

УДК 615.851:615.32:616.89-008.64-085.2(075.3)

Применение мелатонина в педиатрической практике: мультидисциплинарный подход

¹Л. В. Шалькевич, ²А. К. Сташков, ²М. А. Сороковик,³Е. В. Матусевич, ³Д. М. Бирук¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, Минск, Беларусь³3-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Проанализировать результаты исследований по применению препаратов мелатонина в педиатрической практике и определить основные возможные направления его использования по нозологическим и синдромальным показаниям.

Материал и методы. Проанализирована 21 научная публикация с 1997 по 2024 г. Поиск осуществляли в поисковых системах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY по тегам «мелатонин», «дети», «эпилепсия», «нейропротекция». Были отобраны публикации, относящиеся к обзорам литературы, клиническим испытаниям, рандомизированным контролируемым исследованиям, описаниям клинических случаев.

Рассмотрены основные клинические направления по использованию мелатонина в педиатрической практике: эпилепсия, головные боли, нарушение сна, сепсис, нейропротекция.

Результаты. Учитывая опыт зарубежных коллег, считаем, что применение мелатонина в качестве вспомогательной терапии в педиатрии допустимо при отсутствии или недостаточной эффективности иных методов лечения с учетом недостаточной теоретической и практической базы (в связи с возможностью аггравации симптомов). Использование данного гормона оптимально проводить под контролем его концентрации в плазме крови и динамическим наблюдением врача-эндокринолога. При этом лечение можно начинать с 6 мес. жизни, но предпочтение отдается возрастному диапазону от 7 лет в связи с постепенным урежением ночных пиков концентрации. Дозировку необходимо наращивать постепенно: от 0,2—0,5 мг в неделю до 3—9 мг в сутки.

Заключение. Мелатонин играет ключевую роль в модуляции различных физиологических процессов организма и успешно используется в педиатрической практике для лечения эпилепсии, первичных головных болей, нарушений сна, сепсиса, в качестве анальгетической терапии при инвазивных манипуляциях, а также как нейропротектор. Применение мелатонина является перспективным методом терапии в ряде нозологий, ассоциированных с нарушениями цикла сна — бодрствования. Однако для обоснованного и релевантного назначения необходимо проведение комплексных мультивекторных исследований, включающих, в частности, суточное мониторирование концентраций мелатонина с учетом возрастнo-половых аспектов.

Ключевые слова: мелатонин, эпилепсия, нарушения сна, нейропротекция, сепсис.

Objective. To analyse the results of studies of the use of melatonin preparations in pediatric practice and to identify the main possible directions for the use of melatonin based on nosological and syndromic indications.

Materials and methods. We have analyzed 21 scientific publications in MEDLINE, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY database (using keywords "melatonin", "children", "epilepsy", "neuroprotection"): clinical trials, randomized controlled trials, systematic reviews, clinical cases from 1997 to 2024.

The article reviews the main clinical directions on the use of melatonin in pediatric practice: epilepsy, headaches, sleep disorders, sepsis, neuroprotection.

Results. Taking into account the experience of foreign colleagues, we consider that the use of melatonin as an adjunctive therapy in pediatrics is acceptable in the absence or insufficient effectiveness of other methods of treatment, in case of the insufficient theoretical

and practical basis (because of the possibility of aggravation of symptoms). It should also be noted that the use of this hormone should be carried out under control of its concentration in blood plasma and dynamic monitoring by an endocrinologist. In this case, treatment can be started from 6 months, but preference is given to the age range from 7 years because of the gradual reduction of nocturnal concentration peaks. It should also be noted that the dosage should be increased gradually: 0.2—0.5 mg per week to 3—9 mg per day.

Conclusion. Melatonin plays a key role in modulation of various physiological processes of the organism and is successfully used in pediatric practice for treatment of epilepsy, primary headaches, sleep disorders, sepsis, as analgesic therapy during invasive manipulations, and as a neuroprotector. Melatonin is a promising therapy in a number of nosologies associated with sleep-wake cycle disorders. However, for justified and relevant prescription it is necessary to conduct complex multivectoral studies, including, in particular, daily monitoring of melatonin concentrations taking into account age and gender aspects.

Key words: melatonin, epilepsy, sleep disorders, neuroprotection, sepsis.

HEALTHCARE. 2025; 9: 34—43

MELATONIN USE IN PEDIATRIC PRACTICE: MULTIDISCIPLINARY APPROACH

L. Shalkevich, A. Stashkov, M. Sorokovik, E. Matusevich, D. Biruk

В настоящее время с учетом постоянного научно-технического прогресса медицинское сообщество находится в поиске альтернативных методов терапии ряда тяжелых и порой некурабельных нозологий. Одним из таких потенциальных терапевтических направлений является применение препаратов мелатонина.

Мелатонин, химически известный как N-ацетил-5-метокситриптамин, является гормоном, получаемым из аминокислоты триптофан. Структурно мелатонин состоит из индольного кольца, соединенного с бензольным кольцом, и содержит ацетильную группу и метоксигруппу. Данные структурные особенности обуславливают его уникальные химические свойства, в частности липофильность и способность легко преодолевать гематоэнцефалический барьер [1].

Мелатонин оказывает действие через специфические рецепторы, расположенные в различных тканях организма. В настоящее время выделяют два основных типа рецепторов: ML1 (высокоаффинные, или пикомолярные) и ML2 (низкоаффинные, или наномолярные). В основе функционирования пикомолярных рецепторов лежит ингибирование аденилатциклазы в клетках-мишенях, в основе наномолярных — стимуляция гидролиза фосфоинозотида [1]. Связывание мелатонина с рецепторами запускает сигнальные каскады, которые модулируют следующие физиологические процессы [2]:

- снижение количества AMPAR (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовая кислота), отвечающей за возбуждение нейронов;
- уменьшение числа AQP4 (белок аквапорин 4), который участвует в регуляции переноса воды через мембраны клеток;
- протекция Cyt C (белок цитохром C), который задействован в митохондриальной дыхательной цепи и процессе апоптоза;
- регуляция EAAT1 и EAAT2 (переносчики возбуждающих аминокислот 1/2), отвечающие за поглощение глутамата из экстрацеллюлярного пространства;
- модуляция GABAR (рецептор γ -аминомасляной кислоты), связанного с торможением нейронов;
- регуляция метаболизма GLN (глутамин) и синтеза GS (синтетаза глутамина), посредством которых происходит обмен веществ в нервной системе;

- снижение HMGB1 (белок амфотерин) и IL-1 β (интерлейкин-1 β), связанных с процессами воспаления и нейродегенерации в организме;
- регуляция Kir 4.1 (инвертирующий калиевый канал 4.1), стабилизирующего потенциал клетки;
- взаимодействие с mtPTPs (поры перехода проницаемости митохондрий), позволяющее регулировать перенос молекул через митохондриальные мембраны;
- модуляция активности NMDAR (N-метил-D-аспартатный рецептор), отвечающего за возбуждение нейронов и пластичность синапсов;
- регуляция активности фермента NOS (оксид азота синтаза), который катализирует синтез оксида азота (NO), и RNS (реактивные виды азота), участвующих в воспалительных и окислительных процессах;
- снижение показателей ROS (реактивные виды кислорода), ответственных за окислительный стресс в клетках;
- уменьшение количества TNF- α (фактор некроза опухоли α), связанного с воспалительными процессами и явлениями апоптоза;
- регуляция TRP (переходный рецепторный потенциал), позволяющего модулировать реакцию клеток на различные стимулы;
- влияние на VGCC (кальциевый канал, связанный с напряжением), регулирующий перенос кальция в нейронах.

Мелатонин синтезируется в шишковидной железе под контролем супрахиазматического ядра гипоталамуса, а также в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (80 % синтезируется в ночное время). В большинстве случаев уровень циркулирующего гормона находится в диапазоне от 1—5 пг/мл днем до 80—120 пг/мл ночью [3]. Исключение составили дети грудного возраста: уровень мелатонина в организме составляет 50 % от референтных значений, принятых во взрослой практике. Данные показатели достигаются с учетом материнского гормона, полученного трансплацентарно и/или во время грудного вскармливания, а также в первые 4—5 сут. после рождения посредством молозива, которое содержит иммунокомпетентные мононуклеарные клетки, способные синтезировать мелатонин аутокринным способом [4]. Начиная с 6-месячного возраста секреция мелатонина увеличивается, становится циркадной по мере роста ребенка (в связи с началом организации ритма сна — бодрствования). К 4—7 годам концентрация гормона достигает своего пика и в последующем стабилизируется.

Мелатонин обладает паракринным и аутокринным действием, может обеспечить защиту макромолекул, в частности ДНК, от дегенеративных изменений. Однако данные клинически значимые эффекты требуют уровня мелатонина, который гораздо выше, чем пиковые ночные концентрации в сыворотке крови. Таким образом, достижение терапевтического эффекта гормона возможно только при фармакологических концентрациях, которые достигаются посредством медикаментозного лечения с использованием препаратов мелатонина [1].

Цель исследования — проанализировать результаты исследований по применению препаратов мелатонина в педиатрической практике и определить основные возможные направления его использования по нозологическим и синдромальным показаниям.

Материал и методы

Поиск осуществляли в поисковых системах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY по тегам «мелатонин», «дети», «эпилепсия», «нейропротекция». Были отобраны публикации, относящиеся к обзорам литературы, клиническим испытаниям, рандомизированным контролируемым исследованиям, описаниям клинических случаев.

В статье рассмотрены основные клинические направления по использованию мелатонина в педиатрической практике: эпилепсия, головные боли, нарушение сна, сепсис, нейропротекция.

Результаты и обсуждение

Эпилепсия. Мелатонин способен нивелировать симптомы эпилепсии и участвовать в контроле частоты припадков у пациентов детского возраста. Механизм действия гормона связан с несколькими факторами [2; 5; 6].

Мелатонин может оказывать противосудорожное действие путем модуляции активности NMDAR и регулирования EAAT1 и EAAT2. Таким образом, гормон позволяет снизить возбудимость нейронов и предотвратить возникновение судорожных пароксизмов.

Мелатонин играет важную роль в регуляции сна и циркадных ритмов организма. Установлено, что нарушения сна могут усиливать эпилептическую активность. Мелатонин может способствовать улучшению качества сна у пациентов с эпилепсией, тем самым косвенно снижать частоту припадков.

Мелатонин обладает выраженными антиоксидантными свойствами и способностью снижать уровень RNS и ROS. Данное обстоятельство является важным в контексте эпилепсии, так как оксидативный стресс является одной из причин эпилептической активности [2].

Мелатонин способен подавлять эпилептическую активность нейронов через специфические неокортикальные мелатониновые рецепторы. Кроме того, фермент индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), участвующий в катаболизме триптофана, может повысить высвобождение пролактина. Последний, в свою очередь, усиливает нейротрансмиссию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гиппокампе и коре головного мозга, что проявляется в противосудорожном эффекте. Данное обстоятельство обусловлено тем фактом, что при длительном воздействии эпилептиформной активности на гиппокамп может быть нарушен метаболизм GS (увеличение внеклеточного глутамата и уменьшение высвобождения ГАМК), что приводит к гиперактивности нейронов.

Мелатонин может предотвратить формирование пароксизмов путем усиления преобразования глутамата и снижения глутаматергической нейротрансмиссии. Гормон ингибирует глутаматергическую передачу через ингибирование nNOS и модуляцию редокс-системы NMDA-рецепторов.

Мелатонин способствует увеличению активности калиевых каналов, что может влиять на развитие окислительного стресса и, как следствие, на функцию митохондрий.

Мелатонин при эпилепсии приводит к снижению гибели нейронов и судорожной активности за счет уменьшения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} посредством ингибирования VGCCs, TRP-каналов и NMDA-рецепторов.

Мелатонин подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β . Таким образом, гормон способен модулировать как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины в нейровоспалительном пути.

Мелатонин может проявлять свое противозепилептическое свойство через NO-путь в митохондриях. В модели эпилепсии, индуцированной пентилентетразолом, внутривентрикулярное введение мелатонина значительно повышало порог судорожной готовности у животных через NO/L-аргинин путь. В качестве дополнительного подтверждения исследования также показали, что мелатонин может усиливать антиконвульсантное действие морфина через NO-путь. Однако NO может также играть роль в развитии нейровоспаления через митоген-активированную протеинкиназу и B-сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы [2].

По данным клинических наблюдений о применении препаратов мелатонина, M. Vanach и соавт. по итогам курации отметили улучшение состояния детей с эпилепсией с генерализованными тонико-клоническими припадками: пациенты получали 3 мг препарата мелатонина перорально в качестве дополнения к традиционным антиконвульсантным медикаментам [6]. В результате родители отмечали снижение количества приступов в сутки (вплоть до их прекращения), а также снижение их продолжительности. Данные электроэнцефалографии отображали снижение эпилептической активности. Стоит отметить, что после прекращения терапии мелатонином активность приступов вернулась к исходному уровню до проведения клинических наблюдений у всех пациентов. В данной работе авторы также оценивали влияние гормональной терапии на качество жизни пациентов: отмечали улучшение физической активности, эмоционального благополучия, когнитивной и социальной функций, поведения. В дополнение к вышеприведенным данным X. Wen и соавт., V. Мирра и соавт. сообщают, что пациенты с плохо курабельной эпилепсией имеют низкий исходный уровень содержания мелатонина, который значительно повышается после приступов [7; 8]. Таким образом, отсутствие достаточных концентраций мелатонина у пациентов может способствовать возникновению приступов.

Авторы данной статьи разделяют мнение коллег о возможной роли мелатонина во вторичном эпилептогенезе, однако для подтверждения данной гипотезы необходимы дополнительные исследования. Более того, повышение уровня мелатонина после эпилептических приступов может служить защитным механизмом, предотвращая последующие пароксизмы посредством адаптационных изменений в концентрации гормона [6].

Также немаловажным аспектом, на наш взгляд, является нормализация/коррекция цикла «сон — бодрствование» посредством приема препаратов мелатонина, что позволяет уменьшить последствия депривации сна.

К сожалению, некоторые авторы также предоставляют результаты исследований, в которых отмечается учащение судорожных приступов у детей на фоне приема мелатонина [6]. При этом клинически значимой корреляции между возрастом, дозой, видами судорожных пароксизмов не выявлено.

Головные боли. Первичные головные боли являются одним из наиболее распространенных клинических симптомов у детей с нарушениями режима дня, отдыха и сна. В открытом исследовании у детей с первичной головной болью наши коллеги

применяли препараты мелатонина по 3 мг дважды в день: данная схема уменьшила количество (более чем на 50 %), интенсивность и продолжительность приступов головной боли у 2/3 детей. Мелатонин также изучали в качестве профилактического средства для лечения мигрени. По результатам исследований частота и интенсивность приступов мигрени у детей с нарушениями циркадного ритма сна объективно снижались [9]. Влияние мелатонина также может играть роль в развитии кластерных головных болей: отмечается снижение ночной секреции мелатонина у данного пула пациентов, однако релевантных исследовательских работ по данному вопросу в последнее время не проводили.

Нарушения сна. Данные нарушения могут существенно повлиять на общее самочувствие ребенка, его когнитивные функции и качество жизни, особенно в качестве сопутствующего фактора при множестве неврологических патологий. Помимо пациентов с эпилепсией и головными болями, страдающих нарушениями режима сна, инсомния наиболее часто беспокоит пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и расстройствами аутистического спектра (РАС), а также после перенесенных черепно-мозговых травм [10].

Мелатонин играет ключевую роль в регуляции сна и его взаимодействии с нейротрансмиттерными системами: гормон действует как агонист на специфические рецепторы, модулирующие тормозную активность ГАМК-ергической системы, и способствует инициации и поддержанию сна [1].

В ходе исследования А. J. Schwichtenberg и соавт. была выявлена эффективность использования мелатонина в качестве безопасного и эффективного метода лечения нарушений сна у детей (в частности, бессонница, связанная с РАС, и хроническая бессонница у детей с нарушениями психомоторного развития) [11]. В данном исследовании дети получали мелатонин в форме контролируемого высвобождения 3 мг и сообщали о сокращении времени наступления сна, а также об увеличении его продолжительности и эффективности.

Пациенты педиатрического профиля с РАС часто страдают нарушениями сна (30—80 %). По результатам исследований у детей с РАС уровень мелатонина может быть снижен. Терапия препаратами мелатонина способствовала увеличению общего времени сна и уменьшению латентности сна, улучшению коммуникативной способности детей, снижению уровня тревожности. Некоторые специалисты утверждают, что уровень мелатонина может отрицательно коррелировать с тяжестью аутистических черт [12].

Дети с СДВГ в 25—50 % случаев испытывают проблемы со сном, особенно пул пациентов, получающих лечение стимуляторами. Наиболее распространенной жалобой является бессонница, в редких случаях проблемы со сном связаны с синдромом задержки фазы сна. Кроме того, нарушение дыхания во сне в значительной степени ассоциируется с нарушением внимания и гиперактивностью (пациенты более чувствительны к окислительному стрессу). На основании исследований, проведенных в данной популяции, лечение мелатонином в диапазоне 3—6 мг/сут может уменьшить задержку наступления сна и увеличить продолжительность сна [12].

У детей после черепно-мозговой травмы с явлениями гипоксии/ишемии часто развиваются нарушения циркадного ритма. J. Раргоска и соавт. отметили, что

в экспериментальных исследованиях мРНК и белковая экспрессия пинеальной арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы (AANAT) и мелатонина нарушается после гипоксического повреждения [12]. Они предположили, что miR-325-3p (микроРНК) может играть роль потенциального даунрегулятора AANAT-фермента, ограничивающего синтез мелатонина.

Сепсис. В мировой литературе встречается ряд научных трудов, отображающих результаты экзогенного введения мелатонина новорожденным с сепсисом: описывается клинический отклик в виде снижения окислительного стресса, снижения концентрации провоспалительных маркеров в сыворотке крови [13; 14]. Также было показано, что мелатонин улучшает выживаемость новорожденных с сепсисом и септическим шоком и может уменьшить повреждение легких, связанное с применением аппарата искусственной вентиляции легких, в частности у недоношенных детей [15]. Недавние исследования также показали, что мелатонин служит регулятором проницаемости гематоэнцефалического барьера, модуляции NO, различных антиоксидантных ферментов. Одной из важнейших функций мелатонина является снижение образования проапоптотических веществ, тем самым поддерживается проницаемость митохондрий [16].

В условиях отделений интенсивной терапии и реанимации немаловажным аспектом является анальгетическая терапия. Согласно мнению M. H. Khan и соавт., анальгетическое действие мелатонина может быть полезным при инвазивных вмешательствах, особенно для предотвращения боли при простых процедурах [16]. Мы поддерживаем данное утверждение, поскольку традиционные для отечественной алгологии нестероидные противовоспалительные препараты могут оказывать значительное негативное влияние на пищеварительную систему, в отличие от препаратов мелатонина.

Нейропротекция. У детей первого года жизни центральная нервная система особенно чувствительна к повреждению свободными радикалами из-за высокого потребления кислорода, относительно слабо развитой антиоксидантной защиты и большого количества легко окисляемых жирных кислот, поэтому в последнее десятилетие мелатонин стал рассматриваться как один из вариантов терапии, способной минимизировать неврологические последствия гипоксически-ишемического повреждения мозга. В данном случае гормон выступает в качестве антиоксиданта широкого спектра действия (регуляция антиоксидантных путей: супероксиддисмутазы, глутатиона, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы). Согласно экспериментальным исследованиям, мелатонин может увеличивать количество нейронов в областях CA1—CA3, зубчатой извилине гиппокампа и теменной коры, регулировать экспрессию генов и белков в коре головного мозга (изменение функции коры), снижать экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), регулировать экспрессию основного белка миелина и функции олигодендроцитов (регуляция процесса миелинизации) [12].

Мелатонин в сочетании с гипотермией существенно повышает гипотермическую нейропротекцию у новорожденных после асфиксии, особенно в сером веществе, улучшая энергетический обмен головного мозга и уменьшая выраженность апоптоза в базальных ганглиях и внутренней капсуле [17]. Мелатонин является мощным поглотителем свободных радикалов, который предотвращает пагубное действие токсичных активных форм кислорода, образующихся в результате неонатальной энцефалопатии [18]. Также гормон показал нейропротекторное действие на экспериментальных моде-

лях гипоксически-ишемической энцефалопатии за счет уменьшения гибели нейронов, тем самым улучшил клинический исход в плане психоневрологического статуса [19].

Мелатонин также может выполнять нейропротекторную роль путем снижения образования NO в митохондриях, NO активно вмешивается в компоненты дыхательной цепи в митохондриях (особенно с оксидазой Cyt C). Увеличение количества O_2 может взаимодействовать с NO с образованием высокотоксичного пероксинитрит-аниона (ONOO-). ONOO- может далее взаимодействовать с комплексами дыхательной цепи (в основном с комплексами I и IV) и запускать цепные реакции, опосредованные свободными радикалами. Данная интеракция может привести к индукции дыхательной цепи, индукции митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры и активации апоптотического пути.

Во всех исследованиях по нейропротекции использование препаратов мелатонина рекомендовано в дозе до 5 мг, которая является наиболее безопасной в сочетании с гипотермией.

Учитывая опыт зарубежных коллег, считаем, что применение мелатонина в качестве вспомогательной терапии в педиатрической практике допустимо при отсутствии или недостаточной эффективности иных методов лечения с учетом недостаточной теоретической и практической базы. Также стоит отметить немногочисленность работ, в которых изучалось влияние концентрации мелатонина на долгосрочный клинический эффект при его применении. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований по изучению влияния концентрации гормона на эффективность проводимой терапии. Терапию мелатонином оптимально проводить под контролем его концентрации в плазме крови для динамической оценки индивидуального отклика и пролонгированным наблюдением врача-эндокринолога, учитывая гормональную природу медикаментов и их потенциальное влияние на эндокринные функции и гомеостаз пациентов в целом. Для оценки уровня мелатонина в организме можно использовать его уровень в биологических жидкостях: крови, слюне, моче [3; 20].

В Республике Беларусь доступным на момент написания обзора методом исследования является определение концентраций гормона в плазме крови (используется для детального мониторинга суточных колебаний). Ряд авторов рекомендуют назначать мелатонин с 6 мес. жизни, хотя в значительном количестве исследований предпочтение отдается возрасту от 7 лет в связи с урежением ночных пиков концентрации. Большинство авторов также рекомендуют постепенное наращивание дозы мелатонина: от 0,2—0,5 мг в неделю до 3—9 мг в сутки (при массе тела до 30 кг — до 3—6 мг, при массе тела более 30 кг — 9 мг соответственно) [8; 9; 21].

Выводы

1. Мелатонин играет ключевую роль в модуляции различных физиологических процессов организма и успешно используется в педиатрической практике для вспомогательного лечения эпилепсии, первичных головных болей, нарушений сна, сепсисе, в качестве анальгетической терапии при инвазивных манипуляциях, а также как нейропротектор.

2. Назначение препаратов мелатонина необходимо осуществлять только при отсутствии иных терапевтических возможностей, недостаточной эффективности

проводимого лечения или некурабельности нозологии (в связи с возможностью аггравации симптомов).

3. Мелатонин является перспективным методом терапии в ряде нозологий, ассоциированных с нарушениями цикла «сон — бодрствование». Для обоснованного и релевантного назначения оптимальным является проведение комплексных мультивекторных исследований, включающих, в частности, изучение суточного мониторирования концентрации мелатонина с учетом возрастно-половых аспектов.

4. Для расширения спектра применения мелатонина и уточнения его роли в различных патологических процессах необходимы дальнейшие исследования, особенно в неонатальный период, когда адекватная нейропротекция приобретает особое значение для обеспечения оптимального психоневрологического развития.

Литература

1. Brzezinski, A. Melatonin in humans / A. Brzezinski // *The New England Journal of Medicine*. — 1997. — Vol. 336, № 3. — P. 186—195.
2. Melatonin as an antiepileptic molecule: therapeutic implications via neuroprotective and inflammatory mechanisms / E. Akyuz, I. Kullu, A. Arulsamy, M. F. Shaikh // *ACS Chemical Neuroscience*. — 2021. — Vol. 12, iss. 8. — P. 1281—1292.
3. Kennaway, D. J. Measuring melatonin by immunoassay / D. J. Kennaway // *Journal of Pineal Research*. — 2020. — Vol. 69, iss. 1. — DOI: 10.1111/jpi.12657.
4. Melatonin: a potential candidate for the treatment of experimental and clinical perinatal asphyxia / R. Pluta, W. Furmaga-Jabłońska, S. Januszewski, A. Tarkowska // *Molecules*. — 2023. — Vol. 28, iss. 3. — DOI: 10.3390/molecules28031105.
5. Melatonin: from neurobiology to treatment / G. Biggio, F. Biggio, G. Talani [et al.] // *Brain Sciences*. — 2021. — Vol. 11, iss. 9. — DOI: 10.3390/brainsci11091121.
6. Melatonin in experimental seizures and epilepsy / M. Banach, E. Gurdziel, M. Jędrych, K. K. Borowicz // *Pharmacological Reports*. — 2011. — Vol. 63, iss. 1. — P. 1—11.
7. Efficacy of melatonin for prolonged disorders of consciousness : a double-blind, randomized clinical trial / X. Wen, J. Yu, G. Zhu [et al.] // *BMC Medicine*. — 2024. — Vol. 22. — DOI: 10.1186/s12916-024-03793-2.
8. Melatonin as an add-on anti-seizure medication in children with epilepsy : an open-label randomized controlled trial / V. Muppa, S. Mahapatro, S. Bhoi [et al.] // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. — 2024. — Vol. 15, iss. 3. — P. 455—460.
9. Current role of melatonin in pediatric neurology : clinical recommendations / O. Bruni, D. Alonso-Alconada, F. Besag [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology*. — 2015. — Vol. 19, iss. 2. — P. 122—133.
10. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial / P. Gringras, C. Gamble, A. P. Jones [et al.] // *BMJ*. — 2012. — Vol. 345. — DOI: 10.1136/bmj.e6664.
11. Schwichtenberg, A. J. Melatonin treatment in children with developmental disabilities / A. J. Schwichtenberg, B. A. Malow // *Sleep Medicine Clinics*. — 2015. — Vol. 10, iss. 2. — P. 181—187.
12. Paprocka, J. Melatonin in childhood epilepsy and in child neurology / J. Paprocka, M. Kijonka, M. Sokol // *Melatonin — Molecular Biology, Clinical and Pharmaceutical Approaches* / eds.: C. M. Dragoi, A. C. Nicolae. — London, 2018. — Ch. 6. — P. 123—141.

13. Melatonin as an adjuvant therapy in preterm infants with neonatal sepsis, randomized trial / Z. A. El-Kabbany, O. G. El-Farghali, S. M. Khafagy [et al.] // *Egyptian Pediatric Association Gazette*. — 2020. — Vol. 68. — DOI: [org/10.1186/s43054-019-0013-7](https://doi.org/10.1186/s43054-019-0013-7).
14. Henderson, R. Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis : a systematic review and meta-analysis / R. Henderson, S. Kim, E. Lee // *Complementary Therapies in Medicine*. — 2018. — Vol. 39. — P. 131—136.
15. Effects of melatonin treatment in septic newborns / E. Gitto, M. Karbownik, R. J. Reiter [et al.] // *Pediatric Research*. — 2001. — Vol. 50, № 6. — P. 756—760.
16. Efficacy of magnesium sulfate in addition to melatonin therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy / M. H. Khan, Q.-U. Ann, M. S. Khan [et al.] // *Cureus*. — 2022. — Vol. 14, № 1. — DOI: [10.7759/cureus.21163](https://doi.org/10.7759/cureus.21163).
17. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model / N. J. Robertson, S. Faulkner, B. Fleiss [et al.] // *Brain*. — 2013. — Vol. 136. — P. 90—105.
18. The use of melatonin in hypoxic-ischemic brain damage : an experimental study / W. Balduini, S. Carloni, S. Perrone [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2012. — Vol. 25, iss. 1. — P. 119—124.
19. Pang, R. Efficacy of melatonin in term neonatal models of perinatal hypoxia-ischaemia / R. Pang, H. J. Han, Ch. Meehan [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2022. — Vol. 9, iss. 6. — P. 795—809.
20. Measuring melatonin in humans / S. Benloucif, H. J. Burgess, E. B. Klerman [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. — 2008. — Vol. 4, iss. 1. — P. 66—69.
21. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015 : an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / R. R. Auger, H. J. Burgess, J. S. Emens [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. — 2015. — Vol. 11, iss. 10. — P. 1199—1236.

Контактная информация:

Шалькевич Леонид Валентинович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой детской неврологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 29 754-09-54.

ORCID: 0000-0002-8099-8143.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. В. Ш., А. К. С.

Сбор информации и обработка материала: А. К. С., М. А. С.,

Е. В. М., Д. М. Б.

Написание текста: А. К. С., М. А. С., Е. В. М., Д. М. Б.

Редактирование: Л. В. Ш., А. К. С.

Сташков Артем Константинович. ORCID: 0009-0007-6657-7434.

Сороковик Михаил Андреевич. ORCID: 0009-0000-2281-3801.

Матусевич Елизавета Викторовна. ORCID: 0009-0009-5845-050X.

Бирук Дарья Михайловна. ORCID 0009-0005-6128-8073.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 30.04.2025
Принята к печати 17.07.2025