

# Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна

**Н.А. Горбачев**, <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>, [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**М.Г. Полуэктов** , <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>, [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

Обсуждается роль в организме и биологическое значение гормона шишковидной железы мелатонина. Представлены данные о влиянии на биологические ритмы у человека и животных, а также на состояние сна в целом. У людей и животных, ведущих дневной образ жизни, мелатонин действует на супрахиазмные ядра гипоталамуса, ослабляя стимулирующий бодрствование сигнал внутренних часов, тем самым способствуя засыпанию. Приводятся результаты клинических исследований применения мелатонина при различных расстройствах сна: нарушениях суточного ритма сна и бодрствования (синдром смены часовых поясов (джетлаг), синдром отставленной фазы сна, нерегулярный цикл), парасомниях (расстройство поведения в быстром сне) и инсомнии. Клинически значимый и статистически достоверный эффект препаратов мелатонина с высоким уровнем доказательности был подтвержден при нарушениях ритма сна и бодрствования, менее выраженный – при парасомниях. Наибольшей степенью доказанности обладают эффекты мелатонина, используемого в качестве лекарственного препарата при синдроме смены часовых поясов. Препарат мелатонина рекомендуется принимать до перелета и в новом месте пребывания в соответствии с временем его вечерней секреции в данном часовом поясе. При синдроме задержки фазы сна начало секреции мелатонина задерживается, отражая общее запаздывание времени внутренних часов организма. Прием препаратов мелатонина приводит к смещению цикла сон–бодрствование на более раннее время. При расстройстве поведения в быстром сне назначение препаратов мелатонина для уменьшения избыточной двигательной активности предпочтительнее, чем бензодиазепинов, поскольку это расстройство проявляется у людей старших возрастных групп, и следует избегать нежелательного эффекта на когнитивные функции. При хронической инсомнии действие мелатонина достоверно превышает эффект плацебо и наиболее выражено у людей старших возрастных групп. Одним из путей увеличения эффективности препаратов мелатонина может стать применение комбинированных препаратов, сочетающих хронобиологический и седативный эффекты.

**Ключевые слова:** сон, бодрствование, циркадный ритм, синдром смены часовых поясов, парасомния, инсомния, мелатонин

**Для цитирования:** Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г. Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна. *Медицинский совет*. 2023;17(3):120–124. <https://doi.org/10.21518/ms2023-047>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The use of melatonin preparations in sleep disorders

**Nikita A. Gorbachev**, <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>, [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**Mikhail G. Poluektov** , <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>, [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

The role in the body and the biological significance of the pineal hormone melatonin is discussed. Data are presented on the effect on biological rhythms in humans and animals, as well as on the sleep in general. In diurnal humans and animals, melatonin acts on the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus to dampen the wake-stimulating signal of the internal clock, thereby promoting sleep. Data are presented on the clinical use of melatonin in sleep disorders: Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders (jet lag syndrome, delayed sleep phase syndrome, irregular cycle), parasomnias (Rapid-Eye Movements Sleep Behavior Disorder) and insomnia. A significant effect of melatonin preparations with a high level of evidence was confirmed in Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders, less pronounced in Parasomnias. The effects of melatonin, used as a drug for jet lag, have the greatest degree of evidence. The melatonin preparation is recommended to be taken both before the flight and at the new place of stay in accordance with the time of its evening secretion in this time zone. In delayed sleep phase syndrome, the onset of melatonin secretion is delayed, reflecting a general lag in the body's internal clock. Taking melatonin preparations leads to a shift in the sleep-wake cycle to an earlier time. In REM sleep behavior disorder, melatonin preparations to reduce excessive motor activity are preferred over benzodiazepines, since this disorder manifests itself in people of older age groups, and an undesirable effect on cognitive functions should be avoided. In chronic insomnia, the effect of melatonin significantly exceeds the placebo effect and is most pronounced in people of older age groups.

**Keywords:** sleep, wakefulness, circadian rhythm, jet lag, parasomnia, insomnia, melatonin

**For citation:** Gorbachev N.A., Poluektov M.G. The use of melatonin preparations in sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):120–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-047>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гормон мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана в шишковидной железе (эпифизе). Главной его функцией является роль гуморального посредника, доносящего информацию до клеток организма от внутренних часов (супрахиазмальных ядер гипоталамуса, СХЯ). Многие структуры организма вырабатывают мелатонин. К ним, например, относятся: сетчатка, костный мозг, тромбоциты, кожа, лимфоциты, железа мигательной перепонки (Гардерова железа), мозжечок, желудочно-кишечный тракт [1, 2]. Однако эта выработка не имеет циклического характера и, по-видимому, обеспечивает мелатонин в качестве антиоксидантного агента «для внутреннего потребления».

Мелатонин выполняет в организме множество физиологических функций. К ним относят:

1. Регуляция циркадианных ритмов (в том числе суточного ритма сон–бодрствование) [2–4].
2. Регуляция температуры тела [1].
3. Снижение возрастного увеличения массы тела [1].
4. Запуск воспаления (выработка ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12), усиление иммунной системы (выработка Т-хелперов). Доказана роль мелатонина в иммунной регуляции, мелатонин оказывает прямое иммуностимулирующее действие у животных и человека [1, 5].
5. Детоксикация от свободных радикалов в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте [6, 7].
6. Обеспечение нормального развития нервной системы у детей [1, 8–11].
7. Обеспечение нормального развития плода, плаценты, глияльной и нервной тканей, дневных биоритмов и синхронизации «биологических часов» плода [1, 1–14].
8. Регуляция роста костной ткани (рост и дифференцировка остеобластов, стимуляция роста коллагена, замедление резорбции костей путем подавления остеокластов) [15–18].
9. Регуляция углеводного обмена [19, 20].
10. Влияние на биоритмы у животных и людей. Циркадианный паттерн мелатонина оказывает воздействие на репродуктивный ритм через секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) в световое время дня и опосредует сезонные колебания репродукции, четко наблюдаемые у животных (сезонный период гнездования видов), а также у людей [21–23].

Анализ тем публикаций за последние 5 лет показывает интерес к изучению влияния этого гормона на метаболизм [24], для коррекции когнитивного и эндокринного дефицита [25], при нарушениях циркадных ритмов на фоне генетических дефектов [26], к использованию в качестве снотворного [27] и адъюнктивного средства при химиотерапии опухолей [28]. Оценивается эффективность мелатонина для контроля поведения, связанного с зависимостью от наркотических средств, синдрома отмены / рецидивов опиатов, поведенческой сенситивизации, регуляции сна и/или нарушений циркадного ритма, нейропластичности в глубинных областях мозга, связанных с регуляцией вознаграждения и эмоций [29].

## ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОН В НОРМЕ

У людей и животных, ведущих дневной образ жизни, мелатонин действует на СХЯ, ослабляя стимулирующий бодрствование сигнал внутренних часов и способствуя засыпанию. Кроме того, он оказывает влияние на сеть пассивного режима работы мозга. Эта сеть активна во время отдыха и образована структурами медиальной префронтальной коры, задней поясной коры, предклинья (*precuneus*), нижней теменной доли, латеральной височной коры и гиппокампа. Предклинье участвует в различных сложных функциях, которые включают воспоминание и память, интеграцию информации, относящуюся к восприятию окружающей среды, сигнальную реактивность, стратегии мысленных образов, эпизодическую память и аффективные реакции на события. Во время глубокого сна связи внутри этой сети уменьшаются. Мелатонин, принимаемый во второй половине дня, ослабляет активацию предклинья, расположенного в ростромедиальной части затылочной коры. Эти эффекты коррелируют с субъективными измерениями усталости. Однако активация этой области мозга снижается одновременно с эндогенным повышением уровня мелатонина, так что введение экзогенного мелатонина в ночное время не оказывает дальнейшего заметного эффекта. Поскольку мелатонин не увеличивает количество глубокого сна, которое считается маркером давления сна, его эффекты, стимулирующие сон, могут быть в основном связаны с циркадным компонентом регулирования сна. Важно отметить, что мелатонин в качестве лекарственного средства не обладает седативным действием: у животных, ведущих ночной образ жизни, увеличение его секреции ассоциируется с периодами бодрствования, а не сна, а у людей снотворные эффекты мелатонина становятся значительными через 2 часа после приема [30].

## МЕЛАТОНИН ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

В наибольшей степени доказаны эффекты мелатонина, используемого в качестве лекарственного препарата при *синдроме смены часовых поясов* – это состояние связано с медленной адаптацией циркадных ритмов к смене светового режима на новом месте. К основным его проявлениям относятся бессонница, чрезмерная дневная сонливость, снижение работоспособности, общее недомогание, соматические жалобы на протяжении 1–2 дней после переезда / перелета. Данное состояние связано исключительно со сменой часовых поясов и не может быть обусловлено иными неврологическими, психическими и соматическими заболеваниями.

Оптимальные эффекты в отношении коррекции этого синдрома достигаются при использовании как света (светотерапии), так и мелатонина для усиления фазового сдвига. Исследование, проведенное с участием 474 человек, получавших мелатонин, и 112 человек, получавших плацебо, показало снижение выраженности субъективного ощущения дискомфорта при смене часовых поясов на 50% с очень низкой частотой побочных эффектов. Американская академия медицины сна рекомендует

мелатонин в качестве единственного лекарственного средства, эффективного при синдроме смены часовых поясов. Одна стратегия лечения предполагает вечернюю терапию мелатонином в дозе 2 или 5 мг по прибытии в пункт назначения перед сном в течение 4–5 дней, другая рекомендует комплексную схему, инициирующую терапию мелатонином 5 мг в своем часовом поясе в соответствующем пункте назначения перед сном за 3 дня до поездки и продолжение терапии в течение 3–4 дней в новом часовом поясе [31, 32].

**Синдром задержки фазы сна (СЗФС)** характеризуется смещением времени наступления сна за пределы желаемого или обычного в сторону более позднего. К основным проявлениям этого состояния относятся способность заснуть только в ранние утренние часы (с 2 до 4 часов), длительность такого сна обычно составляет 7–8 ч, пробуждение наступает с 10 до 13 часов. У педиатрических пациентов в сочетании с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) использование мелатонина в дозе до 10 мг (среднее время наблюдения около 4 лет) не было связано с развитием нежелательных явлений. Опрос родителей показал, что 65% участников исследования продолжали использовать лекарство ежедневно. Тем не менее пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, часто с осторожностью относятся к использованию этого препарата из-за опасений, связанных с потенциальными эффектами на процессы роста (доза 10 мг) и репродуктивной функцией / развитием (доза 3 мг). Однако при сравнении скорости полового созревания среди тех, кто принимал мелатонин в препубертатном периоде, с теми, кто его не принимал, значимых различий между группами обнаружено не было [32]. В другом исследовании 116 человек с СЗФС были рандомизированы для оценки эффективности лечения мелатонином по сравнению с плацебо. Нарушение сна, тяжесть инсомнии, а также снижение работоспособности уменьшились после лечения мелатонином (52,8%) по сравнению с плацебо (24,0%). Побочные эффекты были одинаковыми в обеих группах [33]. Другим методом лечения, используемым при СЗФС, является терапия ярким белым светом, проводимая после пробуждения, при этом также возможно назначение и мелатонина вечером в 17 часов [31].

**Синдром нерегулярного ритма сна и бодрствования (СНРСБ)** характеризуется меняющимися по длительности и времени возникновения периодами сна и бодрствования. Чаще всего эти проблемы возникают у пожилых пациентов с деменцией на фоне дегенерации системы внутренних часов. Мелатонин был признан «не показанным» для этой нозологии на основании данных двух исследований [34, 35]. Его использование существенно не улучшало общее время сна. По данным применения 6 мг мелатонина с медленным высвобождением по сравнению с плацебо среднее значение общего времени сна, оцененное с помощью актиграфии, не отличалось между двумя группами. С. Singer et al. исследовали влияние мелатонина, вводимого за 1 час до сна, на общее время сна (ОВС) у пациентов с болезнью Альцгеймера. Пациенты в этом исследовании не имели диагноза СНРСБ, и поэто-

му данные не подходили для включения в настоящий обзор. Тем не менее в соответствии с результатами другого крупного, хорошо спланированного исследования M. Serfaty et al. также не было выявлено увеличения ОВС при любой дозе мелатонина по сравнению с плацебо. R. Riemersma van der Lek et al. опубликовали еще одно потенциально релевантное комбинированное исследование среди пациентов с деменцией, требующих ухода, у которых не упоминалось наличие СНРСБ. В отличие от других исследований, в этом группа, принимавшая только мелатонин (2,5 мг препарата с немедленным высвобождением, вводившаяся примерно за час до сна), продемонстрировала сокращение времени засыпания и повышение ОВС (по данным актиграфии). При этом отмечались побочные эффекты мелатонина на фон настроения и дневную активность [32].

**Расстройство поведения в быстром сне (РПБС).** РПБС – парасомния, преимущественно характеризующаяся отсутствием мышечной атонии в фазе быстрого сна. Для нее характерно сноговорение, размахивание конечностями, что приводит к нанесению травм себе и потенциальным партнерам. Было обнаружено, что секреция мелатонина у пациентов с РПБС задерживается на 2 часа по сравнению с нормой [36]. Вместе с клоназепамом мелатонин считается терапией первой линии при РПБС. Большинство сообщений об улучшении течения РПБС на фоне приема мелатонина были отчетами об отдельных случаях, открытыми испытаниями или данными ретроспективного анализа. Только три представляли собой рандомизированные клинические испытания с уровнем доказательности I и уровнем качества >50%. Одно из них включало короткую серию из 8 пациентов, получавших 3 мг мелатонина на ночь, которые имели значительное улучшение клинических и полисомнографических показателей при РПБС, и два других с участием 30 пациентов, получавших мелатонин пролонгированного действия в дозе 2–6 мг в день, у которых не было улучшения поведения во сне [37]. По сравнению с клоназепамом мелатонин также имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости с ограниченным потенциалом лекарственного взаимодействия, что является важным фактором для пожилых людей с РПБС, получающих более 2 лекарственных препаратов [38].

**Хроническая инсомния** – нарушение, которое характеризуется трудностями инициации сна, его поддержания в течение ночи или раннего утреннего пробуждения, приводящими к нарушению когнитивных функций, усталости и эмоционального состояния днем. В европейских клинических рекомендациях приводятся данные мета-анализов исследований эффективности мелатонина в отношении инсомнии N. Buscemi et al. и E. Ferracioli-Oda et al., которые сообщили, что применение мелатонина сопровождается сокращением времени засыпания. A. Kuriyama et al. в 2014 г. также обнаружили значительное влияние мелатонина на латентность (на фоне лечения мелатонином сон наступал на 7 мин раньше) и качество сна. Авторы рекомендаций пришли к выводу, что мелатонин является безопасным средством для лечения

инсомнии [39]. Группа L. Palagini et al. подготовила публикацию, в которой высказывается экспертное мнение о возможностях применения мелатонина при этом расстройстве. Мелатонин имеет несколько преимуществ перед другими препаратами, которые могут использоваться при нарушениях сна, поскольку антипсихотические или седативные средства могут вызывать побочные эффекты в виде сонливости, снижения концентрации внимания и нарушения памяти на следующий день после приема. Эксперты рекомендуют мелатонин с замедленным высвобождением в дозе 2 мг для лечения инсомнии при нормальном когнитивном статусе и когнитивных нарушениях, а 3–6 мг мелатонина с немедленным высвобождением для лечения нарушений сна только при когнитивных нарушениях. Это должно быть важно также для улучшения других состояний, зависящих от времени суток, таких как синдром «заходящего солнца», ухудшение когнитивных функций, поведенческие расстройства или другие проблемы со сном, такие как РПБС [29].

Одним из мелатонинсодержащих средств, доступных в Российской Федерации, является комплексный препарат СонНорм Дуо (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия). Препарат содержит мелатонин, масло листьев мяты перечной, экстракт травы пустырника. В сравнительном исследовании было продемонстрировано клиническое преимущество препарата СонНорм Дуо у пациентов с инсомнией перед терапией монопрепаратом мелатонина. Изменение качества сна по данным анкетирования при применении указанных препаратов составило 12 и 5,9 балла соответственно. При этом статистически

значимое улучшение в первой группе было достигнуто уже на 2-й неделе лечения и далее усиливалось. Всего во время исследования было зафиксировано 10 нежелательных явлений – по 5 в каждой группе. Большую выраженность эффекта комплексного препарата СонНорм Дуо по сравнению с монопрепаратом мелатонина авторы объясняют синергичным влиянием на сон активных компонентов пустырника и мяты перечной и мелатонина. При этом безопасность этих средств оказалась сопоставимой. Препарат СонНорм Дуо рекомендован к назначению при расстройствах сна, в том числе обусловленных нарушением ритма сон–бодрствование [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике препараты мелатонина демонстрируют наибольшую эффективность при расстройствах сна, обусловленных нарушением суточного цикла сон–бодрствование – это синдром смены часовых поясов и синдром задержки фазы сна. При других нарушениях сна хронобиологические свойства мелатонина оказываются не столь действенными для своевременной индукции сна (хроническая инсомния) или подавления избыточной двигательной активности (РПБС). Одним из путей увеличения эффективности препаратов мелатонина может стать применение комбинированных средств, сочетающих хронобиологический и седативный эффекты.

Поступила / Received 14.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023  
Принята в печать / Accepted 07.03.2023

## Список литературы / References

- Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(3):434–443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>.
- Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J.M., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006;273(13):2813–2838. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x>.
- Pevet P., Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clock network. *J Physiology-Paris*. 2011;105(4–6):170–182. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.07.001>.
- Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*. 2006;23(1–2):9:21–37. <https://doi.org/10.1080/07420520500464361>.
- Miller S.C., Pandi-Perumal S.R., Esquifino A.I., Cardinali D.P. The role of melatonin in immunoenhancement: Potential application in cancer. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(2):81–87. <https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x>.
- Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni G.J.M., Esquifino A.I., Hardeland R., Cardinali D.P. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res*. 2005;7(4):293–318. <https://doi.org/10.1007/BF03033887>.
- Hardeland R., Pandi-Perumal S.R. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutr Metab*. 2005;(2):1–15. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-22>.
- Guzman-Marin R., Suntsova N., Methippara M., Greiffenstein R., Szymusiak R., McGinty D. Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats. *Eur J Neurosci*. 2005;22(8):2111–2116. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04376.x>.
- Kong X., Li X., Cai Z., Yang N., Liu Y., Shu J., Pan L., Zuo P. Melatonin regulates the viability and differentiation of rat midbrain neural stem cells. *Cell Mol Neurobiol*. 2008;28(4):569–579. <https://doi.org/10.1007/s10571-007-9212-7>.
- Moriya T., Horie N., Mitome M., Shinohara K. Melatonin influences the proliferative and differentiative activity of neural stem cells. *J Pineal Res*. 2007;42(4):411–418. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00435.x>.
- Reiter R.J. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol*. 1991;35(3):169–175. <https://doi.org/10.1007/BF01049063>.
- Iwasaki S., Nakazawa K., Sakai J., Kometani K., Iwashita M., Yoshimura Y., Maruyama T. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res*. 2005;39(3):261–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00244.x>.
- Kennaway D.J. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Semin Perinatol*. 2000;24(4):258–266. <https://doi.org/10.1053/sper.2000.8594>.
- Niles L.P., Armstrong K.J., Rincón Castro L.M., Dao C.V., Sharma R., McMillan C.R. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci*. 2004;(5):1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-41>.
- Ladizesky M.G., Cutrera R.A., Boggio V., Somoza J., Centrella J.M., Mautalen C., Cardinali D.P. Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sci*. 2001;70(5):557–565. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01431-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01431-X).
- Roth J.A., Kim B.G., Lin W.L., Cho M.I. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*. 1999;274(31):22041–22047. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.22041>.
- Koyama H., Nakade O., Takada Y., Kaku T., Lau K.H. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through downregulation 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>.
- Nakade O., Koyama H., Arijji H., Yajima A., Kaku T. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J Pineal Res*. 1999;27(2):106–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1999.tb00603.x>.

19. Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med.* 2015;277(5):513–527. <https://doi.org/10.1111/joim.12347>.
20. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res.* 2008;44(1):26–40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00519.x>.
21. Aleandri V., Spina V., Morini A. The pineal gland and reproduction. *Hum Reprod Update.* 1996;2(3):225–235. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.3.225>.
22. Barrell G.K., Thrun L.A., Brown M.E., Viguie C., Karsch F.J. Importance of photoperiodic signal quality to entrainment of the circannual reproductive rhythm of the Ewe. *Biol Reprod.* 2000;63(3):769–774. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.3.769>.
23. Kauppila A., Kivela A., Pakarinen A., Vakkuri O. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(5):823–828. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-5-823>.
24. Fargason R.E., Fobian A.D., Hablitz L.M., Paul J.R., White B.A., Cropsey K.L., Gamble K.L. Correcting Delayed Circadian Phase with Bright Light Therapy Predicts Improvement in ADHD Symptoms: A Pilot Study. *J Psychiatr Res.* 2017;91:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.004>.
25. Ferri L., Filardi M., Moresco M., Pizza F., Vandi S., Antelmi E. et al. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder and Melatonin Secretion Impairment in a Patient with Pineal Cyst. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(11):1355–1357. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6816>.
26. Flynn-Evans E.E., Lockley S.W. A Pre-Screening Questionnaire to Predict Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24HSWD) among the Blind. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(5):703–710. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5800>.
27. Fukuda T., Haraguchi A., Takahashi M., Nakaoka T., Fukazawa M., Okubo J. et al. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Crossover Trial on the Effect of L-Ornithine Ingestion on the Human Circadian Clock. *Chronobiol Int.* 2018;35(10):1445–1455. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1490315>.
28. Ghaziuddin N., Shamseddeen W., Bertram H., McInnis M., Wilcox H.C., Mitchell P.B. et al. Salivary Melatonin Onset in Youth at Familial Risk for Bipolar Disorder. *Psychiatry Res.* 2019;274:49–57. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.013>.
29. Palagini L., Manni R., Aguglia E., Amore M., Brugnoli R., Bioulac S. et al. International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;12(1):1–15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.688890>.
30. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>.
31. Steele T.A., Louis E.K., Videnovic A., Auger R.R. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):53–74. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01031-8>.
32. Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S., Deriy L.V., Sherene T.M., Sharkey K.M. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1199–1236. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>.
33. Sletten T.L., Magee M., Murray J.M., Gordon C.J., Lovato N., Kennaway D.J. et al. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med.* 2018;15(6):1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002587>.
34. Serfaty M., Kennell-Webb S., Warner J., Blizard R., Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(12):1120–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.760>.
35. Singer C., Tractenberg R.E., Kaye J., Schafer K., Gamst A., Grundman M. et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep.* 2003;26(7):893–901. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.893>.
36. Weissová K., Škrabalová J., Skálová K., Cervená K., Bendová Z., Miletínová E. et al. Circadian rhythms of melatonin and peripheral clock gene expression in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2018;52:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.07.019>.
37. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez, J.A. Current Treatment Options for REM Sleep Behaviour Disorder. *J Pers Med.* 2021;11(11):1–21. <https://doi.org/10.3390/jpm1111204>.
38. McGrane I.R., Leung J.G., St. Louis E.K., Boeve B.F. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. *Sleep Medicine.* 2015;16(1):19–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.09.011>.
39. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Grosej L.D., Ellis J.G. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>.
40. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Бородулина И.В., Павлова С.В. Эффективность и безопасность комбинированного препарата СонНорм Duo у пациентов с инсомнией: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(36):60–65. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/effektivnost\\_i\\_bezopasnost\\_kombinirovannogo\\_preparata\\_sonnorm\\_duo\\_u\\_patsientov\\_s\\_insomniy Rezultaty.html?sphrase\\_id=110601](https://umedp.ru/articles/effektivnost_i_bezopasnost_kombinirovannogo_preparata_sonnorm_duo_u_patsientov_s_insomniy Rezultaty.html?sphrase_id=110601).

### Информация об авторах:

**Горбачев Никита Алексеевич**, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**Полуэкт Михаил Гурьевич**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)

### Information about the authors:

**Nikita A. Gorbachev**, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**Mikhail G. Poluektov**, Cand. Sci (Med.), Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)