

НАРУШЕНИЯ СНА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Н.В. Федорова, А.В. Никитина, Е.Н. Губанова

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва;
Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы Минздрава России, Москва

Контакты: Наталья Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru

Нарушения сна и бодрствования — почти облигатные проявления болезни Паркинсона. Первичные расстройства сна и бодрствования при этой патологии связаны с дегенерацией серотонинергических нейронов ядер шва и холинергических нейронов педункулопонтинного ядра. Нарушение поддержания бодрствования с развитием гиперсомнии может быть следствием дегенерации нейронов голубого пятна или педункулопонтинного ядра. Определенную роль может играть патологическая импульсация от базальных ганглиев, вызванная дефицитом дофамина в стриатуме, которая следует как к ретикулярному ядру таламуса, так и к педункулопонтинному ядру; а также дисфункция дофаминергических мезокортикальных путей, участвующих в регуляции цикла сна и бодрствования. Одним из эффективных препаратов для лечения нарушений сна при болезни Паркинсона является синтетический мелатонин (Мелаксен), который нормализует циркадные ритмы, обладает снотворным эффектом, хотя и не является в привычном смысле снотворным препаратом. Мелаксен обладает минимальным спектром побочных эффектов и хорошо переносится пациентами различных возрастных групп.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, расстройства сна и бодрствования, инсомния, медикаментозная терапия, мелатонин

SLEEP DISORDERS IN NEUROLOGICAL PRACTICE: A ROLE OF MELATONIN IN THERAPY FOR PRIMARY SLEEP AND AWAKENING DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

N.V. Fedorova, A.V. Nikitina, Ye.N. Gubanova

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;
Center of Extraparadigm Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow

Sleep and awakening disorders are almost obligate manifestations of Parkinson's disease. Primary sleep and awakening disorders in Parkinson's disease are associated with the degeneration of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus and cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus. Impaired awakening maintenance with the development of hypersomnia may result from neuron degeneration in the locus coeruleus or pedunculopontine nucleus. A certain role may be played by the pathological basal ganglionic pulsation caused by striatal dopamine deficiency, which goes to both the thalamic reticular nucleus and pedunculopontine nucleus, as well as by dysfunction of the mesocortical dopaminergic pathways involved in sleep-wake cycle regulation. Synthetic melatonin (Melaxen) is one of the effective medications for the treatment of sleep disorders in Parkinson's disease. The drug normalizes circadian rhythms and has a hypnotic effect although it is in the usual sense not a soporific agent. Melaxen has a minimum of side effects and is well tolerated by patients from different age groups.

Key words: Parkinson's disease, sleep and awakening disorders, insomnia, drug therapy, melatonin

Введение

У пожилых людей с возрастом возникают физиологические изменения в структуре сна, к которым присоединяются разнообразные соматические заболевания, депрессия, когнитивные расстройства. Сон у пожилых людей фрагментирован, поверхностен; уменьшена общая продолжительность сна и продолжительность REM-фазы; в то же время увеличена

длительность 1-й и 2-й стадий медленного сна; отмечается удлиненный период засыпания и бодрствования в течение ночи, дневная сонливость. С возрастом циркадный ритм десинхронизируется, что проявляется тенденцией к более раннему началу сна (в 19–20 часов) и утреннему пробуждению в 3–4 часа [1].

Эпидемиологические исследования показали, что 57 % пожилых людей жалуются на прерывистость сна,

45 % — на периодические движения конечностей во сне, 29 % страдают инсомнией, у 24 % отмечаются сонные апноэ, у 19 % — раннее утреннее пробуждение, у 12 % — синдром беспокойных ног [2].

Нарушения сна ухудшают повседневную активность, производительность труда, увеличивают риск дорожно-транспортных происшествий и развития сердечно-сосудистых, психических заболеваний, деменции. Известно, что стойкая диссомния увеличивает смертность в популяции [3, 4]. Нарушения сна приводят к увеличению среднесуточного артериального давления (АД) за счет повышения уровня ночного АД, удлинения периода бодрствования с более высокими цифрами АД и его роста на следующий день. Инсомния опосредованно увеличивает риск развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения.

Причины нарушений сна у пациентов пожилого возраста

В неврологической практике пожилые пациенты часто принимают значительное количество лекарственных средств, которые могут вызывать инсомнию: кортикостероиды, статины, антидепрессанты, нейролептики, ксантины, бронхолитики, психостимуляторы, противопаркинсонические средства (леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы типа В, амантадины, холинолитики), сердечно-сосудистые препараты (амиодарон, фенитоин, бета-блокаторы). Дневную сонливость у пожилых пациентов часто вызывают агонисты дофаминовых рецепторов, анальгетики, барбитураты, бензодиазепины, антигистаминные препараты, антагонисты кальция, антиконвульсанты.

Нередко причиной расстройств сна у пожилых пациентов является несоблюдение гигиенических правил сна, а также привычки, нарушающие его: частый кратковременный сон в дневное время; проведение значительной части времени в кровати без сна; недостаточная дневная активность; злоупотребление кофеином, прием алкоголя и курение в вечернее время; поздний обильный ужин; выполнение физических упражнений на ночь; недостаточное нахождение на солнце в дневное время; просмотр телепередач ночью; беспокойство и ожидание плохого сна; постоянный контроль времени в течение ночи; факторы внешней среды (жара, духота, шум, отсутствие затемнения в спальне, активный или шумный партнер) [5].

Различные неврологические заболевания (нейродегенеративные, демиелинизирующие, сосудистые) сопровождаются разнообразными расстройствами сна. Нарушения сна в неврологической практике могут быть связаны с болевыми синдромами, никтурией, когнитивными расстройствами, нарушениями поведения во сне, кошмарами, синдромом беспокойных ног, ночными эпилептическими припадками, паническими атаками, депрессией, тревогой, апноэ во сне и другими причинами.

Инсомния характеризуется трудностью засыпания и поддержания продолжительности сна, низким каче-

ством сна, вызывает нарушения работоспособности; может приводить к ухудшению настроения, депрессии, проблемам на работе и снижать качество жизни [6]. Для выявления диссомний и уточнения их причин применяются различные опросники [7, 8]. У пациента необходимо выяснить: в какое время он обычно ложится спать и когда просыпается утром; часто ли у него возникают проблемы со сном; сколько раз он просыпается в течение ночи и, если просыпается, трудно ли ему заснуть снова; отмечаются ли у него нарушения дыхания (храп, нехватка воздуха или задержка дыхания), движения рук и ног во сне, сноговорение; чувствует ли он сонливость или усталость в течение дня; возникает ли у него в течение дня желание уснуть на короткое время; сколько часов сна необходимо, чтобы он чувствовал себя выспавшимся и отдохнувшим; принимает ли он снотворное.

Нарушения сна при болезни Паркинсона

Одной из главных причин неудовлетворенности качеством жизни среди пациентов с болезнью Паркинсона (БП) являются нарушения сна. Выделяют первичные и вторичные нарушения сна при БП. *Первичные нарушения* представлены трудностями засыпания, фрагментацией сна, частыми пробуждениями, трудностями засыпания после пробуждения, поверхностным сном; а также повышенной дневной сонливостью, нарушением поведения во сне с быстрыми движениями глазных яблок (БДГ). Они могут проявляться задолго до манифестации двигательной стадии БП и нарастают по мере прогрессирования заболевания. *Вторичные нарушения сна* являются следствием моторных ночных симптомов (акинезия, ригидность, тремор, акатизия, синдром беспокойных ног, периодические движения конечностей во сне) и немоторных проявлений заболевания (никтурия, болезненные крампи, панические атаки, тревога, галлюцинации, ночные кошмары, сноговорение, возбуждение) [9]. Некоторые ночные симптомы, ухудшающие сон при БП, связаны с приемом противопаркинсонических препаратов (холинолитиков, амантадинов, агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов моноаминоксидазы типа В, ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы). Распространенность нарушений сна при БП трудно установить, данные различных авторов варьируют от 42 до 98 % [10].

Нарушения сна и бодрствования при БП могут быть классифицированы следующим образом.

1. *Инсомния* — нарушение засыпания, частые ночные или ранние утренние пробуждения.
2. *Гиперсомния* — увеличение продолжительности ночного сна или дневная сонливость, приступы внезапного засыпания в дневное время;
3. *Парасомнии* — двигательные и поведенческие нарушения, возникающие во время сна.

Поверхностный сон с частыми пробуждениями и трудности засыпания — самые ранние и наиболее распространенные признаки, выявляемые у пациентов с БП; они приводят к уменьшению общей продолжи-

тельности ночного сна, повышенной утомляемости и сонливости в дневное время. Нарушение засыпания возникает у 2/3 больных БП, что может быть связано с усилением симптомов паркинсонизма в вечернее и ночное время, акатизией или синдромом беспокойных ног, тревогой, депрессией, приемом противопаркинсонических средств. Частые ночные пробуждения отмечаются у 90 % больных БП; они, как правило, связаны с усилением симптомов паркинсонизма в ночное время и сокращением фазы быстрого сна. Трудности засыпания и поддержания сна в течение ночи могут являться результатом непосредственного влияния заболевания на структуру сна [11].

Преждевременное утреннее пробуждение при БП чаще всего обусловлено возрастными изменениями цикла сна и бодрствования у пожилых пациентов, усилением симптомов паркинсонизма на фоне ослабления действия вечерней дозы леводопы, а также депрессией, приемом на ночь седативных средств.

Особое внимание привлекают случаи возникновения приступов непреодолимой сонливости в дневное время у пациентов с БП. Чрезмерная дневная сонливость встречается у 50 % больных БП. Она значительно ухудшает качество жизни больных, иногда является причиной дорожно-транспортных происшествий [12]. Причинами развития чрезмерной дневной сонливости у больных БП являются нарушение цикла сон–бодрствование, инсомнии в результате различных моторных и немоторных расстройств, а также прием агонистов дофаминовых рецепторов.

Нарушения поведения в фазе быстрого сна (БДГ) часто встречаются при синуклеинопатиях, в том числе и при БП [13]. Согласно исследованию, проведенному Н. Braak [14], при БП отложение α -синуклеина начинается в продолговатом мозге и далее распространяется rostrocaudally. Это объясняет тот факт, что нарушение поведения во сне с БДГ, как правило, предшествует развитию двигательных расстройств при БП [15]. Распространенность нарушений поведения в фазе быстрого сна у пациентов с БП достаточно вариабельна – от 15 до 72 % [15].

Патогенез первичных расстройств сна и бодрствования при болезни Паркинсона

Причиной первичных трудностей засыпания и нарушения фазы медленного сна при БП может быть дегенерация серотонинергических нейронов ядер шва; причиной нарушения сна с БДГ – повреждение холинергических нейронов педункулопонтинного ядра, считающегося генератором этой фазы сна. Нарушение поддержания бодрствования с развитием гиперсомнии может быть следствием дегенерации нейронов голубого пятна или педункулопонтинного ядра. Важное значение в патогенезе нарушений сна и бодрствования при БП может иметь вызванная дефицитом дофамина в стриатуме патологическая импульсация от базальных ганглиев, которая следует как к ретикулярному ядру

таламуса, так и к педункулопонтинному ядру и способна изменять их функциональное состояние. Определенное значение может иметь и дисфункция дофаминергических мезокортикальных путей, участвующих в регуляции цикла сна и бодрствования.

Методы выявления расстройств сна при болезни Паркинсона

Для объективизации расстройств сна и бодрствования при БП применяются разнообразные шкалы: питтсбургская шкала оценки качества сна [16]; шкала оценки качества сна при БП (Parkinson's disease sleep scale – PDSS) [17]; общая шкала нарушений сна (General sleep disturbance scale – GSDD) [18] и др.

Для оценки дневной сонливости при БП широко применяются шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness scale – ESS) [19], Каролинская шкала сонливости (Karolinska Sleepiness Scale – KSS) [20]; Стэнфордская шкала сонливости (Stanford Sleepiness Scale – SSS), SCOPA-SLEEP (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Sleep) [21].

Кроме того, для выявления нарушений сна широко используется полисомнография, позволяющая регистрировать значительное количество параметров: показатели электроэнцефалографии, электромиографии, электрокардиограмму, АД, электроокулограмму, движения нижних конечностей, дыхательные движения грудной клетки, брюшной стенки; проводить аудиомониторинг с регистрацией храпа, вокализации; определять ороназальный ток воздуха, уровень кислорода в крови; осуществлять видеомониторинг с фиксацией поведенческих двигательных феноменов.

Лечение нарушений сна при болезни Паркинсона

Существующие подходы к лечению нарушений сна при БП можно условно разделить на медикаментозные и немедикаментозные. К немедикаментозным методам относятся соблюдение гигиены сна, психотерапия, фототерапия, иглорефлексотерапия, применение биологической обратной связи [22]. Прежде всего надо исключить привычки, которые нарушают сон: частый кратковременный дневной сон; проведение значительной части времени в кровати без сна; недостаточная дневная активность; употребление кофеина, алкоголя, курение в вечернее время; поздний обильный ужин; выполнение физических упражнений на ночь; недостаточное нахождение на солнце в дневное время; просмотр телепередач ночью; беспокойство и ожидание плохого сна; постоянный контроль времени в течение ночи; окружающие факторы (духота, шум, неудобная постель, отсутствие затемнения; наличие животных в кровати или в спальне; активный или шумный партнер) [23].

Существуют следующие основные рекомендации по улучшению качества сна:

1) установить определенный ритуал отхождения ко сну, например 30-минутный отдых перед сном или прием горячей ванны за 1,5 ч до сна;

- 2) убедиться, что в спальне спокойно и комфортно;
- 3) ложиться спать, только если пациент чувствует, что скоро уснет;
- 4) исключить физические упражнения за 2 ч до сна;
- 5) исключить прием стимулирующих веществ: кофеина, алкоголя, никотина;
- 6) использовать спальню только для сна и сексуальных отношений; не работать и не смотреть телевизор в кровати;
- 7) спать только в своей спальне;
- 8) если пациент не может уснуть, ему нужно покинуть свою комнату и вновь попытаться заснуть, только когда он почувствует сонливость;
- 9) установить определенное время отхода ко сну; просыпаться утром в одно и то же время, несмотря на длительность ночного сна;

10) исключить дневной кратковременный сон [5, 8, 23].

В качестве медикаментозной терапии одним из эффективных препаратов для лечения нарушений сна при БП является синтетический мелатонин (Мелаксен). Мелатонин является гормоном, синтезируемым в шишковидной железе пинеалоцитами, его синтез и выработка регулируются суточными флуктуациями. При воздействии света информация с сетчатки поступает в шишковидную железу через супрахиазмальное ядро и тормозит высвобождение норадреналина. Норадреналин повышает синтез мелатонина, активируя α_1 - и β_1 -адренорецепторы. Секретция мелатонина увеличивается после наступления темноты и достигает своего максимума между 2 и 4 часами ночи. Концентрация мелатонина варьирует в течение жизни. После синтеза гормон не остается в шишковидной железе, а попадает в кровяное русло путем пассивной диффузии. Период полураспада мелатонина в крови составляет около 30 мин. Шишковидная железа является основным местом синтеза мелатонина, однако он вырабатывается и в слезных железах, желудочно-кишечном тракте, костном мозге, обнаруживается в желчи, слюне и цереброспинальной жидкости.

В последнее десятилетие отмечается прогресс в понимании роли мелатонина в различных процессах. Этот гормон регулирует репродуктивный процесс, циркадные ритмы, сон, тормозит рост опухолей и старение. Описана также антиоксидантная роль мелатонина [24, 25].

С возрастом показатели циркадной системы человека изменяются, что связано с уменьшением нейрональной активности в супрахиазмальном ядре [26]. Снижение секреции мелатонина шишковидной железой у пожилых людей первично связано с дегенерацией серотонинергических и норадренергических систем в супрахиазмальном ядре и шишковидной железе [27].

Экзогенный мелатонин широко используется в терапии инсомний, стрессов, нарушений ритма сна и бодрствования, при смене часовых поясов [28]. Известно, что пациенты с расстройствами сна имеют низкий уровень выработки мелатонина. Прием мела-

тонина увеличивает сонливость и уменьшает период засыпания.

Для увеличения продукции собственного мелатонина рекомендуется:

- 1) каждый день выкраивать время для того, чтобы побыть на солнце, если это невозможно — создать оптимальный режим искусственного дневного света;
- 2) не засиживаться за компьютером или телевизором за полночь — длительность ночного сна должна быть достаточной для того, чтобы утром ощущать себя бодрым и отдохнувшим;
- 3) не включать ночью свет в спальне, на окна повесить плотные шторы, не пропускающие свет с улицы; также можно надевать на глаза повязку из ткани, не пропускающей свет;
- 4) по возможности отказаться от ночной работы и длительных перелетов с пересечением нескольких часовых поясов;
- 5) по возможности исключить прием лекарств, снижающих уровень мелатонина;
- 6) съесть на ночь банан, кусочек индейки или цыпленка, мягкий сыр, пригоршню тыквенных семечек, миндальных орехов — все эти продукты богаты триптофаном, который является предшественником мелатонина;
- 7) каждый день выделять время для медитации, аутотренинга или прогулки [25].

Известно, что по мере старения наблюдается уменьшение секреторной активности эпифиза и снижение концентрации мелатонина в плазме. При нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы — БП и болезни Альцгеймера — секреция мелатонина снижена более значительно, чем у здоровых лиц соответствующего возраста.

К настоящему времени проведено мультицентровое двойное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности мелатонина при БП [29], которое показало значительное улучшение качества сна и уменьшение дневной сонливости по данным актиграфии у пациентов с БП при применении мелатонина в дозе 5 мг в сравнении с большими (50 мг) дозировками мелатонина и плацебо. В России недавно были опубликованы результаты контролируемого рандомизированного сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама в течение 6 нед у больных БП с неосложненной деменцией и расстройствами сна [30]. Пациенты, получавшие мелатонин, имели лучшие показатели нейропсихологических тестов, чем больные, получавшие клоназепам в качестве корректора инсомнии. Кроме того, на фоне приема клоназепама у пациентов отмечалось статистически значимое повышение дневной сонливости и депрессии по сравнению с больными, леченными мелатонином. Полисомнография объективизировала улучшение качества и восстановление физиологической структуры сна у пациентов с БП, получавших мелатонин.

Заключение

Диссомнии широко распространены среди лиц пожилого возраста. Они значительно влияют на повседневную активность, работоспособность и качество жизни больных, увеличивают риск развития коморбидных соматических и психических заболеваний, падений и травматических повреждений.

Нарушения сна и бодрствования являются почти облигатными проявлениями БП. Первичные расстройства сна и бодрствования при БП связаны с дегенерацией серотонинергических нейронов ядер шва, холинергических нейронов педункулопонтинного ядра. Нарушение поддержания бодрствования с развитием гиперсомнии может быть следствием дегенерации нейронов голубого пятна или педункулопонтинного ядра. Определенную роль мо-

жет играть патологическая импульсация от базальных ганглиев, вызванная дефицитом дофамина в стриатуме, которая следует как к ретикулярному ядру таламуса, так и к педункулопонтинному ядру; а также дисфункция дофаминергических мезокортикальных путей, участвующих в регуляции цикла сна и бодрствования.

Мелаксен нормализует циркадные ритмы, обладает снотворным эффектом, хотя и не является в привычном смысле снотворным препаратом. Он обладает минимальным спектром побочных эффектов, хорошо переносится в различных возрастных группах, а его антиоксидантные, нейропротективные и адаптогенные свойства открывают новые перспективы использования препарата при нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Foley D.J., Vitiello M.V., Bliwise D.L. et al. Frequent napping's associated with excessive daytime sleepiness, depression, pain and nocturia in older adult. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(4):344–50.
2. Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L. et al. Sleep complaints among elderly persons an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995;18(6):425–32.
3. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L. et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(2):131–6.
4. Reid K.J., Marinovick Z., Finkel S. et al. Sleep: a marker of physical and mental health in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(10):860–6.
5. Joshi S. Non-pharmacological therapy for insomnia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2008;24(1):107–19.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1997.
7. Martin J., Shochat T., Ancoli-Israel S. Assessment and treatment of sleep disturbances in older adults. *Clin Psychol Rev* 2000;20(6):783–805.
8. Zee P., Bloom H.G. Understanding and resolving insomnia in the elderly. *Geriatrics* 2006;61:1–12.
9. Friedman J.H., Chou K.L. Sleep and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10(Suppl 1):27–35.
10. Lees A.J., Blackburn N.A., Campbell V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(6):512–9.
11. Kaynak D., Kiziltan G., Kaynak H. et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005;12(3):199–207.
12. Monderer R., Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(2):173–80.
13. Boeve B.F., Silber M.H., Saper C.B. et al. Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130(Pt 11):770–88.
14. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197–211.
15. Scaglione C., Vignatelli L., Plazzi G. et al. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci* 2005;25(6):316–21.
16. Buysse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H. et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193–213.
17. Chaudhury K.R., Pal S., DiMarco A. et al. Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):629–35.
18. Lee K.A. Self-reported sleep disturbances in employed women. *Sleep* 1992;15(6):493–8.
19. Johns M.W. Sleepiness in different situations measured by the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1994;17(8):703–10.
20. Akerstedt T., Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int Neurosci* 1990;52(1–2):29–37.
21. Marinus J., Visser M., van Hilten J.J. et al. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Sleep* 2003;26(8):1049–54.
22. Левин Я.И., Ковров Г.В. Некоторые современные подходы к терапии инсомнии. *Леч врач* 2003;(4):18–32.
23. Wilson J.F. In the clinic. *Insomnia. Ann Intern Med* 2008;148(1):ITC13-1–ITC13-16.
24. Ianas O., Olinescu R., Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. *Endocrinologie* 1991;29(3–4):147–53.
25. Reiter R.J., Robinson J. Melatonin. New York: Bantam books, 1995.
26. Van Someren E.J. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 2000;35(9–10):1229–37.
27. Ruzsas C., Mess B. Melatonin and aging. A brief survey. *Neuro Endocrinol Lett* 2000;21(1):17–23.
28. Holliman B.J., Chyka P.A. Problems in assessment of acute melatonin overdose. *South Med J* 1997;90(4):451–3.
29. Dowling G.A., Mastick J., Colling E. et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2005;6(5):459–66.
30. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клозапема. *Журн неврол и психиатр* 2012;(12):26–30.