

Клинические аспекты применения препаратов мелатонина

С.Л. Центерадзе✉, ORCID: 0000-0002-3655-625X, s.tsenteradze@mail.ru

М.Г. Полуэктов, ORCID: 0000-0001-6215-0918, polouekt@mail.ru

Университетская клиническая больница № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 1

Резюме

С момента открытия мелатонина до наших дней результаты многоцентровых клинических исследований демонстрируют широкие возможности этого адаптогена. Мелатонин – это нейропептид, синтезирующийся главным образом маленькой мозговой железой эпифизом и обладающий уникальным влиянием на организм человека и животных. С помощью мелатонина эпифиз участвует в организации суточного периодизма и в регуляции циклических процессов, выступая посредником между пейсмекерным механизмом супрахиазматических ядер (СХЯ) и периферическими органами. Эпифиз вместе с СХЯ гипоталамуса входит в систему так называемых биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах регуляции биологических часов через циркадные ритмы и старение. Вначале мелатонин считался гормоном, участвующим только в синхронизации механизмов циркадного ритма в организме, однако позже было установлено, что кроме этой гормональной функции он принимает участие в регуляции сезонного цикла у животных и человека.

На сегодняшний день препараты мелатонина показали высокую эффективность и безопасность при различных нарушениях сна и бодрствования независимо от их генеза, дезорганизации суточных ритмов, расстройствах адаптации при стрессе, быстрой смене часовых поясов, при сменной работе и в комплексной терапии пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

В статье рассматриваются мультимодальные возможности мелатонина, в т. ч. адаптогенное, биоритмогенное, снотворное, иммуностимулирующее, антиоксидантное действия. Определена роль мелатонина в лечении различных расстройств центральной нервной системы, в т. ч. при нейродегенеративных заболеваниях.

В обзоре подчеркивается большое количество разнообразных эффектов мелатонина и открываются важные перспективы для измерения мелатонина в качестве биомаркера для раннего выявления различных заболеваний, а также их последующего наблюдения.

Ключевые слова: мелатонин, биологические ритмы, клиническое применение, безопасность, эффективность

Для цитирования: Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Клинические аспекты применения препаратов мелатонина. *Медицинский совет*. 2021;(10):80–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-80-84>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic aspects of melatonin applications

Sergo L. Tsenteradze✉, ORCID: 0000-0002-3655-625X, s.tsenteradze@mail.ru

Mikhail G. Poluektov, ORCID: 0000-0001-6215-0918, polouekt@mail.ru

University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

The results of multicenter clinical trials show the broad potential of melatonin since discovery of this adaptogen to the present day. Melatonin is a neuropeptide that is synthesized mainly in the small brain gland, the pineal gland, and has a unique effect in humans and animals. Using melatonin, the pineal gland participates in the organization of circadian periodism and regulation of cyclic processes, acting as an intermediary between the pacemaker mechanism of the suprachiasmatic nuclei (SCN) and peripheral organs. The pineal gland and the SCN of the hypothalamus form part of the system of the so-called biological clock of the body, which plays a key role in the mechanisms of regulation of the biological clock via circadian rhythms and ageing. Initially, melatonin was only considered a hormone involved in the synchronization of the mechanisms of the circadian rhythm, but later it was found that, in addition to this hormonal function, it takes part in the regulation of the seasonal cycle in animals and humans.

At present, melatonin drugs have shown high efficacy and safety in various sleep-wake disorders regardless of their genesis, disorganization of circadian rhythms, stress adjustment disorders, rapid change of time zones, shift work and in complex therapy of patients with cerebrovascular diseases.

The article considers the multimodal capabilities of melatonin, including adaptogenic, biorhythmogenic, hypnotic, immunostimulating, antioxidant effects. The role of melatonin in the treatment of various central nervous system disorders, including neurodegenerative diseases, has been determined.

The review emphasizes the wide-ranging effects of melatonin and offers great opportunities for measuring melatonin as a biomarker for early detection and follow-up of various diseases.

Key words: melatonin, biological rhythms, clinical applications, safety, efficiency

For citation: Tsenteradze S.L., Poluektov M.G. Therapeutic aspects of melatonin applications. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-80-84>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин (N-ацетил-метокситриптами́н) был открыт и выделен в 1985 г. Аароном Лернером и его коллегами из Йельского университета. А. Лернер, занимавшийся изучением природы витилиго, обратил внимание на то, что измельченные эпифизы коров, помещенные в банку с головастиками, в течение 30 мин обесцвечивают их кожу настолько, что можно было наблюдать за работой сердца и кишечника животных [1]. С этого времени началось детальное изучение основных этапов синтеза мелатонина.

В организме человека мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающего с пищей, которая участвует в синтезе нейромедиатора серотонина, а он в свою очередь под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин. После синтеза мелатонин быстро попадает в системный кровоток и достигает центральных и периферических тканей-мишеней [2].

Синтез и секреция мелатонина усиливаются в темноте (почти 80% мелатонина синтезируется ночью) и подавляются светом. Световая информация передается от сетчатки к шишковидной железе через супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса. Секреция мелатонина начинается вскоре после захода солнца, достигает пика в середине ночи (между 2 и 4 часами утра) и постепенно снижается во второй половине ночи. В ночное время его концентрация в сыворотке крови колеблется от 80 до 120 пг/мл, а в светлое время суток – от 10 до 20 пг/мл [3] (рис. 1).

Кроме эпифиза существуют так называемые экстрапинеальные источники синтеза мелатонина, к которым относятся энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта, являющиеся основным депо серотонина (до 95% всего эндогенного серотонина) – предшественника мелатонина [4]. К нейроэндокринным клеткам, синтезирующим мелатонин, также относятся клетки воздухоносных путей,

легких, коркового слоя почек, надпочечников, подпеченочной капсулы, параганглиев, яичников, эндометрия, предстательной железы, плаценты, желчного пузыря и внутреннего уха. Помимо этого обнаружен синтез мелатонина и в неэндокринных клетках: тучных, лимфоцитах, тромбоцитах, эозинофильных лейкоцитах, в тимусе, поджелудочной железе, сетчатке глаза, эндотелиальных клетках. Примечательно, что секреция мелатонина в экстрапинеальных источниках в 400 раз превышает количество синтезированного мелатонина в шишковидной железе [5].

Мелатонин у новорожденных млекопитающих имеет материнское происхождение. Во время беременности он легко проникает через плаценту. Количество мелатонина в грудном молоке человека также следует циркадному ритму: высокий уровень в ночное время и неопределяемый – в течение дня [6].

Концентрации мелатонина в сыворотке крови значительно варьируются с возрастом. Младенцы секретируют очень мало мелатонина. Ритм собственной секреции мелатонина устанавливается примерно в 3-месячном возрасте при типичном развитии. У детей от 3 лет наблюдается стабилизация ритма сна и бодрствования, что соответствует регулярному ритму секреции мелатонина. Пики ночной концентрации наиболее высоки в возрасте от 4 до 7 лет, а затем постепенно снижаются [7].

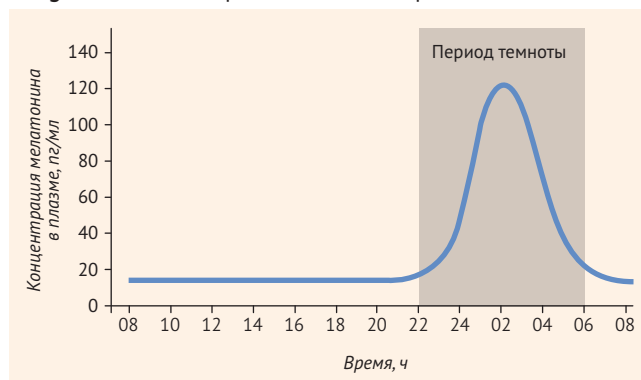
После перорального приема максимальная концентрация мелатонина в плазме достигается в течение 60 мин (нормальный диапазон – 20–90 мин) [8]. Прием обычной дозы (например, от 1 до 5 мг) позволяет в течение часа достичь концентрации мелатонина в плазме в 10–100 раз выше значения физиологического ночного пика.

Мелатонин быстро метаболизируется в печени и экскретируется с мочой. У человека основным метаболитом мелатонина является 6-гидроксимелатонинсульфат, содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом: его концентрация в моче хорошо коррелирует с общим уровнем мелатонина в крови в течение периода сбора образцов, отставая от времени продукции мелатонина в эпифизе на 1–2 ч [9].

Мелатонин – редкий пример гормона, у которого имеются как мембранные, так и ядерные рецепторы. У млекопитающих имеется два мембранных рецептора мелатонина: MTNR1A (MT1), экспрессирующийся в основном на клетках передней доли гипофиза и СХЯ, но также присутствующий во многих периферических органах, и MTNR1B (MT2), экспрессирующийся в некоторых других участках мозга, в сетчатке и в легких [10]. Недавно открытые ядерные рецепторы мелатонина относятся к подсемейству RZR/ROR ретиноидных рецепторов. Видимо, через них опосредуются многие иммуностимулирующие и противоопухолевые влияния мелатонина [11].

● **Рисунок 1.** Циркадный профиль концентрации мелатонина в плазме

● **Figure 1.** Circadian plasma melatonin profile



В результате проведенных исследований определены основные функции этого гормона. Мелатонин является одним из ключевых медиаторов влияния эпифиза на эндокринную, иммунную и другие системы организма, включая регуляцию цикла «сон – бодрствование», поэтому иногда его называют гормоном сна. Далее представляем основные эффекты мелатонина на организм.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

Способность поддерживать 24-часовой суточный ритм является фундаментальной функцией циркадианной системы, позволяющей организму адаптироваться к условиям окружающей среды. Одним из основных регуляторов циркадианного ритма является мелатонин. В течение дня свет, попадающий на сетчатку, активирует ее светочувствительные ганглиозные клетки, информация от которых передается через ретиногипоталамический тракт и далее – в СХЯ. Сигналы из СХЯ передаются в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, после чего в составе интермедиолатерального столба спинного мозга доходят до верхнего шейного ганглия. Симпатические постганглионарные норадренергические волокна иннервируют мелатонин-секретирующие клетки в эпифизе. Норадреналин действует на постсинаптические α 1- и β 1-адренорецепторы в клетках эпифиза, которые запускают синтез мелатонина. Возбуждение СХЯ под действием света вызывает не активацию, а торможение нейронов верхнего шейного узла. Соответственно они уменьшают выброс норадреналина, а эпифиз в ответ на это снижает секрецию мелатонина. Таким образом, в ночное время секреция мелатонина усиливается, а днем уменьшается (рис. 1).

У новорожденных шишковидная железа не функционирует в полной мере, и необходимый мелатонин они получают, как было сказано, с материнским молоком. Неслучайно его замена искусственными смесями способна приводить к нарушениям циркадианного ритма и сна [12].

Помимо ритмоорганизующего эффекта, мелатонин обладает выраженными антиоксидантными и иммуномодулирующими действиями. Антиоксидантные свойства мелатонина доказаны в многочисленных исследованиях. Более того, антиоксидантными свойствами обладает не только мелатонин, но и его метаболиты [13, 14].

Интенсивный окислительный стресс приводит к резкому снижению уровня циркулирующего мелатонина в результате его интенсивного потребления. Во время недавней радиоактивной катастрофы в Японии мелатонин использовался для предотвращения повреждений тканей, вызванных ионизирующим излучением [15].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина заключается в связывании свободных радикалов и активации защитного фактора – глутатионпероксидазы, тем самым предотвращая повреждение ДНК, клеточных белков и липидов мембран [16].

Серии экспериментов показали тесную связь между регуляцией иммунитета и секрецией мелатонина. В частности при удалении эпифиза или химическом подавлении синтеза и секреции мелатонина в шишковидной

железе наблюдалась выраженная иммуносупрессия. Иммуносупрессивный статус при этом был обратим при назначении мелатонина [17]. Эффекты мелатонина на показатели иммунитета обусловлены его влиянием на синтез и секрецию иммунными клетками интерлейкина-4 и интерферона γ . Рядом исследователей показано, что мелатонин в условиях *in vitro* стимулирует секрецию интерлейкина-4 и интерферона γ человеческими моноцитами, лимфоцитами и спленоцитами через ядерный рецептор-опосредованный механизм [18].

Имеются данные о том, что мелатонин стимулирует рост бурой жировой ткани у крыс, которая способствует интенсивному термогенезу в условиях физической активности за счет экспрессии митохондриями адипоцитов белка UCP1, ответственного за сжигание калорий и генерацию тепла [19].

Также обсуждается влияние препаратов мелатонина на регуляцию костной массы. Результаты работы H. Koyama et al. показали, что мелатонин стимулирует пролиферацию костных клеток и синтез коллагена I типа в остеобlastах и ингибирует резорбцию костной ткани за счет подавления RANKL-опосредованных остеокластов [20].

Секреция мелатонина оказывает ингибирующее влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом человека. Такие данные наводят на мысль, что высокая концентрация мелатонина может быть фактором, препятствующим преждевременному половому созреванию. Снижение концентрации мелатонина может служить сигналом для гипоталамуса, который приводит к началу пубертатных изменений [21].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

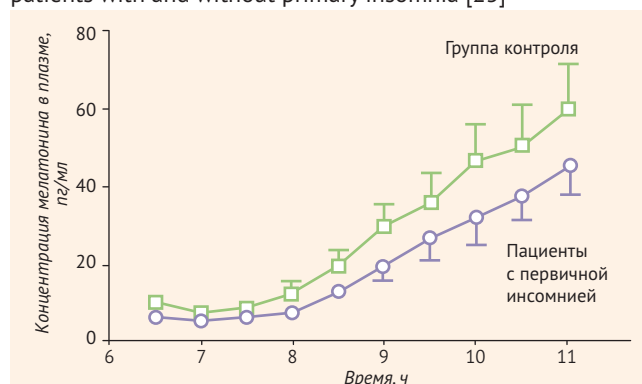
За годы изучения влияния мелатонина на различные системы организма доказан его положительный эффект на нервную, сердечно-сосудистую и психическую системы. В последнее время также активно обсуждается его иммуномодулирующее и противоопухолевое действия.

Сон имеет фундаментальное значение для психического и физического здоровья человека. Недостаток сна – серьезный фактор риска ожирения, диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и депрессии. Среди расстройств сна наиболее распространена бессонница, которая характеризуется в первую очередь трудностью инициации и поддержания сна, что приводит к низкому качеству дневной активности.

По результатам метаанализа, подготовленного на основании 109 исследований, показана высокая эффективность мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов при бессоннице. В отдельных исследованиях у больных наблюдались в первую очередь снижение латентности сна, а также увеличение общего времени сна и его эффективность [22].

Роль мелатонина в развитии бессонницы подтверждается в исследовании M. Attenburrow et al., которое показало, что больные с первичной бессонницей имели более низкие концентрации мелатонина в плазме по сравнению с группой контроля [23] (рис. 2). Также M. Jonas et al. установили,

● **Рисунок 2.** Количественная оценка концентрации мелатонина в плазме у больных с первичной инсомнией и без нее [23]
 ● **Figure 2.** Quantification of the level of plasma melatonin in patients with and without primary insomnia [23]



что для пациентов с артериальной гипертензией характерно снижение продукции мелатонина. Это может быть одной из причин отсутствия адекватного снижения артериального давления во время сна, несмотря на получаемую больными гипотензивную терапию. Основываясь на полученных результатах, авторы сделали вывод, что мелатонин играет значимую роль в нарушениях регуляции суточных ритмов артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией [24].

В последнее время активно изучается противоопухолевая активность мелатонина. Этой теме посвящены многочисленные опыты, в которых показана способность этого гормона тормозить злокачественный рост и потенцировать действие цитостатиков. Механизм противоопухолевого действия мелатонина до конца не изучен, но определены некоторые аспекты торможения опухолевого роста: активация Т-хелперов 1-го типа и увеличение продукции ряда цитокинов (интерлейкина-2, 6 и интерферона γ) [25].

В исследованиях было показано, что ежедневное введение мелатонина компенсирует неблагоприятные эффекты хронического стресса у мышей [26]. При этом монотерапия мелатонином у человека по всей видимости не является эффективной стратегией лечения депрессии. Мелатонин может корректировать распорядок цикла «сон – бодрствование» и увеличивать длительность сна у пациентов с большим депрессивным расстройством, но не оказывает более специфических антидепрессивных эффектов. Однако добавление хронобиотических препаратов, таких как мелатонин, к современным антидепрессантам может повысить эффективность терапии [27].

В исследовании Z. Pei et al. показано, что введение мелатонина после экспериментального инсульта у животных снижает объем пораженного участка [28]. По мнению ученых, нейропротективный эффект мелатонина реализуется в первую очередь благодаря его антиоксидантным свойствам. Основным местом образования и воздействия активных форм кислорода и азота являются митохондрии клеток, в которых синтезируется АТФ. Мелатонин оказывает прямое или косвенное воздействие на активные формы кислорода, переводя сам радикал в менее активное соединение, либо снижает активность ферментов, под влиянием которых усиливается выработка свободных радикалов [29].

В ряде исследований мелатонин продемонстрировал нейропротективный эффект при нейродегенеративных заболеваниях. Мелатонин уменьшает токсичность β -амилоида и предотвращает гибель клеток в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера, а также уменьшает окислительный стресс в моделях болезни Паркинсона [30].

Все терапевтические эффекты естественного мелатонина реализованы в готовых таблетированных формах. Отечественный препарат мелатонина Соннован – пример эффективного и безопасного лекарственного средства, применяемого при различных расстройствах сна. Препарат Соннован (ЗАО «Канонфарма Продакшн») является полным аналогом естественного мелатонина, идентичным по химической структуре и фармакологическому профилю другим мелатонин-содержащим препаратам. Он относится к группе адаптогенных средств, регулирует цикл «сон – бодрствование», нормализует ночной сон, улучшает интеллектуально-мнестические функции и положительно влияет на эмоционально-личностную сферу.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ МЕЛАТОНИНА

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали токсичность перорального мелатонина. Исследуемые были распределены на две группы: пациенты, которые получали 10 мг мелатонина, и группа контроля, в которой принимали плацебо. Оценка проводилась при помощи полисомнографического исследования, шкал для субъективной оценки качества сна и биохимического тестирования. В результате наблюдения различий между группами по профилю безопасности выявлено не было [31].

В другом клиническом исследовании оценивали безопасность высоких доз внутривенного мелатонина. Сравнивали людей, которые принимали 10 мг и 100 мг мелатонина соответственно. По данным анализа, где оценивали скорости реакции и субъективные ощущения побочных эффектов, достоверных отличий при приеме разных доз мелатонина получено не было [32]. Было показано, что кратковременное употребление мелатонина безопасно даже в очень высоких дозах. Однако в некоторых исследованиях при длительном применении препаратов мелатонина испытуемые предъявляли жалобы на избыточную дневную сонливость, хотя ни в одном из них уровень сонливости не превышал показателей плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкие возможности клинического применения препаратов мелатонина, показания к их назначению пока ограничиваются лечением различных нарушений сна. Учитывая мультимодальное действие мелатонина на разные системы организма, имеются перспективы для использования его препаратов и при других формах патологии.



Поступила / Received 28.05.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2021
 Принята в печать / Accepted 16.06.2021

Список литературы / References

- Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori W. Isolation of Melatonin, the Pineal Gland Factor that Lightens Melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80(10):2587. <https://doi.org/10.1021/ja01543a060>.
- Axelrod J., Weissbach H. Enzymatic O-Methylation of N-Acetylserotonin to Melatonin. *Science.* 1960;131(3409):1312. <https://doi.org/10.1126/science.131.3409.1312>.
- Karasek K., Winczyk K. Melatonin in Humans. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(5): 19–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218758/>.
- Bubenik G.A. Gastrointestinal Melatonin: Localization, Function, and Clinical Relevance. *Dig Dis Sci.* 2002;47(10):2336–2348. <https://doi.org/10.1023/a:1020107915919>.
- Slominski A., Wortsman J., Tobin D.J. The Cutaneous Serotonergic/Melatonergic System: Securing a Place under the Sun. *FASEB J.* 2005;19(2):176–194. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2079rev>.
- Adan A., Archer S.N., Hidalgo M.P., Di Milia L., Natale V., Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol Int.* 2012;29(9):1153–1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>.
- Waldhauser F., Weiszenbacher G., Frisch H., Zeithuber U., Waldhauser M., Wurtman R.J. Fall in Nocturnal Serum Melatonin during Prepuberty and Pubescence. *Lancet.* 1984;1(8373):362–365. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90412-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90412-4).
- Waldhauser F., Saletu B., Trinchard-Lugan I. Sleep Laboratory Investigations on Hypnotic Properties of Melatonin. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(2): 222–226. <https://doi.org/10.1007/BF02244410>.
- Lynch H.J., Wurtman R.J., Moskowitz M.A., Archer M.C., Ho M.H. Daily Rhythm in Human Urinary Melatonin. *Science.* 1975;187(4172):169–171. <https://doi.org/10.1126/science.1167425>.
- Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and Pharmacology of Melatonin in Relation to Biological Rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009;61(3):383–410. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70081-7](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70081-7).
- Becker-André M., Wiesenberg I., Schaeren-Wiemers N., André E., Missbach M., Saurat J.H., Carlberg C. Pineal Gland Hormone Melatonin Binds and Activates an Orphan of the Nuclear Receptor Superfamily. *J Biol Chem.* 1994;269(46):28531–28534. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)61934-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)61934-4/pdf).
- Bubenik G.A., Konturek S.J. Melatonin and Aging: Prospects for Human Treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(1):13–19. Available at: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/02_11/pdf/13_02_11_article.pdf.
- Poeggeler B. Melatonin, Aging, and Age-Related Diseases: Perspectives for Prevention, Intervention, and Therapy. *Endocrine.* 2005;27(2):201–212. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:201>.
- Oaknin-Bendahan S., Anis Y., Nir I., Zisapel N. Effects of Long-Term Administration of Melatonin and a Putative Antagonist on the Ageing Rat. *Neuroreport.* 1995;6(5):785–788. <https://doi.org/10.1097/00001756-199503270-00020>.
- Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Tan D.X., Acuna-Castroviejo D., Qin L., Yang S.F., Xu K. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):843. <https://doi.org/10.3390/ijms18040843>.
- Fahn S., Cohen G. The Oxidant Stress Hypothesis in Parkinson's Disease: Evidence Supporting It. *Ann Neurol.* 1992;32(6):804–812. <https://doi.org/10.1002/ana.410320616>.
- Carrillo-Vico A., Reiter R.J., Lardone P.J., Herrera J.L., Fernández-Montesinos R., Guerrero J.M., Pozo D. The Modulatory Role of Melatonin on Immune Responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(5):423–431. Available at: <https://europepmc.org/article/med/16729718>.
- Hrisco M.L. Modulatory Factors of Circadian Phagocytic Activity. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1057:403–430. <https://doi.org/10.1196/annals.1356.032>.
- Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W., Yellon S.M., Matsumoto A.M. Daily Melatonin Administration at Middle Age Suppresses Male Rat Visceral Fat, Plasma Leptin, and Plasma Insulin to Youthful Levels. *Endocrinology.* 1999;140(2):1009–1012. <https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6674>.
- Koyama H., Nakade O., Takada Y., Kaku T., Lau K.H. Melatonin at Pharmacologic Doses Increases Bone Mass by Suppressing Resorption through Down-Regulation of the RANKL-Mediated Osteoclast Formation and Activation. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1219–1229. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.7.1219>.
- Silman R. Melatonin and the Human Gonadotrophin-Releasing Hormone Pulse Generator. *J Endocrinol.* 1991;128(1):7–11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1280007>.
- Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J., Norrie G., Zhdanova I., Ben-Shushan A., Ford I. Effects of Exogenous Melatonin on Sleep: A Meta-Analysis. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):41–50. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.06.004>.
- Attenburrow M.E., Dowling B.A., Sharpley A.L., Cowen P.J. Case-Control Study of Evening Melatonin Concentration in Primary Insomnia. *BMJ.* 1996;312(7041):1263–1264. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1263>.
- Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N., Laudon M., Grossman E. Impaired Nocturnal Melatonin Secretion in Non-Dipper Hypertensive Patients. *Blood Press.* 2003;12(1):19–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699131/>.
- Miller S.C., Pandi-Perumal S.R., Esquifino A.I., Cardinali D.P., Maestroni G.J. The Role of Melatonin in Immuno-Enhancement: Potential Application in Cancer. *Int J Exp Pathol.* 2006;87(2):81–87. <https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x>.
- Carman J.S., Post R.M., Buswell R., Goodwin F.K. Negative Effects of Melatonin on Depression. *Am J Psychiatry.* 1976;133(10):1181–1186. <https://doi.org/10.1176/ajp.133.10.1181>.
- Jagota A., Mattam U. Daily Chronomics of Proteomic Profile in Aging and Rotenone-Induced Parkinson's Disease Model in Male Wistar Rat and Its Modulation by Melatonin. *Biogerontology.* 2017;18(4):615–630. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9711-y>.
- Pei Z., Pang S.F., Cheung R.T. Administration of Melatonin after Onset of Ischemia Reduces the Volume of Cerebral Infarction in a Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Stroke Model. *Stroke.* 2003;34(3):770–775. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057460.14810.3E>.
- Han F., Chen Y.X., Lu Y.M., Huang J.Y., Zhang G.S., Tao R.R. et al. Regulation of the Ischemia-Induced Autophagy-Lysosome Processes by Nitrosative Stress in Endothelial Cells. *J Pineal Res.* 2011;51(1):124–135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x>.
- Paul M.A., Gray G., Kenny G., Pigeau R.A. Impact of Melatonin, Zaleplon, Zopiclone, and Temazepam on Psychomotor Performance. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74(12):1263–1270. Available at: https://www.researchgate.net/publication/8945690_Impact_of_Melatonin_Zaleplon_Zopiclone_Tamazepam_on_Psychomotor_Performance.
- Barchas J., DaCosta F., Spector S. Acute Pharmacology of Melatonin. *Nature.* 1967;214(5091):919–920. <https://doi.org/10.1038/214919a0>.
- Andersen L.P., Werner M.U., Rosenkilde M.M., Fenger A.Q., Petersen M.C., Rosenberg J., Gögenur I. Pharmacokinetics of High-Dose Intravenous Melatonin in Humans. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(3):324–329. <https://doi.org/10.1002/jcph.592>.

Информация об авторах:

Центерадзе Серго Леванович, врач-сомнолог, невролог отделения медицины сна, общебольничного медицинского персонала, Университетская клиническая больница № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 1; s.senteradze@mail.ru

Полуэктов Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент, заведующий отделением медицины сна, Университетская клиническая больница № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 1; polouekt@mail.ru

Information about the authors:

Sergo L. Tsenteradze, Somnologist, Neurologist of the Department of Sleep Medicine, General Hospital Staff, University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; s.senteradze@mail.ru

Mikhail G. Polouektov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Sleep Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; polouekt@mail.ru