

И.С. Преображенская

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Расстройства сна и их значение в развитии когнитивных нарушений

В обзоре литературы рассмотрены возможные механизмы развития расстройств сна у пациентов с когнитивными нарушениями (КН) разной степени выраженности. Оценивается взаимосвязь когнитивных, эмоциональных нарушений и инсомнии, зависимость тяжести КН от выраженности расстройств сна. Подробно обсуждаются вопросы лечения нарушений сна у пациентов с КН, недостатки и преимущества современных снотворных средств. Изложены рекомендации по ведению пациентов с сочетанием нарушений сна и познавательных функций. Отмечается эффективность препаратов мелатонина для лечения инсомнии у пациентов с КН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные расстройства; деменция; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; сосудистые когнитивные расстройства; нарушения сна; эмоциональные нарушения; мелаксен.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская IrinaSP2@yandex.ru

Для ссылки: Преображенская ИС. Расстройства сна и их значение в развитии когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(4):49–53.

Sleep disorders and their significance in the development of cognitive impairments

I.S. Preobrazhenskaya

Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The review of literature considers the possible mechanisms responsible for the development of sleep disorders in patients with varying degrees of cognitive impairments. It assesses the association of the severity of cognitive impairments (CI) with the degree of sleep disorders. The treatment of sleep disorders in patients with cognitive disorders, the benefits and risks of current hypnotic drugs are discussed in detail.

Recommendations are given to manage patients with sleep disorders concurrent with cognitive dysfunctions. Melatonin preparations are noted to be effective in treating insomnia in patients with CI.

Key words: cognitive impairments; moderate cognitive impairments; dementia; Alzheimer's disease; vascular dementia; vascular cognitive impairments; sleep disorders; emotional disorders; melaxen.

Contact: Irina Sergeyevna Preobrazhenskaya IrinaSP2@yandex.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS. Sleep disorders and their significance in the development of cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;(4):49–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2455>

Когнитивные нарушения (КН) часто встречаются в клинической практике. Нередко наряду с нарушениями памяти и внимания пациентов беспокоят отсутствие сна или ухудшение его качества — трудности при засыпании, ранние пробуждения, ощущение отсутствия сна или слабость, разбитость, повышенная утомляемость и снижение работоспособности в первой половине дня. В настоящей статье мы рассмотрим взаимосвязь между КН и нарушениями сна, а также особенности лечения инсомнии у пациентов с КН разной степени выраженности.

Согласно международной классификации нарушений сна, выделяют следующие их типы — инсомнию, гиперсомнию, парасомнию, расстройства циркадного ритма сна, движений во сне и дыхания во сне [1–5]. Наиболее частым симптомом у пациентов с КН является инсомния. При некоторых заболеваниях, например при деменции с тельцами Леви (ДТЛ), нарушения сна проявляются более ярко: ночная инсомния может сочетаться с дневной гиперсомнией, парасомниями и галлюцинациями. Особым клиническим признаком этого заболевания, наблю-

даемым уже на этапе развития умеренных КН (УКН), считается синдром нарушения движений во сне.

Инсомния, или бессонница [2, 3], — состояние, которое пациент характеризует как невозможность заснуть и выспаться при наличии времени и условий для сна. Распространенность инсомнии, по данным разных исследований, колеблется от 33 до 50% [1, 2, 6]. Однако ухудшение качества жизни, появление дневной усталости, сонливости и тревожных расстройств вследствие нарушений сна развиваются значительно реже и отмечаются лишь у 5–10% всей популяции [2].

В соответствии с существующей классификацией различают несколько видов инсомнии. Инсомния может быть первичной (не являющейся следствием какой либо иной патологии) или вторичной (например, у пациента с болевым синдромом). Выделяют также острую и хроническую инсомнию. Определение типа инсомнии, помимо прочего, важно для выбора тактики дальнейшего лечения данного состояния.

Говоря о связи КН и инсомнии, следует в первую очередь отметить ее высокую распространенность у пациентов с КН в результате различных заболеваний [1, 2, 6–9].

Согласно некоторым данным, нарушения сна разной степени выраженности наблюдаются у 35% пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Распространенность инсомнии у пациентов с КН вследствие сердечно-сосудистой патологии еще выше и составляет >60%. Инсомния часто наблюдается и у пациентов с недементными КН. Как свидетельствуют исследования, ощущение недостаточности или отсутствия сна испытывают более половины пациентов, жалующихся на нарушения памяти и внимания.

Связь КН и снижения качества сна может быть результатом ряда процессов. Одним из немаловажных моментов является высокий уровень тревоги и депрессии у пациентов с нарушениями памяти и внимания [1, 2, 10, 11]. Тревожно-депрессивные расстройства могут быть прямым результатом осознания наличия прогрессирующих нарушений познавательных функций (например, в ранних стадиях БА). Утрата возможности хранения личной информации, самоидентификации и самореализации – существенный психотравмирующий фактор, и эмоциональная реакция пациента на потерю памяти зачастую намного превосходит таковую при других соматических заболеваниях, травме, операции и т. д. Вместе с тем эмоциональное снижение может само по себе приводить к познавательным нарушениям. Возможными механизмами развития КН у пациентов с депрессией являются снижение уровня внимания и его перераспределение при наличии эмоциональных расстройств: пациент фиксирован на своих переживаниях, углублен в себя и вследствие этого испытывает проблемы при идентификации и запоминании информации, существующей за пределами его переживаний. Дополнительную роль в развитии КН играет заниженная самооценка пациентов – часто они сознательно отказываются от выполнения того или иного задания, полагая, что не смогут с ним справиться. Связь КН и эмоциональных нарушений может быть обусловлена снижением уровня нейромедиаторов – церебрального серотонина и норадреналина, что одинаково негативно влияет как на познавательный процесс, так и на эмоциональный статус пациента [10, 11].

В случаях сочетания нарушений познавательных функций и эмоциональных расстройств следует помнить также о том, что такой пациент, всегда будет страдать и нарушениями сна разной степени выраженности. Улучшение качества жизни у такого пациента без коррекции всех болезненных проявлений – КН, депрессии, тревоги, нарушений сна – невозможно.

Эмоциональные расстройства типичны для ряда заболеваний, характеризующихся когнитивным снижением разной степени. Так, у пациентов с сосудистыми КН на фоне как УКН, так и сосудистой деменции типичный признак болезни – раннее развитие эмоционально-поведенческих нарушений. Согласно результатам исследований, эмоциональное снижение наряду с изменениями поведения является одним из самых ранних проявлений церебральной ишемии и во многих случаях может предшествовать развитию КН [7, 8].

В возникновении сосудистых КН важную роль играет наличие у пациента таких состояний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и синдром апноэ во сне. ХОБЛ в значительной степени повышает риск развития церебральной ишемии, а у предрасположенных к альцгеймеровской деменции лиц увеличивает скорость нейродегенеративного процесса в области гиппокампа и медиобазальной

лобной коры [6]. Синдром апноэ во сне оказывает негативное влияние на развитие и выраженность симптомов артериальной гипертонии и, соответственно, может провоцировать развитие как сосудистых, так и (опосредованно) нейродегенеративных КН. Синдром апноэ во сне чаще развивается у курящих и имеющих избыточную массу тела, т. е. у пациентов с сосудистыми факторами риска. Влияние курения на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии доказано многими исследованиями. Избыточная масса тела в свою очередь часто ассоциируется с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом и иными проявлениями так называемого дисметаболического синдрома, способствующего развитию сосудистых КН. Если учесть, что во время сна происходит физиологическое снижение артериального давления, частоты сердечных сокращений и уровня глюкозы в крови, становится очевидным, что плохой сон будет оказывать самое неблагоприятное влияние на развитие сосудистых факторов риска. Действительно, исследования показывают, что артериальная гипертония при наличии инсомнии протекает тяжелее и труднее поддается медикаментозной коррекции [6–8]. Пациенты с инсомнией хуже восстанавливаются после ишемического инсульта, у них также отмечается более тяжелое течение сахарного диабета.

Важным в развитии нарушений сна у пациентов с КН является изменение уровня эндогенного мелатонина. Известно, что не менее 25% пожилых людей без какой-либо соматической и неврологической патологии имеют симптомы инсомнии разной степени выраженности [1, 6, 7, 12]. Во многом это результат физиологического снижения биоэлектрической активности мозга во сне, что типично для нормального старения и может приводить к сокращению продолжительности ночного сна, появлению двухфазного или полифазного сна, а также к раннему засыпанию и раннему пробуждению. В свою очередь эти изменения могут быть результатом изменения активности супрахиазматических ядер гипоталамуса – структур, обеспечивающих необходимый уровень и цикличность сна и бодрствования и, возможно, фазность самого сна.

Другой церебральной структурой, опосредующей правильное чередование сна и бодрствования, является шишковидная железа, или эпифиз, расположенная в промежуточном мозге и вырабатывающая гормон мелатонин – производное триптофана. Эпифиз вырабатывает до 80% эндогенного мелатонина. В синтезе этого гормона также участвуют сетчатка глаза, цилиарное тело и желудочно-кишечный тракт [3, 12]. Уровень мелатонина зависит от времени суток: этот гормон начинает вырабатываться в вечернее время. Максимальная концентрация мелатонина достигается в середине ночи, к утру его уровень уменьшается, в дневное время мелатонин вырабатывается в очень небольших количествах. Такую своеобразную цикличность продукции мелатонина определяет уровень освещенности, влияющий в свою очередь на работу супрахиазматических ядер и опосредованно – на активность шишковидной железы. Мелатонин оказывает хронобиотическое действие – благодаря этому гормону мы можем определить время суток. Другой важнейший эффект мелатонина – снотворный: нарастание его концентрации вызывает желание заснуть, и в норме это обычно и происходит [3, 12].

Существуют и некоторые другие аспекты действия мелатонина. Весьма важен его анксиолитический эффект,

предположительно реализуемый посредством модуляции активности ГАМКергической церебральной системы [10, 11]. В пожилом возрасте значительно возрастает частота как депрессивных, так и тревожных расстройств. В то же время у пожилых людей уменьшаются концентрация эндогенного мелатонина и выработка его в вечерние и ночные часы. Возможно, возрастное снижение уровня церебрального мелатонина — один из факторов патогенеза не только инсомнии, но и эмоциональных нарушений пожилого возраста.

У пациентов с депрессивными расстройствами снижен уровень эндогенного мелатонина [10, 11]. Эти изменения в свою очередь могут служить нейрхимическим основанием для развития нарушений сна. Они также предположительно указывают на нейрхимическую общность депрессии и нарушений сна — и в том, и в другом случае отмечается нарушение активности серотониновых церебральных структур.

Представляет интерес возможное влияние мелатонина на когнитивные функции. Проведенные в последние годы экспериментальные исследования показали, что нормализация концентрации мелатонина у пациентов с сосудистыми КН разной степени тяжести приводит к снижению выраженности нарушений памяти [8]. Положительная динамика была отмечена в отношении как зрительной, так и слухоречевой памяти. Взаимосвязь КН и нарушений сна представляется довольно сложной. В экспериментах при снижении тяжести мнестических расстройств улучшение запоминания у пациентов, возможно, было непосредственно связано с повышением уровня внимания.

Выше упоминалось о естественном изменении цикла сон — бодрствование и сокращении продолжительности ночного сна в зависимости от возраста. Данный факт заслуживает отдельного глубокого изучения. Было показано, что, кроме сомногенного и анксиолитического действия, мелатонин оказывает положительное влияние на процессы естественного старения. В исследованиях установлено, что мелатонин повышает выработку ряда нейротрофических факторов — фактора роста нервов и церебрального нейротрофического фактора (NGF и BDNF соответственно) [13]. С учетом модулирующего действия мелатонина на систему γ -аминомасляной кислоты анализировали также его возможное влияние на систему глутамата, скорость развития свободнорадикального окисления и механизмов апоптоза, или программируемой клеточной смерти. В ряде экспериментов было показано снижение выраженности эксайтотоксичности у пожилых пациентов на фоне лечения препаратами мелатонина. Более того, эксперименты по применению мелатонина у пациентов с БА дали возможность обсуждать его потенциальное положительное влияние на скорость амилоидогенеза при данном заболевании [9, 14]. Таким образом, резкое снижение продукции мелатонина у пожилых может не только быть фактором развития эмоциональных расстройств и КН, но и непосредственно влиять на скорость патологических процессов, развивающихся в пожилом возрасте. Уменьшение продукции мелатонина у пожилых лиц также влияет на адаптацию — снижение адаптации будет проявляться затруднением приспособляемости организма при смене часовых поясов, а также возникать в ответ на любое стрессовое воздействие.

Связь КН и нарушений сна несколько шире описанных ранее взаимодействий и может определяться и други-

ми факторами. Так, формирующееся когнитивное снижение может провоцировать развитие депрессии, и наоборот. В свою очередь эмоциональные нарушения будут основанием для развития вторичной инсомнии. Пациент, страдающий легкими КН и УКН, будет испытывать трудности при выполнении повседневных бытовых и профессиональных действий. Согласно критериям УКН, их выраженность не способствует появлению дезадаптации, однако чтобы выполнять нагрузку, ранее привычную для пациента, ему потребуется больше времени, усилий, напоминаний, организации деятельности и т. д. Подобное неэффективное или частично неэффективное когнитивное функционирование может обуславливать возникновение постоянного или ситуационного психоэмоционального напряжения и стресса. Стресс в свою очередь станет основой для развития у пациента психофизиологической инсомнии.

Модифицированные диагностические критерии УКН (Touchon J., Petersen R., 2004)

1. КН, по словам пациента или его родственников.
2. Нейропсихологическое подтверждение КН.
3. Ухудшение когнитивных способностей по сравнению с недавним или прошлым.
4. Отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.
5. Отсутствие деменции.

Часто при наличии актуального психотравмирующего фактора возникает ощущение отсутствия сна, хотя на самом деле в это время мы спим. Частота и выраженность данного ощущения, называемого агнозией сна, многократно усиливается у пациентов с КН. Предположительно в данном случае в развитии агнозии сна могут играть роль не только тревожно-депрессивные расстройства, но и сами КН. В связи с этим крайне важно не только правильно проводить опрос пациентов с КН, предьявляющих жалобы на нарушения сна, но и при необходимости собирать дополнительные сведения у их родственников. В ряде случаев проводят инструментальный анализ сна — полисомнографию.

Нарушения сна у пациентов с деменцией могут быть следствием действия перечисленных выше механизмов. Следует также добавить, что обычно деменция, особенно с ранним развитием нарушений поведения (сосудистая, лобно-височная), сопровождается такими проявлениями, как апатия и снижение мотивации. Из-за апатии пациенты с деменцией часто не испытывают потребности в каком-либо виде деятельности и нередко большую часть времени проводят в лежачем положении. Длительное пребывание в горизонтальном положении, сниженный уровень внимания и психической активности способствуют наступлению дневного сна и, как следствие, недостаточности ночного сна, т. е. приводят к развитию инсомнии, связанной с нарушением гигиены сна.

В коррекции нарушений сна, в том числе у пациентов с КН, важная роль принадлежит нелекарственным методам [1, 3, 6]. После сбора анамнеза и выявления возможных причин инсомнии следует объяснить пациенту, как должно быть организовано место для сна, а также обсудить другие аспекты бодрствования и гигиены сна. Так, пациент по возможности должен спать только в ночное время и ложиться в одно и то же время, непосредственно перед сном не употреблять чай и кофе, не заниматься активной физической и

умственной деятельностью. Постель должна быть удобной; не рекомендуется читать в постели или смотреть телевизор — пациент должен привыкнуть к тому, что он ложится, чтобы заснуть. Часто соблюдение этих простых правил позволяет значительно уменьшить симптомы инсомнии или вовсе от нее избавиться.

При лечении нарушений сна крайне важны правильная оценка эмоционального статуса пациента и при необходимости своевременная коррекция тревожных расстройств и депрессии [10]. В связи с этим лечение данных нарушений у пациентов со снижением когнитивных функций имеет ряд существенных особенностей. В лечении депрессии у пациентов с сочетанием КН и эмоциональных расстройств категорически запрещены препараты, оказывающие негативное влияние на познавательные функции. К таким препаратам относятся антидепрессанты с седативным (амитриптилин) и холинолитическим эффектом. Назначение этих лекарств крайне нежелательно: наряду с возможным положительным влиянием на эмоциональные расстройства они усугубляют выраженность когнитивных расстройств. У пациентов с КН и депрессией предпочтение следует отдавать препаратам, снижающим выраженность КН (ингибиторам обратного захвата серотонина — эсциталопрам, флувоксамин).

Назначаемые пациентам с КН снотворные препараты не должны оказывать потенциального побочного действия на познавательные функции [6, 7]. К сожалению, во многих случаях пациенты занимаются самолечением. Нередко пожилые пациенты в качестве снотворных принимают барбитурат-содержащие комбинации (корвалол или валокордин) и антигистаминные препараты с побочным снотворным эффектом (димедрол и подобные ему средства). Самостоятельный и бесконтрольный прием этих препаратов крайне негативно сказывается на когнитивных функциях и может в ряде случаев приводить к резкому увеличению выраженности КН, в том числе с развитием делирия.

Так называемые Z-препараты (золпидем, зопиклон, залеплон) [2, 3], считающиеся эталоном лечения инсомнии, также могут вызывать нарастание выраженности КН. В связи с этим препараты данной группы пациенты с КН должны применять с крайней осторожностью и только при неэффективности других лекарственных средств.

Лекарственными средствами выбора при нарушениях сна у таких пациентов несомненно являются мелатонин-содержащие препараты, которые могут оказывать положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональное состояние. Эффективность сомногенных мелатонин-содержащих препаратов была многократно подтверждена в экспериментах. На российском рынке синтетические аналоги мелатонина представлены двумя препаратами — мелаксеном и циркадином. Однако в связи с рядом значительных ограничений (возраст пациентов более 55 лет, рецептурный отпуск в аптеках, невозможность коррекции доз и др.) циркадин реже используется в повседневной клинической практике у таких пациентов.

Мелаксен содержит 3 мг синтетического мелатонина. Препарат принимают однократно вечером за 30–40 мин до сна по 1/2–2 таблетки (1,5–6 мг). Лечение курсовое,

его длительность не ограничена, но обычно составляет 3–4 нед.

По сравнению с традиционными снотворными побочные эффекты при приеме мелатонин-содержащих препаратов отмечаются крайне редко [10, 12], что, учитывая особенности данной категории пациентов, является несомненным преимуществом.

Интересны данные об эффективности и переносимости мелатонин-содержащих препаратов у пожилых пациентов, особенно имеющих КН. Поэтому целесообразно привести результаты изучения эффективности и безопасности мелаксена у пациентов пожилого возраста, страдающих сосудистыми КН (дисциркуляторная энцефалопатия) в сочетании с нарушениями сна [8].

В исследовании приняли участие 2062 пациента (средний возраст — 55,7±9,0 лет). Мелаксен назначали в дозе 3 мг за 40 мин до сна в течение 24 дней. Состояние пациентов оценивали до приема препарата (1-й визит) и через 14 дней (2-й визит) и 24 дня (3-й визит) лечения. Для оценки эффективности коррекции нарушений сна использовали балльную шкалу субъективных характеристик сна, анкету скрининга апноэ во сне, эпвортскую шкалу сонливости, госпитальную шкалу тревоги и депрессии.

Исследование показало, что на фоне приема мелаксена отмечалось достоверное ($p < 0,0001$) увеличение среднего значения по шкале балльной оценки субъективных характеристик сна с 14,4±3,0 до 19,7±3,1 балла через 14 дней и до 22,7±3,4 балла на 24-й день лечения. К 24-му дню достоверно ($p < 0,0001$) уменьшилось относительное число больных с частыми ночными пробуждениями (с 70,2 до 3,0%), длительным засыпанием (с 58,2 до 3,1%), коротким ночным сном (с 58,9 до 4,3%), плохим качеством утреннего пробуждения (с 59,7 до 3,5%), множественными и тревожными сновидениями (с 33,1 до 3%). Достоверно уменьшилось (с 65,1 до 2,8%) число пациентов, недовольных качеством сна. Полученные результаты позволили сделать вывод, что при хронической церебральной сосудистой недостаточности и инсомнии прием мелаксена в стандартной дозе эффективно снижает выраженность нарушений сна. У включенных в исследование пациентов не отмечалось каких-либо отрицательных явлений или отрицательной динамики КН как на фоне лечения, так и после окончания курса терапии мелатонин-содержащим препаратом.

Таким образом, современные данные об эффективности и безопасности лечения нарушений сна при КН разной степени выраженности позволяют разработать рекомендации по ведению этих пациентов. Терапия нарушений сна у пациентов с КН должна начинаться с применения нелекарственных методов лечения и методов, направленных на улучшение гигиены сна. В случаях депрессии и тревоги при необходимости проводят их медикаментозную коррекцию. В лечении тревожно-депрессивных расстройств следует отдавать предпочтение препаратам, позитивно влияющим на когнитивные функции. При лечении инсомнии следует использовать мелатонин-содержащие препараты — наиболее безопасный и эффективный класс лекарственных средств для пациентов этой группы.

1. Левин ЯИ, Ковров ГВ, Полуэктов МГ и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. Москва: Медпрактика-М; 2005. [Levin YaI, Kovrov GV, Poluektov MG i dr. *Insomniya, sovremennye diagnosticheskie i lechebnye podkhody*. Moscow: Medpraktika-M; 2005.]
2. Полуэктов МГ. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012;98(10):1188–99. [Poluektov MG. *Origin and treatment of insomnia: current status of knowledge*. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2012;98(10):1188–99.]
3. Полуэктов МГ. Нарушение цикла сон-бодрствование – диагностика и лечение. Лечение заболеваний нервной системы. 2012;1:3–9. [Poluektov MG. *Narushenie tsikla son-bodrstvovanie - diagnostika i lechenie*. Lechenie zabolevaniy nervnoy sistemy. 2012;1:3–9.]
4. The International classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2001.
5. The International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
6. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008 Oct 15;4(5):487–504.
7. Полуэктов МГ, Магомедова КА. Особенности нарушений сна у больных пожилого возраста. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013;3:44–6. [Poluektov MG, Magomedova KA. *Osobennosti narusheniy sna u bol'nykh pozhilogo vozrasta*. Mediko-sotsial'naya ekspertiza i rehabilitatsiya. 2013;3:44–6.]
8. Полуэктов МГ, Левин ЯИ, Бойко АН и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной недостаточностью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(9):26–31. [Poluektov MG, Levin IaI, Boiko AN. *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*. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2012;112(9):26–31.]
9. Cardinali DP, Brusco L. The use of melatonin in Alzheimer's disease. Newro Endocrinol Lett. 2002;23 Suppl 1:20–3.
10. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. J Pineal Res. 2012;52(4):365–75. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x. Epub 2011 Sep 23.
11. Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. World J Biol Psych. 2006;7(3):136–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080%2F15622970600571822>.
12. Полуэктов МГ. Мелатонин и нарушение цикла сон-бодрствование. Справочник поликлинического врача. 2012;3:16–8.
13. Srinivasan V. Melatonin, oxidative stress and neurodegenerative disorders. Indian J Exp Biol. 2002;40(6):668–79.
14. Papolla MA, Bozner B. Inhibition of Alzheimer's beta-fibrillogenesis by melatonin. J Biol Chem. 1998;273(13):7185–9.