

Роль экзогенного мелатонина в регуляции сна

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Н. В. Балашова¹, Ю. А. Пигарева², Э. В. Анкваб¹, Т. И. Хаджимуратова¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Мелатонин – естественный гормон, вырабатываемый эпифизом, является производным серотонина. Одним из ключевых свойств мелатонина является его хронобиологическая способность, реализуемая многоуровневой синхронизацией биологических процессов. Физиологически секреция мелатонина повышается при наступлении темноты и снижается утром. В настоящее время доказана роль мелатонина в регуляции сна, циркадных ритмов, адаптации организма к быстрой смене часовых поясов. При снижении выработки эндогенного мелатонина у ряда людей (при расстройстве суточных биоритмов в связи с дальним перелетом, сменной работе, бессоннице) применение экзогенного мелатонина улучшает качество сна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин, хронобиология, циркадность ритма, биоритмы, депривация сна, бессонница (инсомния), режим сна, сменная работа, длительные перелеты, нейродегенеративные заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The role of exogenous melatonin in the regulation of sleep

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, N. V. Balashova¹, Yu. A. Pigareva², E. V. Ankva¹, T. I. Khadzhimuratova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

SUMMARY

Melatonin is a natural hormone produced by the pineal gland and is a derivative of serotonin. One of the key properties of melatonin is its chronobiological ability, realized by multilevel synchronization of biological processes. Physiologically, melatonin secretion increases at night and decreases in the morning. At present, the role of melatonin in the regulation of sleep, circadian rhythms, and adaptation of the body to a rapid change in time zones has been proven. With a decrease in the production of endogenous melatonin in a number of people (with a disorder of daily biorhythms due to long-distance flights, shift work, insomnia), the use of exogenous melatonin improves the quality of sleep.

KEY WORDS: melatonin, chronobiology, circadian rhythm, biorhythms, sleep deprivation, insomnia (insomnia), sleep pattern, shift work, long flights, neurodegenerative diseases.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

В зависимости от метода диагностики распространенность нарушений сна в общей популяции варьируется от 5 до 50 % [1]. Расстройства сна включают в себя гиперсомнии, инсомнии, нарушение циркадного ритма, парасомнии и соннозависимые дыхательные расстройства [2]. В регуляции цикла «сон-бодрствование» принимает участие сложная сеть нервных структур, осуществляющих свою функцию посредством нескольких нейромедиаторов. Регуляторные системы цикла «бодрствование-сон» можно разделить на механизмы, обеспечивающие бодрствование, и механизмы запуска и поддержания медленноволновой и быстроволновой фаз сна. Следует, однако, иметь в виду, что это разделение является условным, поскольку указанные регуляторные системы функционируют в тесной взаимосвязи и модулируют активность друг друга. От туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса стимулирующие сигналы идут в зоны ствола мозга, ответственные за бодрствование: голубое пятно (содержит норадреналинергические нейроны), дорсальные ядра шва (серотонинергические нейроны), вентральные ядра покрышки среднего мозга (допаминергические нейроны) и базальный отдел переднего мозга (ацетилхолинергические нейроны). Из указанных зон импульсы диффузно

проецируются на кору большого мозга и обеспечивают поддержание бодрствования [3].

Известно более 30 веществ, способных индуцировать сон. Их обнаруживают в различных органах, тканях и жидких средах организма. В их числе следует отметить окситоцин и вазопрессин, оксид азота, простагландины, гормон роста и особо выделить мелатонин, который является ключевым регулятором сна [4]. Считается, что мелатонин связывается со специфическими мелатониновыми рецепторами нейронов коры головного мозга, вызывая сон [5].

Мелатонин синтезируется почти всеми организмами, от примитивных фотосинтезирующих бактерий до человека [6]. Впервые этот гормон был выделен из эпифиза коров группой американского дерматолога Аарона Лернера в 1958 г. [7]. У человека именно эпифиз является основным источником мелатонина системного действия. Мелатонин, образующийся в периферических органах и тканях (сетчатка, желудочно-кишечный тракт, кожа и др.), оказывает ауто- и паракринное действие.

Образование мелатонина в эпифизе контролируется супрахиазматическим ядром (СХЯ) гипоталамуса и зависит от освещения. СХЯ является главным регулятором суточных ритмов в организме. Помимо цикла «сон-бодрствование» он

контролирует суточные ритмы температуры, приема пищи, синтеза гормонов и др. Синтез мелатонина в организме зависит от множества факторов, включая длительность светового дня, применение люминесцентных ламп и использование цифровых устройств, возраст, прием лекарственных препаратов (бензодиазепины, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы кальциевых каналов и др.), состояния питания и действия нейропептидов [8]. Мелатонин синтезируется преимущественно ночью из серотонина, который, в свою очередь, является производным аминокислоты триптофана. Ограничение поступления триптофана снижает образование мелатонина [9]. В образовании мелатонина принимают участие также витамины группы В, железо и магний. Их дефицит также будет влиять на содержание мелатонина в организме [10, 11].

Мелатонин хорошо растворим и в воде, и в жирах, благодаря чему легко транспортируется и проникает через барьеры и мембраны клеток. Образовавшийся в эпифизе мелатонин сразу поступает в кровоток, и его содержание в плазме отражает интенсивность синтеза. Концентрация мелатонина в дневное время составляет 2–10 пг/мл, возрастая между 3 и 4 часами ночи до 100–200 пг/мл [11, 12]. Уровень мелатонина может сильно варьировать у разных людей, но колебания у одного и того же человека повторяются изо дня в день [11]. Транспорт мелатонина в крови обеспечивает преимущественно альбумин. Мелатонин оказывает свое регулирующее действие на функцию органов и систем за счет воздействия на мембранные рецепторы 1-го и 2-го типов (MT₁ и MT₂), а также за счет регуляции ядерных рецепторов, относящихся к подсемейству RZR/ROR-ретиноидных рецепторов [13, 14]. В настоящее время мелатонин считается плейотропным гормоном, который оказывает важное влияние на циркадный ритм [15], иммунную систему [16], энергетический обмен [17], иммунные и онкологические процессы [18] и многое другое.

Мелатонин быстро гидролизуетс-я в печени и экскретируется с мочой. Основным метаболитом является 6-гидроксимелатонин-сульфат (6-COMT), содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом.

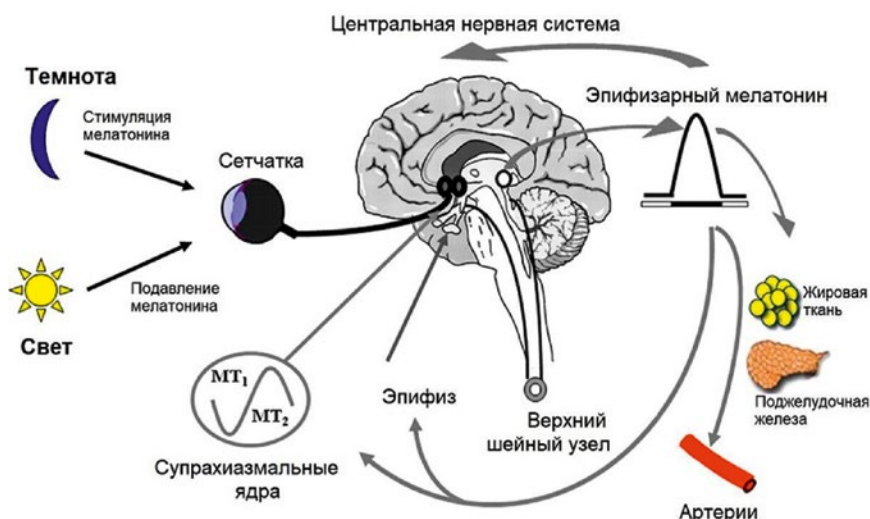
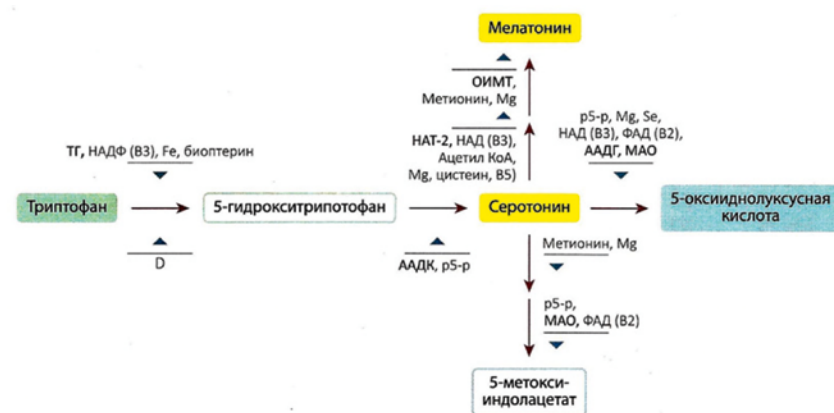


Рисунок 1. Схема действия мелатонина [13]



Ферменты	Кофакторы
ТГ – триптофангидроксилаза	D – витамин D
ААДК – ароматическая L-аминокислота декарбоксилаза	НАДФ – никотинамидадениндинуклеотид /фосфат (витамин B3)
НАТ-2 – N-ацетилтрансфераза – <i>ключевой фермент синтеза мелатонина</i>	Fe – железо
ОИМТ – оксииндол-О-метилтрансфераза	р5р – пиридоксаль-5-фосфат (витамин B6)
МАО – моноаминоксидаза	B5 – витамин B5
ААДГ – альдегид/альдоза – дегидрогеназа	ФАД – флавинадениндинуклеотид (витамин B2)
	Mg – магний
	Se – селен
	Метионин в форме S-аденозилметионина

Рисунок 2. Синтез мелатонина [21]

Синхронизация деятельности СХЯ с 24-часовым суточным циклом осуществляется за счет действия света на фоторецепторы сетчатки и передачу сигнала через ретиногипоталамический тракт. В ответ на действие света происходит высвобождение норадреналина из синапсов нервных волокон, идущих от СХЯ к эпифизу, и блокируется превращение триптофана в мелатонин [19]. Благодаря контролю гипоталамуса мелатонин ритмично синтезируется в эпифизе исключительно в темное время суток [20].

Концентрация мелатонина в сыворотке крови значительно варьируется с возрастом. У младенцев секреция мелатонина очень низкая, ритм собственной секреции мелатонина устанавливается примерно в 3-месячном возрасте. Плод и новорожденный зависят от мелатонина матери. Во время беременности мелатонин легко проникает через плаценту. Количество мелатонина в грудном молоке человека также следует циркадному ритму: высокий уровень в ночное время и практически неопределяемый в течение дня [22]. Помимо изменений в содержании мелатонина,

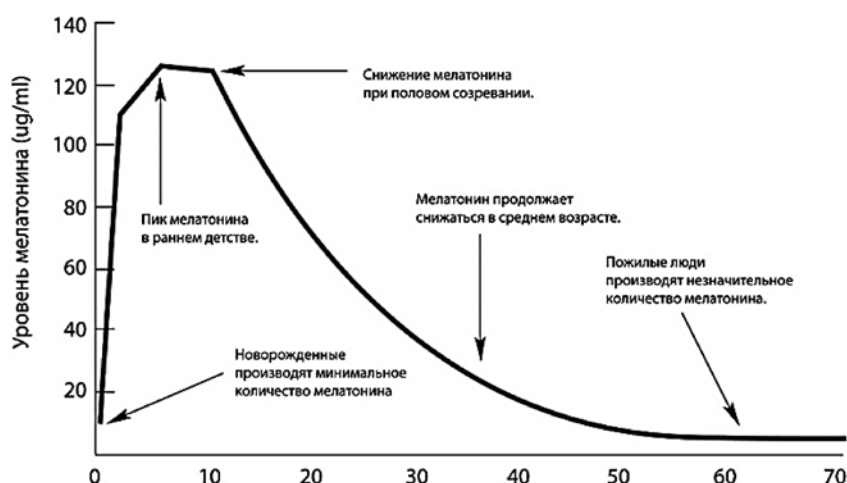


Рисунок 3. Образование мелатонина в зависимости от возраста [29]

в грудном молоке наблюдаются суточные колебания в содержании триптофана – аминокислоты, являющейся предшественником мелатонина [23, 24]. Замена материнского молока искусственными смесями способна приводить к нарушениям циркадных ритмов и сна у ребенка [25]. На протяжении первых лет жизни пиковая концентрация мелатонина увеличивается и достигает максимума к 3–6 годам, после чего постепенно снижается на 80 % до достижения уровня взрослого человека [11, 26]. С возрастом уменьшается как базальная, так и пиковая концентрация мелатонина: сглаживается суточная кривая секреции мелатонина и снижается пик ночной секреции. У лиц в возрасте 55 лет и старше снижено образование эндогенного мелатонина, что вносит вклад в развитие бессонницы [27, 28].

Физические нагрузки влияют на секрецию мелатонина: у женщин физические упражнения днем увеличивают дневные уровни мелатонина в крови, но при увеличении интенсивности нагрузок они приходят в норму. Выполнение упражнений поздним вечером (когда физиологически уже повышается секреция мелатонина) замедляет повышение его концентрации по сравнению с упражнениями днем и утром. Высокоинтенсивные нагрузки ночью (при имеющихся высоких уровнях мелатонина) приводят к увеличению его секреции на 50 %, при этом на следующие сутки повышение секреции мелатонина ночью запаздывало на 2–3 ч. [30].

Нарушения сна

Инсомния – это нарушение инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающее при достаточных для нормального сна условиях и сопровождающееся нарушением повседневной деятельности. Известно, что от бессонницы страдает около 30 % людей старше 55 лет [31]. При этом принимают снотворные препараты постоянно 1,5–3 % человек в популяции и 25–29 % – эпизодически [32].

Первичной бессонницей страдают около 10 % взрослых и приблизительно такое же количество детей, что сопровождается трудностью начала и/или поддержания сна продолжительностью не менее одного месяца, что приводит к значительным нарушениям нормального дневного функционирования. Наиболее сложной проблемой является хроническая инсомния, встречающаяся примерно у 50 % пациентов с нарушением сна [33]. Хроническая бессонница увеличивает риск развития и утяжеляет течение таких состояний как дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца [34], сахарный диабет, метаболический синдром [35, 36], расстройства иммунитета [37]. В результате длительной инсомнии возникают расстройства памяти [38], снижение работоспособности, депрессия [39], повышенная тревожность, раздражительность и слабость во время бодрствования [37].

Действие мелатонина при различных нарушениях сна было изучено в большом количестве исследований [40–43]. Воздействуя на мелатониновые рецепторы в СХЯ, мелатонин ослабляет угнетающее действие гипоталамуса на эпифиз, в результате чего человек засыпает. Мелатонин реализует свое действие на архитектуру сна за счет активации рецепторов: МТ2 увеличивает продолжительность

медленноволнового сна, а МТ1, напротив, снижает длительность этой фазы сна [2, 44]. Мелатонин также усиливает ночное снижение центральной температуры, что способствует засыпанию. Рецепторы мелатонина обнаружены в периферической сосудистой сети, вследствие чего снижение центральной температуры может быть результатом периферической вазодилатации, вызванной мелатониновыми рецепторами. Мелатонин воздействует на СХЯ, ослабляя сигнал пробуждения циркадных часов, тем самым способствуя сну [45]. Кроме того, мелатонин улучшает качество сна у пациентов с бессонницей и благотворно влияет на сердечно-сосудистую систему [46]. В российских исследованиях, проведенных в 1998–1999 гг., изучалось действие мелатонина на качество ночного сна у 40 пациентов с бессонницей. Пациенты получали по 3 мг мелатонина каждый вечер за 30 мин до отхода ко сну. Было показано достоверное улучшение сна в целом, при этом наиболее значительно улучшалось засыпание. Положительное влияние мелатонина было сильнее выражено при исходно худших субъективных показателях сна [30].

Мелатонин [47] был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения первичной бессонницы у взрослых старше 55 лет с 2007 г. [48], а двойные агонисты мелатониновых рецепторов проходят испытания при различных нарушениях сна [49]. Мелатонинсодержащие препараты имеют ряд преимуществ перед другими классами снотворных средств. В отличие от препаратов, действующих на ГАМК-эргическую систему, агонисты мелатониновых рецепторов сохраняют физиологическую структуру сна [50]. При их применении не происходит подавления медленноволновой фазы сна, которая способствует восстановлению организма, правильной регуляции артериального давления и углеводного обмена [51, 52].

У пациентов с сочетанием кардиоваскулярной патологии с инсомнией целесообразно проводить исследование экскреции 6-оксиМТ, так как снижение синтеза мелатонина связано не только с развитием инсомнии, но и ассоциировано с риском развития сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Нейродегенеративные заболевания и нарушения сна. Многочисленные нейродегенеративные заболевания, среди которых наибольшее внимание приковано к болезни Паркинсона 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 [53]. 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 БА [54]. Исследования по изучению секреции мелатонина при БА малочисленны и свидетельствуют об отсутствии корреляции между БА, нарушением сна и уровнем секреции 6-оксиМТ [55]. В то же 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 [56, 57].

Проведенные 7 исследований с участием 462 пациентов с болезнью Альцгеймера показали, что у пациентов, получавших мелатонин, увеличилась продолжительность общего времени сна ночью ($n=305$; SMD: 0,26, 95 % ДИ: от 0,01 до 0,51, $I^2 = 9\%$, $p=0,04$). Прием мелатонина осуществлялся в дозе 2,5–10 г в день продолжительностью от 10 дней до 24 недель. Однако эти исследования не подтвердили улучшение когнитивных способностей при приеме мелатонина [58].

Метаанализ 19 клинических исследований по применению экзогенного мелатонина показал его эффективность в лечении первичной инсомнии. Прием мелатонина ускорял засыпание, увеличивал общее время и улучшал общее качество сна по сравнению с группой плацебо [59]. Длительное применение мелатонина не приводит к снижению эффективности или развитию серьезных неблагоприятных побочных реакций [60]. Более поздние обзоры подтвердили положительное влияние экзогенного мелатонина на качество сна у пациентов с первичной и вторичной бессонницей, при сопутствующей соматической патологии (респираторных и метаболических заболеваниях). У пациентов с психическими расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями эффект был менее выражен [61, 62].

Синдром задержки фазы сна. При этом расстройстве привычное время сна задерживается по отношению к желаемому и принятому в социальной среде на 2 часа и более. Пациенты жалуются на невозможность заснуть и трудности при пробуждении в желаемое или назначенное время суток. Распространенность данного состояния максимальна среди подростков и составляет 7–16% [63]. Для данного синдрома характерен сдвиг пикового образования мелатонина на более позднее, чем в норме, время. Позднее засыпание сопровождается мучительным утренним пробуждением и сонливостью в первую половину дня. Для коррекции этого синдрома мелатонин целесообразно принимать за час до желаемого сна, а при пробуждении использовать фототе-

рапию. Метаанализ исследований по применению мелатонина у пациентов с синдромом задержки фазы сна показал сокращение времени засыпания в среднем на 22 минуты [8].

Отдельно изучалось влияние приема мелатонина на качество сна у детей и подростков. В метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований было установлено, что мелатонин уменьшает время засыпания в среднем на 28 минут и увеличивает продолжительность сна в среднем на 33 минуты. Наибольший эффект наблюдался у детей с аутизмом и другими нарушениями нервно-психического развития и меньше у подростков и детей с хронической задержкой сна [64].

Расстройство цикла «сон-бодрствование» при смене часовых поясов (jet lag) – это состояние, проявляющееся инсомнией, избыточной дневной сонливостью и нарушением дневного функционирования, которые возникли после быстрого перемещения через 2 и более часовых поясов. Причиной развития расстройства является возникшее несоответствие деятельности внутреннего пейсмекера 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 лечь спать позже, что переносится легче. Обычно симптомы сохраняются не более 2–3 дней, после чего происходит адаптация к новому часовому поясу.

Смена часовых поясов оказывает существенное влияние на здоровье летного состава и бортпроводников. Частые трансмеридианные перелеты вызывают рассогласование биологических ритмов, как внутренних, так и внешних, что может влиять на гормональный обмен и функцию внутренних органов. В клиническом исследовании была исследована эффективность и безопасность приема мелатонина (в качестве монотерапии и в комбинации с индопамидом) у 36 пилотов гражданской авиации в возрасте от 37 до 50 лет, страдающих артериальной гипертензией 1 стадии, выполняющих трансмеридианные полеты. Прием мелатонина в дозе 3 мг/сут в течение 2 недель способствовал восстановлению биологических ритмов и устранению у пилотов симптомов десинхроноза, что, в частности, выражалось в нормализации структуры АД, устранении бессонницы и раздражительности. Терапия мелатонином оказалась более эффективной в ночное время (уменьшение САД на 7,6%, ДАД на 6,19% соответственно) [65]. Обследование в конце курса лечения показало, что прием мелатонина не оказал отрицательного влияния на когнитивные функции пилотов [66].

Применение мелатонина изучалось также у военнослужащих, переброшенных из США на Ближний Восток. При проведении ночных операций в группе мелатонина выполнение задач на бдительность и время реакции были лучше, чем в группе плацебо. Прием мелатонина (10 мг) приводил к ускорению времени засыпания и подъема (на 2–3 часа) и обеспечивал 7–8 часов сна. При приеме плацебо военнослужащие раньше просыпались, что приводило к сокращению общей продолжительности сна (5–7 часов). После пробуждения участники из группы мелатонина демонстрировали значительно меньшее количество ошибок (в среднем 7,45), чем в группе плацебо (в среднем 14,50) в тесте на бдительность с двумя задачами [67].

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 режима труда и бодрствования. Метаанализ 9 клинических исследований показал, что прием мелатонина в дозах от 1 до 10 мг после ночной смены увеличивал продолжительность дневного сна в среднем на 24 минуты (95 % ДИ от 9,8 до 38,9) и ночного сна – на 17 минут (95 % ДИ от 3,71 до 30,22) по сравнению с плацебо. Эффект не зависел от дозы мелатонина [68].

Существует тесная взаимосвязь между функцией эпифиза, гипоталамуса и метаболическими процессами в организме. Нейроэндокринная система регулирует метаболический гомеостаз и влияет на массу тела [69]. Недостаток сна является фактором риска метаболических заболеваний, включая ожирение [70], СД2 [71] и болезни сердца [72]. Связь между ограничением сна и ожирением хорошо изучена. Депривация сна влияет на аппетит и режим питания, изменение терморегуляции, повышенную утомляемость и снижение уровня физической активности [73].

Исследования показали, что мелатонин влияет на орексигенные и анорексигенные нейроны и нейропептиды, тем самым регулируя аппетит и расход энергии [74]. Действуя через MT1, мелатонин может подавлять активность орексигенных нейронов гипоталамуса, которые регулируют питание и энергетический баланс [75]. Уровень мелатонина у детей с ожирением повышался в течение 1 ч сна, что рассматривалось как компенсаторный механизм. Предполагают, что увеличение образования мелатонина стимулирует сонливость, увеличивает время сна и направлено на противодействие провоспалительным и оксидативным эффектам, вызванным ожирением и недостатком сна [76]. Предполагают, что прием мелатонина, благодаря его противовоспалительному, антиоксидантному и седативному действию, может быть полезен для регуляции метаболических процессов при ожирении.

Депривация сна приводит к нарушению микробиоты кишечника, повышению концентрации маркеров воспаления и оксидативного стресса [77]. Дополнительный прием мелатонина животными способствовал восстановлению микробиоты и улучшению состояния оболочки кишечника [78].

На синтез эндогенного мелатонина оказывают влияние другие нейромедиаторы (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), вазопрессин, вазоактивный интестинальный пептид, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, нейропептид Y и др.) [79, 80].

Глицин – аминокислота, которая также считается одним из тормозных нейромедиаторов нервной системы. Он, как правило, уравнивает системы возбуждения и торможения в ЦНС, стимулирует умственную деятельность и способствует уменьшению реакции на воздействие стрессоров. Распределение и функциональная роль глицина в спинном мозге были впервые исследованы [81, 82] в 1960-е годы – задолго до выявления функциональной роли ГАМК. Долгое время глицин считался основным тормозным нейромедиатором в ЦНС млекопитающих. Известно, что он является антагонистом глутаматных рецепторов (NMDA-рецепторов) [81]. Обнаружено, что

введение глицина пролонгирует сон, особенно его быстроволновую фазу, и способствует снижению температуры тела крыс [4].

Показано, что введение глицина per os или в желудочки мозга уже через 2 часа вызывает увеличение количества медленноволнового сна, при этом значительно редуцируется бодрствование [83, 84]. Глицин действует в ЦНС через системы глициновых рецепторов, которые принадлежат к семейству цистеиновых рецепторов и обеспечивают передачу тормозных импульсов при осуществлении моторных и сенсорных рефлексов на уровне спинного мозга. Глицинергические синапсы обнаруживаются также в стволовых структурах головного мозга, мозжечке и в сетчатке глаза. Идентифицировано в общей сложности пять типов рецепторов: $\alpha 1$ –4- и β -рецепторы. Рецепторы типа $\alpha 3$ обеспечивают торможение поступления нервных импульсов к мотонейронам спинного мозга, что обуславливает падение мышечного тонуса в периоды быстроволнового сна [85].

При совместном приеме глицин и мелатонин действуют синергично. Комбинация глицина и мелатонина потенцирует эффекты обоих веществ при нарушениях сна. Она сокращает время засыпания, субъективно улучшает качество сна (без влияния на его архитектуру), уменьшает сонливость и усталость в течение дня у пациентов, страдающих бессонницей или со сниженной продолжительностью сна, в том числе на фоне соматических заболеваний, снижает уровень тревожности и повышает работоспособность [86].

Существует лекарственное средство на основе фиксированной комбинации глицина и мелатонина в форме таблеток для рассасывания. [86].

Как известно, кровоснабжение слизистой оболочки полости рта очень обильное. В ряде случаев прием препарата в подъязычной форме по скорости и выраженности действия может быть сравним с инъекциями [87]. При приеме мелатонина в обычных таблетках, покрытых пленочной оболочкой, до 85 % действующего вещества превращается в неактивный метаболит из-за «первичного прохождения» через печень. После сублингвального применения мелатонин быстро и полностью абсорбируется, минуя эффект «первичного прохождения» через печень, тем самым за короткое время достигается высокий уровень биодоступности действующего вещества [86]. Поэтому принимать фиксированную комбинацию глицина и мелатонина в форме подъязычных таблеток можно непосредственно перед сном [86], а не за 30–40 минут до сна, как мелатонин в таблетках, покрытых пленочной оболочкой [88].

Таким образом, мелатонин способен смягчать проявления широтного десинхроноза и у людей, вынужденных по роду своих занятий за короткий срок пересекать несколько часовых поясов. Он помогает приспособиться к рабочим условиям лицам, занятым вахтенным (нефтяники, газовщики) и сменным (дежурные сестры, работники правоохранительных органов) трудом. В сочетании с глицином происходит выравнивание системы возбуждения и торможения в ЦНС, а также восстановление быстро- и медленноволновых фаз сна.



ГЛИЦИН + МЕЛАТОНИН ЭВАЛАР ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Комбинация естественных компонентов для терапии инсомнии и стресса в высоко биодоступной сублингвальной форме

Глицин + мелатонин в одной таблетке обеспечивает двойное действие:

- ✓ Снижает тревогу и напряжение перед сном
- ✓ Ускоряет засыпание и снижает число ночных пробуждений¹



Комбинация глицина и мелатонина не имеет аналогов²



Компоненты потенцируют действие друг друга¹



Высокий уровень биодоступности¹



Высокое качество Эвалар³

¹ Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата «Глицин + Мелатонин Эвалар».

² Евразийский патент №035166.

³ Сертификат GMP №C0170889-DS-3.



Является лекарственным средством. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Данная информация предназначена только для специалистов, работающих в сфере здравоохранения. Не для распространения среди потребителей.

Реклама.

Список литературы / References

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep. Med.* 2017 Feb 15;13(2):307–349. DOI: 10.5664/jcsm.6470
2. Захаров А.В., Хивинцева Е.В. Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 42–47. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47
Zakharov A. V., Khivintseva E. V. Clinical Use of Melatonin in the Treatment of Sleep Disorders. *Effective pharmacotherapy.* 2019. V. 15. No. 44. P. 42–47. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47
3. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 10. С. 1188–1199.
Poluektov MG. [Origin and treatment of insomnia: current status of knowledge]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2012 Oct;98(10):1188–99. Russian. PMID: 23401914.
4. Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В., Ватаев С.И., Кузик В.В., Камбаров Д.К. Вопросы эволюции цикла бодрствования-сон. Часть 2: нейромедиаторные механизмы регуляции // Биосфера. 2013. № 1. С. 97–123. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-evolyutsii-tsikla-bodrstvoivanie-son-chast-2-neiromediatornye-mekhanizmy-regulyatsii> (дата обращения: 17.11.2022).
Oganesyanyan G. A., Aristakesyan Ye. A., Romanova I. V., Vataev S. I., Kuzik V. V., Kambarov D. K. Evolutionary aspects of the sleep-wakefulness cycle. Part 2: Neuromediator mechanisms of its regulation. *Biosfera.* 2011. Vol. 5. No. 1. P. 97–123. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-evolyutsii-tsikla-bodrstvoivanie-son-chast-2-neiromediatornye-mekhanizmy-regulyatsii> (дата обращения: 17.11.2022).
5. Бурчинский С.Г. Мелатонин и его возможности в клинической практике // Мелатонин: перспективы применения в клинике / под ред. С.И. Рапопорта. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 176 с., Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 73–75.
Burchinsky S. G. Melatonin and its possibilities in clinical practice. *Melatonin: prospects for clinical use / ed. S. I. Rapoport. Clinical medicine.* 2012. No. 8. pp. 73–75.
6. Tan D. X., Hardeland R., Back K., Manchester L. C., Alatorre-Jimenez M. A., Reiter R. J. On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptamine: Comparisons across species. *J. Pineal Res.* 2016;61:27–40. DOI: 10.1111/jpi.12336
7. Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee T., Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. chem. Soc.* 80, 2587 (1958). DOI:10.1021/ja01543a060
8. Auld F., Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* 2017 Aug;34:10–22. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.06.005
9. Zimmermann RC, McDougle CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR, Price LH. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 May;76(5):1160–4. DOI: 10.1210/jcem.76.5.8496306
10. Bilyard AJ, Eggert DL, Franz KB. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnes Res.* 2006 Sep;19(3):157–61. PMID: 17172005.
11. Claustat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015 Apr-Jun;61(2–3):77–84. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
12. Леваков С., Боровкова Е. Физиологическая роль и клинические эффекты мелатонина // Врач. 2015. № 3. 72–75. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskaya-rol-i-klinicheskie-effekty-melatonina> (дата обращения: 16.11.2022).
Levakov S., Borovkova E. Melatonin: physiological role and clinical effects. *Vrach (The Doctor).* 2015;(3):72–75. <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-03-19>.
13. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol. Rev.* 2010 Sep;62(3):343–80. DOI: 10.1124/pr.110.002832
14. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F, ROR: Nuclear Receptor for Melatonin or Not? *Molecules.* 2021 May 4;26(9):2693. DOI: 10.3390/molecules26092693
15. Soccaciu A. I., Ionuț R., Soccaciu M. A., Ungur A. P., Bărsan M., Chiorean A., Soccaciu C., Răinoaveanu A. G. Melatonin, an ubiquitous metabolic regulator: Functions, mechanisms, and effects on circadian disruption and degenerative diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21:465–478. DOI: 10.1007/s11154-020-09570-9
16. Ma N., Zhang J., Reiter R. J., Ma X. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation. *Med. Res. Rev.* 2020;40:606–632. DOI: 10.1002/med.21628
17. Owino S., Buonfiglio D., Tchic C., Tosini G. Melatonin signaling a key regulator of glucose homeostasis and energy metabolism. *Front. Endocrinol.* 2019;10:488. DOI: 10.3389/fendo.2019.00488
18. Bu S., Wang Q., Sun J., Li X., Gu T., Lai D. Melatonin suppresses chronic restraint stress-mediated metastasis of epithelial ovarian cancer via NE/AKT/β-catenin/SLUG axis. *Cell Death Dis.* 2020;11:644. DOI: 10.1038/s41419-020-02906-y
19. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // Ожирение и метаболизм. 2021. № 2. 112–124. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-melatonina-v-regulyatsii-metabolizma-pischevogo-povedeniya-sna-i-perspektivy-ego-primeneniya-pri-ekzogenno> (дата обращения: 16.11.2022).
Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):112–124. doi: <https://doi.org/10.14341/omel12279>
20. Hardeland R., Madrid J. A., Tan D. X., Reiter R. J. Melatonin, the circadian multi-oscillator system, and health: The need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J. Pineal Res.* 2012;52:139–166. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x
21. Метаболизм индоламинов. Chromolab.ru.
Metabolism of indolamines. Chromolab.ru.
22. 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>.
23. Cohen Engler A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur. J. Pediatr.* 2012;171(4):729–732. DOI: 10.1007/s00431-011-1659-3
24. Cubero J., Valero V., Sánchez J., Rivero M., Parvez H., Rodríguez AB, Barriga C. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005 Dec;26(6):657–61. PMID: 16380706.
25. Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011 Feb;62(1):13–9. PMID: 21451205.
26. Waldbauer F., Weissenbacher G., Frisch H., Zeithuber U., Waldbauer M., Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet.* 1984 Feb 18;1(8373):362–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90412-4
27. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 73–75.
Rapoport S. I. Chronomedicine, circadian rhythms. Who needs it? // *Clinical medicine.* 2012. No. 8. P. 73–75.
28. Zisapel N. Drugs for insomnia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012 Sep;17(3):299–317. DOI: 10.1517/14728214.2012.690735
29. Pierpaoli W., Bulian D., Bulian G., Kistler G. Thyrotropin-Releasing Hormone Accelerates and Enhances the Age-Postponing Effects of Melatonin. *Journal of Anti-Aging Medicine.* Jan 1999;3:343–348. DOI:10.1089/rej.1.1999.2.343
30. Забелина В.Д. Мелатонин – «гормон сна» и не только // Consilium provisorum. 2006. № 3. С. 9–12.
Zabelina V. D. Melatonin – «sleep hormone» and not only // *Consilium provisorum.* 2006. No. 3. S. 9–12.
31. Ляшенко Е.А., Левин О.С. Расстройства сна в клинической практике // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2017. № 1. 22–28. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasstroystva-sna-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 16.11.2022).
Lyashenko E. A., Levin O. S. Sleep disorders in clinical practice. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2017; 4: 57–61. https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2017/spv2017_4/rasstroystva-sna-v-klinicheskoy-praktike/
32. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В. Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(4-2):92–98.
Zybina NN, Tikhomirova OV. Disturbances in melatonin secretion and the efficacy of replacement therapy in sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2018; 118(4-2):92–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>
33. Сtrygin K.Н., Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Формы инсомнии и возможности ее медикаментозного лечения // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 3. С. 38–43.
Strygin K. N., Poluektov M. G., Levin Ya. I. Forms of insomnia and the possibility of its drug treatment // *Effective pharmacotherapy.* 2012. No. 3. S. 38–43. https://umedp.ru/articles/formy_insomni_i_vozmozhnosti_ee_medikamentoznogo_lecheniya.html
34. Cappuccino FP, Cooper D, D'Elia L, Strazullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. Heart J.* 2011 Jun;32(12):1484–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr007
35. Cappuccino FP, D'Elia L, Strazullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):414–20. DOI: 10.2337/dc09-1124
36. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011;4:307–13. DOI: 10.2147/DMSO.S23904.
37. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013 Feb 20;309(7):706–16. DOI: 10.1001/jama.2013.193.
38. Агальцов М.В. Обзор результатов международных клинических исследований применения препарата пролонгированного мелатонина (Циркадин) при нарушениях сна // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 6 (12). С. 38–44.
Agaltsov MV. An overview of the results of international clinical trials of the sustained-release melatonin (Circadin) for sleep disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya. [Suppl. «son i ego rasstroystva»].* 2013;(12):38–46. (In Russ.)
39. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, Britton TC, Crowe C, Dijk DJ, Espie CA, Gringras P, Hajak G, Idzikowski C, Krystal AD, Nash JR, Selsick H, Sharpley AL, Wade AG. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J. Psychopharmacol.* 2010 Nov;24(11):1577–601. DOI: 10.1177/0269881110379307
40. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep.* 1998;21(1):52–68. PMID: 9485533.
41. 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 Jan 15;116(2):91–5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.07.017
42. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J. Sleep. Res.* 1996 Mar;5(1):61–5. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1996.00003.x
43. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н. и др. 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.
Poluektov MG, Levin Ial, Boiko AN, Skoromets AA, Bel'skaia GN, Gustov AV, Doronin BM, Poverennova IE, Spirin NN, Iakupov EZ. [The results of Russian multicenter open-label observational study of the efficacy and safety of melaxen (melatonin) for the treatment of disordered sleep in patients with chronic cerebral ischemia]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(9):26–31.
44. Ochoa-Sanchez R, Comai S, Lacoste B, Bambico FR, Dominguez-Lopez S, Spadoni G, Riva S, Bedini A, Angeloni D, Fraschini F, Mor M, Tarzia G, Descaries L, Gobbi G. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand. *J. Neurosci.* 2011 Dec 14;31(50):18439–52. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2676-11.2011
45. Liu C., Weaver D. R., Jin X., Shearman L. P., Pieschl R. L., Gribkoff V. K., Reppert S. M. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron.* 1997;19:91–102. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80350-5
46. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175:3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116
47. Amaral F. G. D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62:472–479. DOI: 10.20945/2359-3997000000066
48. Huysmans S, De Hert M, Desplenter F. Melatonine en slaapproblemen: literatuuroverzicht en toetsing aan de psychiatrische praktijk [Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice]. *Tijdschr Psychiatr.* 2019;61(12):854–861. Dutch. PMID: 31907900.

49. Riha R.L. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24:543–548. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000522.
50. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Stanier L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Sep;24(5):239–49. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3283283e9b08.
51. Kryger's Principles and Practice of Sleep Medicine. By Meir H. Kryger, Thomas Roth, Cathy A Goldstein. Elsevier Health Sciences, 2021. 2240 pp.
52. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep.* 2011 Nov 1;34(11):1487–92. DOI: 10.5665/sleep.1382.
53. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018 Jan 24;13:379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
54. León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J. Pineal. Res.* 2005 Jan;38(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00181.x.
55. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol. Int.* 2001 May;18(3):513–24. DOI: 10.1081/cbi-100103973.
56. Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Exp. Mol. Med.* 2015 Mar 13;47(3):e148. DOI: 10.1038/emmm.2014.121.
57. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Brusco LI. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2014 Apr 10;3(2):245–77. DOI: 10.3390/antiox3020245.
58. Wang YY, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang YT. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017 Jan;32(1):50–57. DOI: 10.1002/gps.4571.
59. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013 May 17;8(5):e63773. DOI: 10.1371/journal.pone.0063773.
60. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin. Drug. Investig.* 2016 Mar;36(1):169–75. DOI: 10.1007/s40261-015-0368-5.
61. Li T, Jiang S, Han M, Yang Z, Lv J, Deng C, Reiter RJ, Yang Y. Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol.* 2019 Jan;52:22–28. DOI: 10.1016/j.ynme.2018.06.004.
62. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol.* 2022 Jan;269(1):205–216. DOI: 10.1007/s00415-020-10381-w.
63. Диагностика и лечение нарушения сна / учебно-методическое пособие / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина / МЧС России. СПб.: ООО «ИПО ПБ АС», 2020. 52 с. Diagnosis and treatment of sleep disorders / teaching aid / All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia. St. Petersburg: NPO PB AS LLC, 2020. 52 p.
64. McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *J. Child. Neurol.* 2019 Apr;34(5):237–247. DOI: 10.1177/0883073818821030.
65. Мусина Н.З., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Родионов О.Н. Коррекция биоритмов мелатонином у летного состава // Росс. мед. журнал. 2005. № 6. С. 37–39. Musina N.Z., Alyautdin R.N., Romanov B.K., Rodionov O.N. Correction of biorhythms by melatonin in flight personnel // *Russ. honey. magazine.* 2005. No. 6. P. 37–39.
66. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // *PMJ.* 2010;6:336. http://www.rmj.ru/articles/terapiya/Melatonin_rol_v_organizme_i_terapiyevicheskie_vozmozhnosti_Opyt_primeneniya_preparata_Melaksen_v_rossiyskoy_medicinskoy_praktike/#ixzz7kt6Vlh6D
67. Mendel V.A., Mendel O.I. Melatonin: role in the body and therapeutic. The experience of the drug Melaxen in the Russian medical practice. *Russian medical journal.* 2010. Vol. 18, № 6. P. 336–341. https://www.researchgate.net/publication/288834949_W_Mendel_O_Mendel_Experience_of_application_of_Melaxen_in_the_Russian_medical_practice_Russian_Medical_Journal_volume_18_number_4_2010_Conclusions_Clinical_Research_in_Russian_clinics_confirmed_the_ef
68. Comperatore CA, Lieberman HR, Kirby AW, Adams B, Crowley JS. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviat. Space. Environ. Med.* 1996 Jun;67(6):520–4.
69. Liira J, Verbeek JH, Costa G, Driscoll TR, Sallinen M, Isotalo LK, Ruotsalainen JH. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Aug 12(8): CD009776. DOI: 10.1002/14651858.CD009776.pub2. PMID: 25113164.
70. Mostafaei SA, Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Keshkar AA, Hosseini S, Eshraghian MR, Motlagh TA, Alipour R, Keshavarz SA. Role of Melatonin in Body Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2017;23(23):3445–3452. DOI: 10.2174/13816128226661129145618.
71. Bacaro V., Ballesio A., Cerolini S., Vacca M., Poggiogalle E., Donini L.M., Lucidi F., Lombardo C. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2020;14:301–309. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.03.004.
72. Shih D.P., Lin P.Y., Liang W.M., Tseng P.C., Kuo H.W., Wang J.Y. Sleep duration and effort-reward imbalance (ERI) associated with obesity and type II diabetes mellitus (T2DM) among Taiwanese middle-aged public servants. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:6577. DOI: 10.3390/ijerph17186577.
73. Lao X.Q., Liu X., Deng H.B., Chan T.C., Ho K.F., Wang F., Vermeulen R., Tam T., Wong M.C.S., Tse L.A., et al. Sleep quality, sleep duration, and the risk of coronary heart disease: A prospective cohort study with 60,586 adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2018;14:109–117. DOI: 10.5664/jcs.6894.
74. St-Onge M.P. Sleep-obesity relation: Underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obes. Rev.* 2017;18(Suppl. S1):34–39. DOI: 10.1111/obr.12499.
75. Suriagandhi V., Nachappan V. Protective effects of melatonin against obesity-induced by leptin resistance. *Behav. Brain Res.* 2021;417:113598. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113598.
76. Sharma R., Sahota P., Thakkar M.M. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J. Pineal Res.* 2018;65:e12498. DOI: 10.1111/jpi.12498.
77. Gombert M., Martin-Carbonell V., Pin-Arboledas G., Carrasco-Luna J., Carrasco-García A., Codoñer-Franch P. Melatonin levels in children with obesity are associated with metabolic risk and inflammatory parameters. *Nutrients.* 2021;13:3629. DOI: 10.3390/nu13103629.
78. Xu P.F., Wang J.L., Hong F., Wang S., Jin X., Xue T.T., Jia L., Zhai Y.G. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J. Pineal Res.* 2017;62:e12399. doi: 10.1111/jpi.12399.
79. Gao T., Wang Z., Dong Y., Cao J., Lin R., Wang X., Yu Z., Chen Y. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J. Pineal Res.* 2019;67:e12574. DOI: 10.1111/jpi.12574.
80. Simonneaux V., Pevet P. (2006). Neuropeptides and Photoperiodic Regulation of Melatonin Synthesis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 839. 284–287. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10776.x.
81. Kazula A., Nowak JZ, Iuvone PM. Regulation of melatonin and dopamine biosynthesis in chick retina: the role of GABA. *Vis Neurosci.* 1993 Jul-Aug;10(4):621–9. DOI: 10.1017/s0952523800005320.
82. Chase MH, Soja PJ, Morales FR. Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. *J. Neurosci.* 1989 Mar;9(3):743–51. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.09-03-00743.1989.
83. Curtis DR, Hösl L, Johnston GA. Inhibition of spinal neurons by glycine. *Nature.* 1967 Sep 30;215(5109):1502–3. DOI: 10.1038/2151502a0. PMID: 4293850.
84. Bannai M, Kawai N. New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep. *J. Pharmacol. Sci.* 2012;118(2):145–8. DOI: 10.1254/jphs.11r04fm.
85. Bannai M, Kawai N, Nagao K, Nakano S, Matsuzawa D, Shimizu E. Oral administration of glycine increases extracellular serotonin but not dopamine in the prefrontal cortex of rats. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011 Mar;65(2):142–9. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02181.x.
86. Lynch JW. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology.* 2009 Jan;56(1):303–9. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.034.
87. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, рег. номер: ЛП-007897.
88. Mathur P, Rana A, Saroha K, Mathur K. Sublingual Route: An Approach to Administered Drugs in Systemic Circulation. *Int J Pharma Res Health Sci.* 2019; 7 (1): 2869–73. doi: 10.21276/ijphs.2019.01.01.
89. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, рег. номер: ЛП-005295.

Статья поступила / Received 14.11.22
Получена после рецензирования / Revised 17.11.22
Принята в печать / Accepted 18.11.22

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Пигарева Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии². E-mail: 1092153068@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

Анkvab Эсма Витальевна, студентка 6-го курса лечебного дела медицинского факультета¹. ORCID:0000-0003-3021-5208

Хаджимуратова Тоня Ильясовна, студентка 6-го курса лечебного дела медицинского факультета¹. ORCID: 0000-0001-9897-9293

¹ ФGAO BO «Российский университет дружбы народов», Москва
² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Abouts authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutriology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutriology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant at Dept of Dietetics and Clinical Nutriology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics². E-mail: yupigareva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

Ankvab Esm V., 6th year medical student of the Faculty of Medicine¹. ORCID:0000-0003-3021-5208

Khadzhimuratova Tonia I., 6th year medical student of the Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0001-9897-9293.

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
² City Clinical Hospital n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В., Пигарева Ю.А., Анkvab Э.В., Хаджимуратова Т.И. Роль экзогенного мелатонина в регуляции сна. *Медицинский алфавит.* 2022; (25): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-26-33>.

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Balashova N.V., Pigareva Yu. A., Ankvab E.V., Khadzhimuratova T.I. The role of exogenous melatonin in the regulation of sleep. *Medical alphabet.* 2022; (25): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-26-33>.