

Как добиться идеального сна?

Н.Н. ЗЫБИНА, О.В. ТИХОМИРОВА

*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург*

Секреция мелатонина

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – вещество, открытое американским дерматологом А. Лернером. В организме позвоночных животных небольшие количества мелатонина выделяются сетчаткой глаз и значительные – некоторыми клетками слизистой кишечника, но главным источником системного мелатонина является эпифиз. Мелатонин синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана. Ритм его секреции эпифизом носит четко выраженный циркадианный характер. Уровень указанного гормона в крови начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности, достигает максимума в середине ночи (в 2–3 часа), затем прогрессивно уменьшается к утру. В дневное время секреция мелатонина остается на очень низком уровне. Циркадианный ритм выработки мелатонина эпифизом задается супрахиазматическим ядром таламуса (СХЯ) в зависимости от уровня освещенности [1-2].

Мелатонин выполняет функцию химического переносчика информации из циркадианного водителя ритма. Центральные мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 сосредоточены преимущественно в СХЯ, в котором мелатонин действует по принципу обратной негативной связи. Кроме того, наличие MT1 и MT2 рецепторов в сосудах, адипоцитах, печени, поджелудочной железе определяет функции мелатонина в регуляции цикла сон-бодрствование и синхронизации наступления сна с изменением метаболических процессов и функционирования внутренних органов. Нарушение циркадианного ритма синтеза мелатонина приводит к развитию десинхроноза, который проявляется в

рассогласовании суточных ритмов в работе различных функциональных систем и развитию целого ряда заболеваний.

Лабораторная диагностика

В среднем, в организме взрослого человека синтезируется за день около 30 мг мелатонина. В крови человека более 80% циркулирующего мелатонина имеет эпифизарное происхождение. Период полужизни мелатонина в организме человека составляет, по разным данным, от 30 до 50 минут. Инактивация мелатонина происходит главным образом в печени, где под воздействием системы микросомальных окислительных ферментов он превращается в 6-оксимелатонин. Большая часть окисленного мелатонина выводится с мочой и калом в виде сульфатного конъюгата 6-сульфатоксимелатонина (6-оксиМТ).

В настоящее время в клинической лабораторной диагностике существуют методы с аналитическими характеристиками, позволяющими определять как содержания мелатонина в плазме и слюне, так и его производного 6-оксиМТ в моче. Вследствие выраженных почасовых колебаний уровня мелатонина в крови и быстром распаде мелатонина (период полувыведения не более 50 минут), объективная оценка содержания мелатонина возможна только при постановке катетера и многократном в течение суток заборе крови, что не может быть рекомендовано для широкого применения в клинической практике. В связи с этим наиболее широко в настоящее время применяется оценка содержания основного метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина в моче. Учитывая выраженную зависимость синтеза мелатонина от времени суток, принято оценивать концентрацию или экскрецию 6-оксиМТ отдельно в ночной и дневной порциях мочи.

Стандартизация преаналитического этапа определения метаболитов мелатонина в моче должна стать обязательной процедурой при использовании этого теста в диагностических целях. Данные об экскреции 6-СОМТ могут стать основанием для определения дополнительных показаний к назначению

мелатонина при лечении инсомнии и других заболеваний. В оценке метаболизма мелатонина в клинической практике кроме уровня ночной экскреции его метаболитов важным может оказаться уровень дневной, ночной и вечерней экскреции и соотношение этих параметров.

Индивидуальные колебания

Сложность в интерпретации полученных данных по экскреции мелатонина у пациентов связана с большим разбросом индивидуальных значений. Выраженные индивидуальные колебания уровня мелатонина среди здоровых испытуемых связывают с вариабельностью размеров шишковидной железы. Данные аутопсии выявили значительную вариабельность размеров шишковидной железы, достигающую 20-кратных различий между индивидуумами [3]. Такие же, значительные колебания в уровне секреции мелатонина отмечались многими исследователями у здоровых испытуемых [4-5]. Исследование соотношения размеров шишковидной железы у 122 мужчин в возрасте $75 \pm 2,2$ лет с помощью МРТ и количеством 6-оксиМТ в утренней порции мочи выявило сильную корреляцию объема паренхимы с уровнем 6-оксиМТ, при значительной вариабельности как объема паренхимы (от 65 до 503 мм³), так и концентрации мелатонина в утренней порции мочи (21 ± 16 нг/мл) [6]. Зависимости между секрецией мелатонина и наличием кист или кальцификатов в шишковидной железе выявлено не было. Единственным значимым для синтеза мелатонина явился объем паренхимы, состоящий из активных пинеалоцитов. В другом исследовании была выявлена значимая связь между объемом паренхимы и количеством 6-оксиМТ в суточной моче [7]. Важным выводом этих исследований явилось доказательство связи уровня секреции мелатонина с объемом паренхимы, а не объемом всей шишковидной железы, которая может включать как кисты, так и кальцификаты. Эта зависимость осталась значимой после исключения влияния возраста, наличия инсомнии, индекса массы тела.

Факторы, определяющие снижение синтеза мелатонина эпифизом

Возраст. Синтез мелатонина шишковидной железой быстро нарастает после рождения ребенка, достигая максимума к 2-4 годам. Резкое снижение синтеза мелатонина происходит в пубертатном периоде и затем отмечается медленное прогрессивное снижение синтеза мелатонина в течение жизни (рис. 1). Прогрессивное снижение синтеза мелатонина при нормальном старении связывают с уменьшением объема функционально активной шишковидной железы в связи с ее кальцифицированием, дегенерацией супрахиазматического ядра, гормональными перестройками в организме. Отмечается преимущественное снижение синтеза ночного мелатонина с достаточно большими индивидуальными колебаниями.

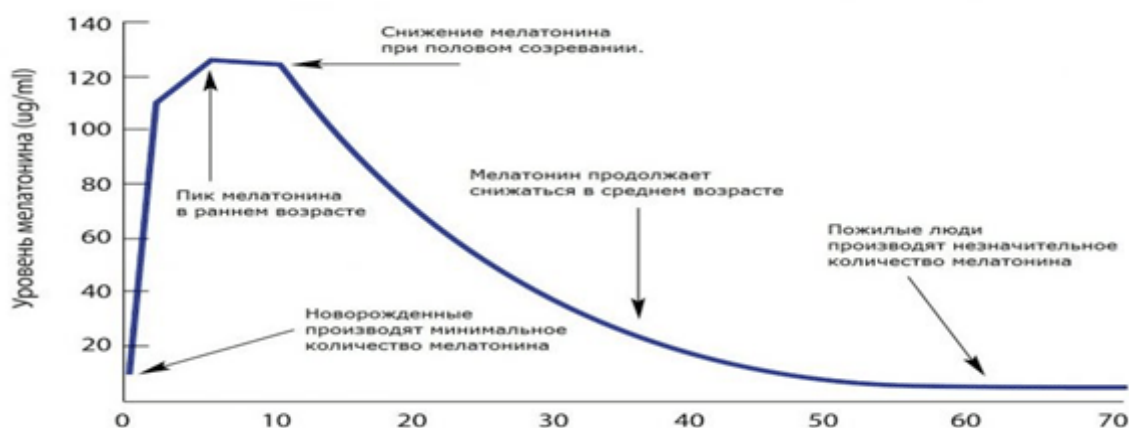


Рис. 1. Снижение синтеза мелатонина с возрастом

(Цит по Journal of anti-aging medicine; Pierpaoli W; 2(4):343-348 (1999))

Вредные привычки. Снижение уровня мелатонина выявлено у активных курильщиков [8]. Употребление алкоголя также снижает синтез мелатонина и вызывает нарушения сна [9].

Лекарственные средства. Многие лекарственные средства, широко используемые в современной медицине, значительно снижают синтез эндогенного мелатонина. В этот перечень входят бета-блокаторы [10, 11], бензодиазепины [12], нестероидные противовоспалительные средства [13,14]. Наиболее значимым для секреции мелатонина является

прием бета-блокаторов, которые вызывают снижение секреции мелатонина до 50%. Именно снижение синтеза мелатонина является одной из важнейших причин развития инсомнии при приеме этих лекарственных средств.

Освещенность. Другим важным фактором, определяющим снижение синтеза мелатонина эпифизом является освещенность. При сохранении даже незначительного внешнего освещения в вечернее и ночное время (включенный компьютер, огни наружной рекламы, ночник) секреция мелатонина эпифизом будет нарушена. Оценка концентрации мелатонина в крови во время сна у здоровых волонтеров показала снижение синтеза мелатонина более чем на 50% при сне с сохраненным светом, по сравнению со сном в темноте. Выявлена также значимая разница в синтезе мелатонина в зависимости от интенсивности освещенности комнаты перед сном [15].

Характерная для современной жизни искусственная иллюминация в ночное время тормозит синтез эндогенного мелатонина. По данным многочисленных исследований прогрессивное увеличение освещенности в ночное время наносит серьезную угрозу здоровью жителей Земли. Нарушение циркадианной динамики синтеза мелатонина, связанное с освещенностью и работой в ночное время проявляется десинхронозами, которые повышают риск развития различных соматических, нейродегенеративных заболеваний и рака [1, 16].

Расстройства цикла «сон-бодрствование». Расстройства цикла «сон-бодрствование» включают синдром задержки фазы сна, синдром опережающей фазы сна, расстройство цикла «сон-бодрствование» при сменной работе и при смене часовых поясов (jet lag). Мелатонин играет ведущую роль в лечение этих расстройств сна.

Синдром задержки фазы сна – при этом расстройстве привычное время сна задерживается по отношению к желаемому и принятому в социальной среде не менее чем на 2 часа, что определяется по жалобам пациента на невозможность заснуть и трудности при пробуждении в

желаемое или назначенное время суток. Позднее засыпание сопровождается мучительным утренним пробуждением и сонливостью в первую половину дня. Распространенность данного состояния максимальна среди подростков и составляет 7-16 %. Показана роль генетических факторов в развитии этого синдрома. Характерным является сдвиг синтеза эндогенного мелатонина на более позднее, чем в норме время. Лечение этого синдрома включает прием мелатонина за час до желаемого сна и использование фототерапии при пробуждении.

Синдром опережающей фазы сна – при этом нарушении привычное время сна наступает раньше, чем желаемое или принятое в социальной среде не менее чем на 2 часа, что определяется по жалобам пациента на сильную тягу ко сну в вечернее время и раннее окончательное пробуждение. Распространенность этого синдрома не превышает 1 % среди лиц среднего возраста. В лечении синдрома опережающей фазы сна используется хронотерапевтический подход.

Расстройство цикла «сон-бодрствование» при сменной работе – состояние, характеризующееся симптомами инсомнии и дневной сонливости, возникающее в связи со сменным графиком труда. Проявления расстройства зависят от графика труда. Необходимо соблюдать рекомендации по гигиене сна и организовывать максимально возможную продолжительность сна в условиях сменной работы. Медикаментозная терапия включает использование мелатонина при необходимости спать в дневное время, фототерапию и психостимуляторы для уменьшения сонливости при необходимости работать в ночное время.

Расстройство цикла «сон-бодрствование» при смене часовых поясов (jet lag) – это состояние, проявляющееся инсомнией, избыточной дневной сонливостью и нарушением дневного функционирования которые возникли при быстром перемещении через 2 и более часовых поясов. Причиной развития расстройства является возникшее несоответствие деятельности внутреннего пейсмейкера с локальным временем. Выраженность возникающего после перелета дискомфорта зависит от направления перелета, возраста,

хронотипа. При перелете в восточном направлении возникают трудности засыпания, при перелете в западном направлении возникает необходимость ложиться спать позже, что переносится легче. Обычно симптомы держатся не более 2-3 дней, пока происходит адаптация к новому часовому поясу. При недостаточной адаптации к новым условиям рекомендуется использование Z-гипнотиков. Другим средством, облегчающим фазовый сдвиг, является мелатонин.

Заболевания, при которых доказана эффективность лечения мелатонином

Сахарный диабет и метаболический синдром. Прогрессивный рост распространенности ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа (СД 2) последние 50 лет часто связывают со снижением физической активности и неправильным, избыточным питанием. Однако все больше данных свидетельствует о решающей роли дефицита сна и десинхроноза в развитии этих состояний. Показано, что метаболический синдром и сахарный диабет ассоциированы с окислительным стрессом, активацией провоспалительных цитокинов, протромботических медиаторов и снижением ночной секреции мелатонина. Оценка концентрации 6-окси МТ в первой утренней порции мочи у пациентов без диабета и дальнейшее 12- летнее наблюдение за ними показало достоверно более низкий исходный уровень 6-оксиМТ у пациентов с последующим развитием СД 2 типа (1910 [340-7980]) по сравнению с группой без развития диабета (2410 [430 -9922] мг/дл, $p = 0,02$). Исключение влияния других факторов позволило доказать наличие независимой ассоциации между сниженной секрецией мелатонина и СД 2 типа [17]. Добавление мелатонина к стандартной терапии метаболического синдрома и сахарного диабета показало свою эффективность в снижении артериального давления, нормализации обмена липидов, углеводного обмена [18, 19].

Онкологические заболевания. Эпидемиологические исследования показали, что десинхроноз, вызванный работой в ночное время, повышает риск развития рака молочной

железы, простаты, прямой кишки, легкого. Немелкоклеточный рак легкого - ведущая причина смерти от рака во всем мире. Рак легкого составляет около 13 % от всех диагностированных раков. Более 85 % раков легких классифицируются как немелкоклеточные, 5-летняя выживаемость при которых составляет только 15,9 %. Оперативное лечение и химиотерапия показывают низкую эффективность. Данные об антиканцерогенных свойствах мелатонина [20] и снижение уровня мелатонина у пациентов с раком легкого [21] послужили обоснованием для назначения мелатонина этим пациентам. Ряд клинических исследований убедительно показали, что добавление мелатонина к стандартной химиотерапии значительно повышает эффективность лечения, уменьшает побочные эффекты химиотерапии, улучшает качество жизни и увеличивает 5-летнюю выживаемость [22, 23]. Во всех исследованиях применяли высокие дозы мелатонина – 20 мг/день.

Нейродегенерация и мелатонин. Многочисленные нейродегенеративные заболевания, среди которых наибольшее внимание приковано к болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА), сопровождаются различными нарушениями сна. Более того, дефицит сна имеет существенное значение для прогрессирования деменции, так как дренажная функция и удаление продуктов обмена из головного мозга, в том числе амилоида, происходит преимущественно во сне [24]. Прогрессирование нейродегенеративных заболеваний связано также с окислительным стрессом и дисфункцией митохондрий. Наличие у мелатонина выраженных антиоксидантных свойств, а также способности избирательно накапливаться в мембранах митохондрий, нормализуя их работу, рассматривается как ведущий механизм нейропротективного действия мелатонина при болезни Альцгеймера [25]. Исследования по изучению секреции мелатонина при БА малочисленны и свидетельствуют об отсутствии корреляции между БА, нарушением сна и уровнем секреции 6-оксиМТ [26]. В тоже время показано, что длительный (1-4 месяца) прием мелатонина в дозах от 3 до 9 мг способствует нормализации сна и имеет потенциальное положительное

влияние на когнитивные функции при болезни Альцгеймера [27, 28].

Отдельного упоминания заслуживает нарушение сна в виде нарушения поведения в фазу быстрого сна. Расстройство поведения в фазу быстрого сна (РПБС) проявляется различной двигательной и речевой активностью.

Двигательная активность варьирует от отдельных вздрагиваний до сложных агрессивных форм поведения с толканием, хватанием предметов, что может приводить к травматизации, как самого пациента, так и партнера по постели. Двигательная активность часто сопровождается речевой продукцией. В отличие от снохождения пациенты не покидают кровать, глаза их закрыты. Эпизоды возникают преимущественно во второй половине ночи, во время быстрого сна и характер двигательной и речевой продукции отражает характер сновидений.

Распространенность РПБС в популяции составляет 1-2 %, возникает преимущественно в возрасте старше 50 лет.

Выделяют идиопатическое РПБС, и вторичное, развивающиеся у пациентов с синуклеинопатиями (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия), аутоиммунными заболеваниями (нарколепсия, лимбический энцефалит), с очаговыми поражениями ствола мозга (инсульт, рассеянный склероз), при абстиненции и отмене ряда психотропных средств (антихолинергических и серотонинергических). Так как почти у всех пациентов с идиопатическим РПБС в дальнейшем развивается нейродегенеративное заболевание, эта категория РПБС тоже может быть отнесена к вторичным.

Препаратом выбора является клоназепам в дозе 0,5 – 2,0 мг за 30 минут до сна (уровень А). Клоназепам значительно снижает двигательную активность и травматизм, связанный с РПБС. Ограничениями для использования являются наличие деменции, нарушений походки и синдрома обструктивного апноэ сна, так как клоназепам будет усиливать эти проявления.

Мелатонин в дозе 3-12 мг может быть использован для лечения РПБС (уровень В). Его эффективность в контроле как первичного, так и ассоциированного с синуклеинопатиями РПБС меньше, чем у клоназепама, но больше, чем у других используемых средств. Мелатонин может быть препаратом выбора при лечении РПБС у пациентов с когнитивными расстройствами, нарушениями походки и синдромом обструктивного апноэ сна [29]. Мелатонин может назначаться как изолированно, так и в сочетании с клоназепамом.

Инсомния и мелатонин. Инсомния — повторные нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляющиеся нарушением дневной деятельности разного вида. Нарушения сна наряду с головными болями и дорсалгиями являются наиболее частыми жалобами при обращении к неврологу. По данным эпидемиологии, инсомния встречается у 28–45 % популяции и в половине случаев является важной проблемой требующей лечения. При этом 1,5–3 % популяции постоянно и 25–29 % эпизодически принимают снотворные препараты.

Наступление сна и его отдельных стадий связано с деятельностью сложной сети нервных структур, которая функционирует с помощью различных нейромедиаторных систем, среди которых важную роль отводят мелатонину. Эти представления позволяют предположить возможный дефицит эндогенного мелатонина у пациентов с инсомнией и обосновывают назначение экзогенного мелатонина.

В настоящее время имеется большое количество исследований свидетельствующих об эффективности использования мелатонина с целью улучшения качества и эффективности сна. Эффективность препаратов мелатонина при инсомнии подтверждена как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [30-33]. Показано, что длительное применение не сопровождается снижением эффективности или развитием серьезных нежелательных явлений [34]. Проведение мета-анализа клинических испытаний применения экзогенного мелатонина [35] доказало его эффективность в лечении инсомнии. Были получены

данные о значимом снижении времени наступления сна у пациентов с первичными расстройствами сна, получавшими экзогенный мелатонин по сравнению с группой плацебо.

Следует отметить, что в подавляющем количестве исследований критерием включения было наличие инсомнии, вне зависимости от уровня эндогенного мелатонина.

Исследования экскреции 6-оксиМТ у пациентов с инсомнией малочисленны и результаты их противоречивы. В ряде исследований было показано снижение экскреции 6-оксиМТ в ночной порции мочи у пациентов с инсомнией по сравнению с контролем [36 - 38], однако в других работах такой связи обнаружено не было [39-40]. Наиболее значительное снижение экскреции 6-оксиМТ в ночной порции выявлено у пациентов с инсомнией в возрасте старше 55 лет. Hajak с соавт. [41, 42] в своих исследованиях получили низкий уровень мелатонина у пациентов с длительно существующей инсомнией (>5лет) по сравнению с пациентами с непродолжительной инсомнией (<5 лет). Был сделан вывод, что возможно уровень мелатонина связан с продолжительностью нарушений сна. Показано более значимое снижение экскреции 6-оксиМТ у пациентов с инсомнией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [31].

У пациентов с сочетанием кардиоваскулярной патологии с инсомнией диагностика экскреции 6-оксиМТ приобретает дополнительное значение, так как известно, что снижение синтеза мелатонина связано не только с развитием инсомнии, но и ассоциировано с риском развития сахарного диабета и артериальной гипертензии. Выявление снижения 6-оксиМТ у этих пациентов и назначение мелатонина в этом случае будут иметь значение как для лечения инсомнии, так и кардиоваскулярного заболевания.

Заключение

Мелатонин обладает широким терапевтическим потенциалом, нормализуя циркадианные ритмы и проявляя свои антиоксидантные, противовоспалительные, анальгезирующие и антиканцерогенные свойства. Отсутствие у мелатонина значимых побочных эффектов, в отличие от

снотворных препаратов, определяет широкие возможности его использования.

До недавнего времени на фармацевтическом рынке России было только два препарата мелатонина зарубежных производителей (Мелаксен и Циркадин). В 2016 г. на Российский рынок был выведен российский препарат **Соннован, содержащий 3 мг мелатонина. Соннован рекомендуется принимать в качестве снотворного по 3 мг за 30 – 40 минут перед сном, в качестве адаптогена при смене часовых поясов за 1 день до перелета и в последующие 2-5 дней по 3 мг за 30-40 минут до сна.** Важно подчеркнуть, что мелатонин является регулятором циркадианных ритмов и поэтому рекомендация приема за 30 минут до сна должна быть дополнена рекомендацией приема в одно и то же время.

Наибольшая эффективность мелатонина при лечении хронической инсомнии отмечена у пациентов старше 55 лет, у пациентов принимающих бета-блокаторы, у пациентов с длительностью инсомнии более 5 лет и у пациентов со снижением ночного синтеза мелатонина.

Инсомния часто наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом, нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями. Мелатонин должен быть препаратом выбора и в этих случаях, так как он будет оказывать нормализующее влияние не только на сон, но и на основное заболевание.

Литература/References

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / Спб.: Изд-во «Система». 2007. 40 с.
2. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: Физиология и нейрхимия цикла «бодрствование — сон» / М.: БИНОМ., Лаборатория знаний. 2012. 239 с.
3. Hasegawa A., Ohtsubo K., Mori W. Pineal gland in old age; quantitative and qualitative morphological study of 168

- human autopsy cases // Brain Res. 1987. Vol.409. №2. P. 343–349.
4. Arendt J. Melatonin and human rhythms // Chronobiol Int. 2006. Vol.23. № 1–2. P. 21–37.
 5. Bergiannaki J.D., Soldatos C.R., Paparrigopoulos T.J. et al. Low and high melatonin excretors among healthy individuals // J Pineal Res. 1995. Vol.18. № 3. P. 159–164.
 6. Sigurdardottir L.G., Markt S.C., Sigurdsson S. et al. Pineal Gland Volume Assessed by MRI and its Correlation with 6-Sulfatoxymelatonin Levels among Older Men // J Biol Rhythms. 2016. Vol. 31. № 5. P. 461–469.
 7. Kunz D., Schmitz S., Mahlberg R. et al. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion // Neuropsychopharmacology. 1999. Vol. 21. № 6. P. 765–772.
 8. Ozguner F., Koyu A., Cesur G. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels // Toxicol Ind Health. 2005. Vol. 21. № 1-2. P. 21–26.
 9. Kuhlwein E., Hauger R.L., Irwin M.R. Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics // Biol Psychiatry. 2003. Vol.54. № 12. P. 1437–1443.
 10. Cowen P.J., Bevan J.S., Gosden B., Elliott S.A. Treatment with beta-adrenoceptor blockers reduces plasma melatonin concentration // Br J Clin Pharmacol. 1985; Vol. 19. № 2. P. 258–260.
 11. Rommel T., Demisch L. Influence of chronic beta-adrenoreceptor blocker treatment on melatonin secretion and sleep quality in patients with essential hypertension // J Neural Transm Gen Sect. 1994. Vol. 95. № 1. P. 39–48.
 12. McIntyre I.M., Burrows G.D., Norman T.R. Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans // Biol Psychiatry. 1988 Vol. 24. № 1. P. 108–112.

13. Murphy P.J., Badia P., Myers B.L. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans // *Physiol Behav.* 1994. Vol. 55. № 6. P. 1063–1066.
14. Surrall K, Smith J.A., Bird H., Okala B. et al. Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin // *J Pharm Pharmacol.* 1987. Vol. 39. № 10. P. 840–843.
15. Gooley J.J., Chamberlain K., Smith K.A. et al. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol.96. № 3. P. 463–472.
16. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A. et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review // *Crit Rev Oncog.* 2007. Vol. 13 P. 303-328.
17. McMullan C.J., Hu F.B., Forman J.P. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes // *JAMA* . 2013. Vol. 309. № 13. P. 1388–1396.
18. Możdżan M., Możdżan M., Chałubiński M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension // *Arch Med Sci.* 2014. Vol. 29. № 4. P. 669-675.
19. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Дефицит мелатонина, ожирение и инсулинорезистентность: очевидные и неочевидные взаимосвязи // *Вопросы диетологии.* 2017. Т. 7. № 2. С. 23–32.
20. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim Biophys Acta.* 2006; Vol. 1757. № 5-6. P. 73-89.
21. Mazzocchi G., Carughi S., De Cata A. et al. Melatonin and cortisol serum levels in lung cancer patients at different stages of disease // *Med Sci Monit.* 2005. №11. P. 284-288.
22. Lissoni P., Paolorossi F., Ardizzoia A. et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line

- treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state // J Pineal Res. 1997. Vol. 23. P. 15-19.
23. Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms // Pathol Biol (Paris). 2007. Vol. 55. P. 201-204.
 24. Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future // Annu Rev Pathol. 2018. Vol. 24. № 13. P. 379-394
 25. Leon J., Acuna-Castroviejo D., Escames G. Et al. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction // J. Pineal Res. 2005. Vol. 38. P. 1–9.
 26. Luboshitzky R., Shen-Orr Z., Tzischichinsky O. Et al. Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease // Chronobiol Int. 2001 Vol. 18. №3. P. 513-524.
 27. Musiek E., Xiong D.D., Holtzman D.M.. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease // Exp Mol Med. 2015. Vol. 47. № 3. e148
 28. Cardinali D.P., Vigo D. E., Olivar N. et al. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease // Antioxidants (Basel) 2014. Vol. 3. № 2. P. 245–277.
 29. McGrane I.R., Leung J.G., Louis E.K., Boeve B.F. Melatonin Therapy for REM Sleep Behavior Disorder: A Critical Review of Evidence // Sleep Med. 2015 . Vol. 16. №1. P. 19–26.
 30. Hughes R.J., Sack R.L., Lewy A.J. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in clinical trial of melatonin replacement // Sleep. 1998. Vol. 21. P. 52– 68.
 31. Leger D., Laudon M., Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to

- the response to melatonin replacement therapy // Am j med. 2004. Vol. 116 № 2. P. 91– 95.
32. Ellis C. M., Lemmens G., Parkes D. Melatonin and insomnia // J. Sleep Res. 1996. Vol. 5. P. 61–65.
 33. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н. с соавт. 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. Т. 112. № 9. С. 26–31.
 34. Andersen L.P., Gögenur I., Rosenberg J., Reiter R.J. The Safety of melatonin in humans // Clin. Drug Investig. 2016. Vol. 36. № 3. P. 169–175.
 35. Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.
 36. Leger D., Laudon M., Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy // Am. J. Med. 2004. Vol.116. P. 91 – 95.
 37. Attenburrow, M.E.J. Dowling B.A., Sharpley P.J. et al. Case-study of evening melatonin concentration in primary insomnia // Brit med j. 1996. Vol. 312. P. 1263 – 1264.
 38. Тихомирова О.В., Бутырина Е.В., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю. Оценка экскреции основного метаболита мелатонина в диагностике психофизиологической инсомнии / Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2013. №3. С. 46 – 52.
 39. Lushington, K., Lack L., Kennaway D.J. et al. 6-Sulfatoxymelatonin excretion and self-reported sleep in good sleeping controls and 55-80-year-old insomniacs // J sleep res. 1998. Vol. 7. P. 75 – 83.
 40. Lushington, K. Dawson D., Kennaway D.J. et al. The relationship between 6-sulphatoxymelatonin and

polysomnographic sleep in good sleeping controls and wake maintenance insomniacs, aged 55-80 years // J sleep res. 1999. Vol. 8. P. 57 – 64.

41. Hajak, G., Rodenbeck A., Staedt J. et al. Nocturnal plasma melatonin excretion in patients suffering from chronic primary insomnia // J. pineal res. 1995. Vol. 19. P. 116 – 122.
42. Hajak, G. Rodenbeck A., Huther G. et al. Nocturnal melatonin secretion and its modification by treatment in patients with sleep disorders // Adv Exp Med Biol. 1999. Vol. 467. P. 89 – 93.

Адрес для переписки olvitikhomirova@gmail.com

Тихомирова Ольга Викторовна

Заведующий отделом клинической неврологии и медицины сна

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна

Н.Н. ЗЫБИНА, О.В. ТИХОМИРОВА

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Гормон шишковидной железы мелатонин является предметом интенсивных исследований в связи с его многофункциональностью и широким терапевтическим потенциалом. В обзоре представлены данные о зависимости синтеза эндогенного мелатонина от времени суток, возраста, размеров шишковидной железы, освещенности, приема бета-блокаторов и ряда других медикаментов. Обсуждаются результаты исследований по нарушению секреции и эффективности использования экзогенного мелатонина при расстройствах цикла сон-бодрствование, инсомнии,

нейродегенерации, сахарном диабете, онкологических заболеваниях.

Ключевые слова:

Мелатонин, экскреция 6-сульфатоксимелатонина, терапия, нарушения сна

Melatonin Parasecretion and Replacement Therapy Efficacy at Sleep Disturbances

N.N. ZYBINA, O.V. TIKHOMIROVA

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg

Melatonin, pineal gland hormone, is a subject of active studies due to its multifunctional performance and wide therapeutic potential. The review presents data on dependence of endogenous melatonin synthesis on the time of day, age, pineal gland size, lighting conditions, administration of beta-blockers and a number of other medications. The article discusses the results of studies on parasecretion and efficacy of exogenous melatonin use at sleep-wake cycle disturbances, insomnia, neurodegeneration, diabetes mellitus and oncological diseases.

Key words: Melatonin, 6-Sulfatoxymelatonin excretion, therapy, sleep disorders.