assume, that during sleep brain shifts to internal body signals. Therefore, any sleep disturbance will disrupt health. Industrial and post-industrial society links high stress level and sleep problems. Excess light stimulation in living space, including bedroom, disorganize circadian rhythm of melatonin. Besides regulation this hormone has antioxidant and adaptogen functions. From psychological standpoint the same high-stress social context depletes the adaptation resources. To normalize sleep function we can utilize both sleep hygiene measures and modern pharmacotherapy. There are melatonin-based drugs, which help to restore sleep-wake cycle, augment adaptive capability and in some cases empower the existing treatment for specific somatic maladies. From a clinical and chronobiological standpoint melatonin is useful in broad spectrum of disorders.

Keywords: sleep, melatonin, sleep disorders

*Автор для переписки/Correspondence author – dr.burchakov@yandex.ru

DOI: 10.14341/ОМЕТ2015146-5146-51

«Информация – это различия», гласит один из постулатов теории систем. Для человеческого организма, который существует в сложной и не всегда безопасной среде, необычайно важно отслеживать ее основные параметры, например влажность или освещенность. Жизнь на Земле зародилась и существует в солнечных лучах, однако каким образом тело человека и особенно внутренние органы получают эту информацию? И что происходит, если она не соответствует действительности, например, когда поздним вечером человек освещен лучами лампочек и мерцанием телевизора?

Для поведения млекопитающих характерно чередование фаз активности и покоя. При этом можно рас-

сматривать сон как форму поведения с присущими ей задачами. Какими? Зачем человек спит? Этими вопросами задавались еще во времена Аристотеля, и с тех самых пор самый частый ответ на этот вопрос: «Для отдыха». Он кажется само собой разумеющимся, однако за ним поднимаются еще несколько вопросов. Что такое отдых? Зачем человеку такой долгий отдых, да еще и с выключением органов чувств? Ведь сон – это состояние повышенной уязвимости, и, следовательно, он мог закрепиться эволюционно, только если выгоды превышают риски [1].

У нейрофизиологов нет окончательного ответа на вопрос о функции сна. С клинической точки зрения большой интерес представляет теория от-

еественного ученого Ивана Николаевича Пигарева, согласно которой, во сне центральная нервная система переключается с анализа экстероцептивной информации на анализ сигналов, поступающих от интерорецепторов, распределенных во всех системах живого организма. Такая смена также подразумевает смену направления эфферентных кортикальных информационных потоков. Во время сна эти потоки направлены на структуры, обеспечивающие эффективную работу всех висцеральных систем [2].

Известно, что депривация сна приводит к нарушениям в висцеральной сфере, а полное прекращение сна ведет к гибели экспериментальных животных. На сегодняшний день нельзя с окончательной уверенностью сказать, зачем человек спит, но можно смело утверждать, что любые нарушения в цикле «сон-бодрствование» влекут за собой нарушения метаболических и обменных процессов. Многочисленные данные о связи депривации сна с нарушением толерантности к глюкозе являются лишь одной из множества иллюстраций этого тезиса [3].

Социальный контекст нарушений сна

Особенности поведения, которые лежат в основе хронических заболеваний, как правило, незаметны с первого взгляда. В отличие от полярного медведя, который быстро набирает вес перед тем, как впасть в спячку, люди прибавляют в весе и разрушают свой сон постепенно. На этапе, когда избыточный вес и нарушения сна становятся заметны, мы чаще всего имеем дело с клинической ситуацией ожирения и инсомнии или синдрома апноэ во сне. Эти синдромы нередко развиваются одновременно.

Точно так же на уровне общества реакция на проблемы лишнего веса началась лишь тогда, когда ожирение стало эпидемией и породило термины «globesity» и «diabetesity». Реакция на эпидемию нарушений сна развивается только сейчас и, к сожалению, запаздывает. Только в 2013–2014 гг. крупные издания вне медицинского сообщества стали обращать внимание на сложившиеся проблемы. Статья «Cheating ourselves to sleep» в газете New York Times привлекла внимание к проблеме дефицита сна у водителей. Оказалось, что они опасны за рулем не менее, чем пьяные.

Еще в 2006 г. исследователи Национального фонда сна показали, что каждый пятый подросток не получает достаточно сна во время учебы в школе, а его дефицит повышает риск гипертонии, ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2). К сожалению, за прошедшие годы ситуация не улучшилась. По данным аналогичного исследования в 2014 г. крупнейший фактор нарушений сна – мобильные устройства. Известно, что родители, хотя бы они того или нет, воспитывают детей своим примером. Каждый четвертый родитель в Америке утверждает, что читал или отправлял текстовые сообщения из постели. При этом 65% детей, родители которых имеют электронные устройства в спальне, также имеют в своей комнате компьютер, ноутбук, планшет или телефон. Неудивительно, что лишь в 27% таких семей сон ребенка оказывается удовлетворительным [4].

Негативный эффект электронных устройств складывается из двух механизмов: биологического и психологического. На уровне нервной системы яркий свет дисплея стимулирует сетчатку и, отправляя сигнал по ретиногипоталамическому тракту, подавляет секрецию эндогенного мелатонина. Это, в свою очередь, ведет к дезорганизации цикла «сон-бодрствование» на уровне его гормональной регуляции.

Психологический же эффект нетрудно отследить, оценив содержание той информации, которую пользователи мобильной электроники пролистывают перед сном. Чаще всего это либо новости, либо развлекательные материалы, порой содержащие скрытую рекламу. Вся эта информация не только стимулирует центральную нервную систему, но и непосредственно влияет на систему убеждений, за счет того, что в вечернее время внимание и критика человека ослаблены. Дети оказываются особенно восприимчивы к такому воздействию, и нередко случайно прочитанные перед сном материалы могут лечь в основу трудноосознаваемого детского страха или навязчивого желания обладать тем или иным продуктом.

Продолжительность сна связана не только с риском заболеваемости у подростков, но и вообще с рисками для здоровья. Люди, спящие слишком мало или слишком много, имеют повышенный риск смерти от любых заболеваний. Как мы увидим впоследствии, такой или менее трагический исход в виде развития хронического соматического заболевания является следствием постепенно прогрессирующего истощения ресурсов организма.

Стресс и адаптация

С точки зрения практической психологии любые изменения в жизни человека являются источником стресса. Следуя Гансу Селье, мы можем понимать стресс как универсальную реакцию на необходимость адаптации к новым условиям. Такая точка зрения позволяет вырваться из обывательского представления о стрессе как негативной части нашей жизни. В практической работе врачу необходим инструмент, с помощью которого можно оценить уровень стресса у конкретного человека и дать примерный прогноз о влиянии ситуации на здоровье. Такой инструмент разработан в 1967 г. Томасом Холмсом и Ричардом Раэ. Психологи изучили более 5000 историй болезни и построили предиктивную модель. Согласно этой модели, существует 43 вида жизненных событий, как позитивных, так и негативных, которые могут индуцировать стресс. Каждое из них имеет свой вес, и если сумма баллов по шкале Холмса-Раэ больше 150, то у пациента существенно повышен риск соматического заболевания. Если же уровень стресса превышает 300, то риск достигает 80% процентов. Чтобы заполнить анкету, нужно не более 5–7 минут. При сборе данных учитываются события, произошедшие за последний год (табл. 1).

В России эта шкала применяется психологами и врачами, работающими в парадигме психосоматической медицины. Перевод и адаптация шкалы были выполнены несколькими рабочими группами, в том числе сотрудниками Института интегративной семейной терапии М.А. Бебчук и А.Е. Рихмаер [5].

Таблица 1

Событие	Острота стресса в баллах
Смерть собственного ребенка	100
Смерть супруга/супруги	100
Развод	73
Расставание супругов без развода	65
Тюремное заключение	63
Смерть близкого родственника	63
Несчастный случай, болезнь	53
Женитьба/замужество	50
Увольнение с работы	47
Воссоединение супругов	45
Выход на пенсию	45
Ухудшение здоровья кого-то из близких	44
Беременность	40
Сексуальные трудности	39
Пополнение семьи	39
Поступление на работу	39
Изменение материального положения	38
Смерть близкого друга/подруги	37
Переход на другую работу	36
Семейные ссоры чаще/реже	35
Получение ипотечного кредита или кредита на развитие бизнеса	31
Погашение ипотеки	30
Изменение уровня ответственности на работе	29
Сын или дочь покидает семью	29
Ссора с родней мужа/жены	29
Муж/жена идет работать/оставляет работу	26
Окончание или поступление в учебное заведение	26
Изменение условий жизни	25
Изменение старых привычек	24
Неприятности с руководством на службе	23
Изменение продолжительности или условий работы	20
Перемена места жительства	20
Перемена школы ребенком	20
Изменение привычного режима отдыха и развлечений	19
Изменение уровня общественной активности	18
Получение кредита на хозяйственные нужды	17
Изменение привычек, связанных со сном	16
Семейные праздники отмечаются чаще/реже	15
Изменение режима питания	15
Каникулы/отпуск	13
Отмечание больших праздников	12
Мелкие нарушения закона	11

С практической точки зрения использовать шкалу Холмса-Раэ полезно по двум причинам. Во-первых, выдав анкету непосредственно на приеме, например во время заполнения медицинской документации, врач может быстро получить представление о реальном уровне стресса в жизни пациента. Это важно для прогноза приверженности к терапии и планирования различных манипуляций, так как известно, что при высоком уровне стресса выше и риск различных трудностей и осложнений. Во-вторых, пациент нередко оказывается удивлен количеством стрессогенных событий в собственной жизни. Порой само заполнение анкеты оказывается полезным, помогая больному более целостно оценить происходящее с ним. Также такой взгляд снимает когнитивные искажения, присущие вы-

теснению и подавлению — двум дисфункциональным видам психологической реакции на стресс. Все это способствует более адекватной и адаптивной реакции, как со стороны пациента, так и со стороны врача.

Ресурсные и нересурсные состояния

Острые стрессоры, перечисленные в шкале Холмса-Раэ, истощают резервы адаптации человека. Для того чтобы оставаться готовым к жизненным испытаниям, эти ресурсы необходимо восстанавливать. С практической точки зрения можно выделить пять областей жизни, в которых опыт человека может быть более или менее ресурсным:

- 1) семейная жизнь;
- 2) профессиональная деятельность;
- 3) продукты питания и процесс приема пищи;
- 4) сон и связанные с ним ощущения;
- 5) физическая нагрузка.

В целом можно говорить о том, что баланс между ресурсными и нересурсными состояниями отражает образ жизни человека. Такие факторы, как сидячий образ жизни, депривация сна и переизбыток как правило имеют под собой психологическую подоплеку. В то же время их последствия с точки зрения метаболических нарушений относятся уже к сфере соматической медицины. Именно поэтому коррекция образа жизни является «средством первой линии» в лечении многих хронических заболеваний. К сожалению, рекомендации по здоровому образу жизни не всегда соблюдаются пациентами.

Исходя из такой модели, медикаментозные средства, способные улучшить качество и количество сна у пациента также должны повысить уровень ресурсов психики. Однако в представлении как пациентов, так и врачей снотворные относятся к «тяжелым» препаратам, вызывающим привыкание и зависимость, нарушающим когнитивные функции. Эта точка зрения сформировалась во второй половине 20-го века, как наблюдение за действием барбитуратов, бензодиазепинов и других гипнотиков. Эти препараты действительно вмешиваются в работу систем возбуждения и торможения и способны влиять на дневное функционирование пациента. При этом не стоит забывать, что снотворные препараты как никакие другие подвержены злоупотреблениям за счет их относительной близости к наркотическим веществам. Диацетилморфин (героин) продавался изначально именно как успокаивающее и противокашлевое средство.

В конце 20-го века были разработаны новые лекарственные препараты, способствующие засыпанию. Среди них особое место занимают препараты мелатонина и агонисты мелатониновых рецепторов. И если традиционно мелатонин считали неким экзотическим нейро-гормоном, вовлеченным в управление суточными ритмами, то в последние годы становятся более ясными его адаптирующие функции, среди которых восстановление цикла «сон-бодрствование» — только одна из многих.

История шишковидной железы

Во II веке н.э. Гален дал название верхнему придатку мозга, который был известен еще в древней

Александрии. Великому врачу этот орган показался похожим на шишку, и он назвал его шишковидной железой (conarium, epiphysis cerebri, pineal body, эпифиз). Рене Декарт приписывал эпифизу роль «седалища души», связывая при этом его функции со зрительной системой. Для своего времени взгляды Декарта были слишком передовыми, поэтому вплоть до конца XIX века эпифиз считали рудиментом мозга. Однако на рубеже веков немецкий педиатр Хюбнер описал мальчика с преждевременным половым созреванием, у которого при вскрытии была обнаружена опухоль эпифиза (которая, как стало ясно теперь, подавляла работу эпифиза). Прошло еще 40 лет, прежде чем американский дерматолог Аарон Лернер выделил вещество мелатонин, вызывающее депигментацию кожи головы-стик и седативный эффект у человека.

Исторически эпифиз сформировался как единое целое с гипоталамусом. Этот механизм позволял реагировать на суточные ритмы освещенности. У птиц он и сейчас выполняет функцию «третьего глаза». Однако у млекопитающих, в том числе и у человека, эпифиз был укрыт от дневного света новыми отделами мозга и костями черепа. Оставшись «в темноте», он потерял афферентные и эфферентные связи с мозгом и стал эндокринной железой. Несмотря на то, что он локализован в самом центре мозга, эпифиз управляется как обычный периферический орган. Информацию о внешнем мире он теперь получает по ретиногипоталамическому тракту и через супрахиазмальные ядра гипоталамуса. Ночью, когда нейроны этих ядер умолкают, эпифиз запускает синтез мелатонина [1].

Мелатонин – спутник жизни

Мелатонин – древнейший антиоксидант в эволюции эукариот. Это одно из первых веществ, с помощью которого зародившаяся на Земле жизнь защищалась от избытка солнечных лучей. Мелатонин встречается уже у одноклеточных организмов и содержится в растениях, правда в очень небольших концентрациях. В организме человека мелатонин действует как антиоксидант. Известно, что во время овуляции – процесса, который сопряжен с высокой активностью свободных радикалов, в доминантном фолликуле накапливается концентрация мелатонина, многократно превышающая таковую в системном кровотоке [6]. Уже сейчас ведутся исследования с мелатонином, как ключевым антиоксидантом в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

Мелатонин имеет и другие функции. Он синтезируется не только в эпифизе, но все же это его основной источник и за счет него гормон имеет выраженный суточный ритм. Ритм этот очень стабилен от ночи к ночи и в то же время отличается у разных людей одной демографической группы. Таким образом, параметры ритма мелатонина – это практически индивидуальная черта человека. Суточный ритм мелатонина оказывает большое влияние на качество сна. Помимо суточного ритма мелатонин также имеет годовой ритм, с которым, вероятно, связаны сезонные изменения в общей активности и эмоциональном состоянии человека [7].

Как уже было сказано выше, мелатонин способен оказывать тормозящее действие на гипоталамус. Он действительно тормозит секрецию гонадотропинов. Это особенно интересно в свете возрастных особенностей функции гипоталамуса. По мере того, как в преддверии перименопаузы у женщины уменьшается пул фолликулов, снижается и уровень ингибина, подавляющего активность ФСГ. Это приводит к дезорганизации отношений между гипоталамусом и яичником, а в конечном счете к функциональной гиперэстрогении. В этой ситуации мелатонин может не только притормозить активность гонадотропинов, но и смягчить активность действия эстрогенов – показано, что мелатонин может блокировать связывание эстрогенового рецептора с ДНК. Интересно, что в отсутствие эстрадиола мелатонин не взаимодействует с его рецептором! Такой механизм может быть одним из проявлений множества адаптогенных свойств мелатонина. Таким образом, мелатонин – это далеко не только гипнотик. Его клинический эффект складывается из антиоксидантного, седативного и адаптогенного эффектов.

Клинические ситуации

Мелатонин позволяет решать разные клинические задачи, которые не всегда очевидны, потому что этот гормон влияет на множество органов и тканей. Для того чтобы описать его действие на организм, прибегнем к метафоре – мелатонин упрощает коммуникацию между различными органами и системами. Именно поэтому он часто наиболее эффективен в составе комплексной терапии. Ниже представлены некоторые клинические ситуации, в которых мелатонин может быть использован, в том числе off-label. За исключением jet-lag синдрома, эти ситуации – часть рутинной практики клинициста. Место мелатонина в лечении «специализированных» нарушений сна оставлено за кадром настоящего обзора.

Синдром смены часового пояса

Jet-lag синдром – явление несовпадения ритма человека с дневным ритмом. Это один из наиболее изученных десинхронозов. Такое состояние знакомо всем, кто хотя бы раз в жизни путешествовал на самолете на расстояние, превышающее три часовых пояса. Для него характерны нарушения сна, дезориентированность, усталость и иногда потеря аппетита. Внутренние ритмы человека перестраиваются достаточно медленно. Так, суточный ритм АКТГ адаптируется к новому времени около 10 дней. Этот процесс можно отчасти ускорить, повлияв на ритм мелатонина. Всем путешествующим на самолетах можно дать следующие рекомендации:

- 1) при перелетах на 3–6 поясов в Восточном направлении рекомендуется прием мелатонина при отходе ко сну по местному времени;
- 2) при перелетах на 3–6 часовых поясов в Западном направлении рекомендуется прием мелатонина сразу после полуночи по местному времени, если человек в это время не спит, или же при спонтанном пробуждении в ранние утренние часы [8].

Мелатонин в гинекологии

Мелатонин имеет несколько функций, связанных с женской репродуктивной системой. В настоящее время идут активные исследования этой темы, поэтому можно ожидать скорого включения мелатонина в клинические рекомендации. Существующий опыт позволяет рекомендовать мелатонин off-label в следующих случаях:

- 1) мелатонин эффективен в составе комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия. Его назначение в дозе 3 мг сроком на три месяца позволяет нормализовать уровни эстрадиола, пролактина и прогестерона, стабилизировать колебания тестостерона [9];
- 2) мелатонин помогает ослабить болевой синдром при эндометриозе, помогая не только уменьшить субъективные болевые ощущения, но и сократить применение анальгетиков. В этом случае можно назначать 6 мг мелатонина ежедневно в течение 2 месяцев [10];
- 3) мелатонин позволяет ослабить симптоматику климактерического синдрома, в особенности нарушений сна в период перименопаузы. Помимо улучшения сна мелатонин позитивно влияет на выраженность вегетативной симптоматики. Он не является альтернативой заместительной гормональной терапии, однако может быть использован в том случае, если женщина отказывается ее получать или имеет противопоказания. Здесь его целесообразно применять в дозе 3 мг сроком на три месяца [11].

Другие клинические ситуации

- 1) Мелатонин может быть назначен в качестве адаптогена на период сильных психоэмоциональных переживаний, способных привести к расстройствам сна. Это могут быть как периоды экзаменов у старшеклассников и студентов, так и периоды после трагических событий, например потерь близких людей. Мелатонин способствует более мягкому проживанию эмоционального напряжения. Возможны дозы от 1,5 до 3 мг в течение 1–2 месяцев.
- 2) Мелатонин бывает эффективен как антиоксидант и гипнотик в комплексной терапии синдрома апноэ во сне. Так, если на фоне использования СИПАП-терапии у пациента возникают трудности засыпания, особенно в период адаптации к маске, назначение 3 мг мелатонина сроком на 1 месяц по-

может пациенту быстрее восстановить цикл «сон-бодрствование» и компенсировать остаточные явления окислительного стресса, связанные с последствиями интермиттирующей гипоксии.

Эффективность и безопасность

Мелатонин – это адаптоген, помогающий задействовать собственные резервы компенсации и ускорить улучшение самочувствия. Физиологический ритм мелатонина подразумевает ночной пик, поэтому следует отдавать предпочтение лекарственной форме без замедленного высвобождения, например препарату Мелаксен (Unipharm, США). Согласно принятой на сегодняшний день аннотации, мелатонин обладает слабым контрацептивным эффектом (за счет торможения секреции гонадотропинов). Этот эффект не является «обязательным», однако мелатонин все же следует отменить при подготовке к беременности. При наступлении беременности и в периоде грудного вскармливания препарат также не применяют. Если женщина страдает от депрессии или эпилепсии, то мелатонин следует применять с осторожностью. Мелатонин вызывает сонливость и снижает способность к концентрации. Этот эффект длится от 2 до 6 часов после приема препарата, поэтому его целесообразно принимать в вечернее время. Назначая мелатонин, необходимо предупредить об этих эффектах, а также учитывать возможные лекарственные взаимодействия.

Заключение

В работе клинициста инструменты для улучшения сна и общей адаптации – это мощное подспорье в решении повседневных задач. Мелатонин является одним из таких инструментов. Его эффективность в лечении различных десинхронозов уже доказана. В то же время уже сегодня ведутся исследования его антиоксидантных и противовоспалительных свойств. Мелатонин найдет свое применение в лечении различных хронических заболеваний, в том числе патологий сердечно-сосудистой системы и различных гинекологических заболеваний. Сегодня уже есть успешный опыт его использования и нет сомнений, что фармакологию мелатонина ожидает большое будущее. Наконец, мелатонин восстанавливает сон человека. Здоровый сон является основой здоровья как такового и способствует если не исцелению, то улучшению состояния пациента и повышению удовлетворенности лечением.

Литература

1. Ковальзон В.М.. Основы сомнологии. – М.: БИНОМ; 2012. [Koval'zon VM. Osnovy somnologii. Moscow: BINOM; 2012.]
2. Пигарев И.Н. Висцеральная теория сна. // Журнал высшей нервной деятельности им И.В. Павлова. – 2012. – Т. 63. – №. 1. – С. 86–104. [Pigarev IN. The visceral theory of sleep. Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni IP Pavlova. 2013;63(1):86–104] doi: 10.7868/s0044467713010115.
3. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and Glucose Intolerance/Diabetes Mellitus. Sleep Medicine Clinics. 2007;2(1):19–29. PMID:19536352 doi: 10.1016/j.jsmc.2006.12.002.
4. 2014 Sleep in America Poll. Sleep in a modern family. Summary of Findings. National Sleep Foundation, www.sleepfoundation.org
5. Бебчук М.А., Рихмаер Е.А. Практическая психодиагностика семьи. – М.: Институт Психотерапии; 2012. [Bebchuk MA, Rikhmaer EA. Prakticheskaya psikhodiagnostika sem'i. Moscow: Institut Psikhoterapii; 2012.]
6. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. Journal of Ovarian Research. 2012;5(1):5. PMID:22277103 doi: 10.1186/1757-2215-5-5.
7. Skinner DC, Malpoux B. High Melatonin Concentrations in Third Ventricular Cerebrospinal Fluid Are Not due to Galen Vein Blood Recirculating through the Choroid Plexus1. Endocrinology. 1999;140(10):4399–405. doi: 10.1210/endo.140.10.7074.
9. Гарипова Г.Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия: Дис. ... канд. мед. наук. – Казань;

DOI: 10.14341/OMET2015146-51

2008. [Garipova GK. Klinicheskoe znachenie melatonina v techenii i progressirovani giperplasticheskikh protsessov endometriya: [dissertation] Kazan'; 2008]
10. Schwertner André et al. Efficacy of Melatonin in the Treatment of Endometriosis: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Pain 154, no. 6 (2013)
11. Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов климактерического синдрома. Дис. ... канд. мед. наук. – Казань; 2005. [Gafarova EA. Klinicheskoe znachenie melatonina v razvitii simptomov klimaktericheskogo sindroma. [dissertation] Kazan'; 2005.]

Бурчаков Денис Игоревич

врач-сомнолог, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава
России, Москва
E-mail: dr.burchakov@yandex.ru
