

ЛЕКЦИИ

© Грибакин С.Г., 2009

С.Г. Грибакин

ЗНАЧЕНИЕ СНА ДЛЯ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

Компания «Фризленд Фудс», Москва

*«Кто познает тайну сна – тот познает тайну мозга».
Мишель Жуве, французский сомнолог*

Полноценный сон ребенка имеет важное значение для его когнитивных способностей, оказывает влияние на поведение и развитие мозга. Регуляция сна многофакторна и некоторые нутриенты (хрононутриенты) оказывают влияние на этот сложный процесс. В лекции рассматриваются механизмы регуляции сна, методы его изучения, обсуждаются особенности состава детской молочной смеси Фрисо «Ночная формула».

Ключевые слова: дети, сон, триптофан, мелатонин, ночная формула.

Full-fledged sleep in infancy is very important for child's cognitive facilities, it influences upon child's behavior and upon brain development. Sleep regulation is multiple-factor, and some nutrients (chrononutrients) can influence upon this compound process. Author discusses in the lecture some mechanisms of sleep regulation, methods of its study, discusses composition of milk formula Friso – «Night formula».

Key words: children, sleep, tryptophan, melatonin, night formula.

Сон и его значение для организма

Одним из наиболее сложных и загадочных явлений в физиологии теплокровных живых существ является сон. Изучению природы сна посвящена целая наука – сомнология. Система регуляции бодрствования–сна очень сложна, но к настоящему времени достаточно хорошо изучена. Ее составляют четыре основных компонента, а именно: бодрствование, медленный сон, быстрый сон и внутрисуточная ритмика [1, 2].

Общеизвестен тот факт, что человек проводит во сне около трети своей жизни. Однако педиатры, особенно неонатологи, могут не согласиться с этим высказыванием. Мы знаем, что новорожденный спит в среднем 18 ч в течение суток, а ребенок в возрасте 1 года – около 13 ч. Следовательно, сон еще более важен для молодого, развивающегося организма. Для всех животных, обитающих на суше, включая и человеческого младенца, в неонатальном периоде характерна минимальная

двигательная активность и максимальная продолжительность сна. И только по мере взросления поведенческая активность постепенно возрастает, а продолжительность сна сокращается [3, 4].

Что же представляет собой это особое состояние организма – сон, и почему он столь необходим?

Сон – это естественное, регулярное и необходимое состояние организма, которое наблюдается у всех млекопитающих и птиц [5, 6]. Например, у китов и дельфинов обнаружен уникальный однополушарный сон, когда, по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ), одна половина мозга спит, а другая – бодрствует, что позволяет этим удивительным животным сохранять ритм дыхания и следить за приближением хищников, а самкам – наблюдать за своим детенышем, находясь в буквальном смысле «в полусне» [7].

Состояние сна находится под влиянием циркадных ритмов и регулируется посредством гормональных и средовых факторов. Сон служит вос-

Контактная информация:

Грибакин Сергей Германович – д.м.н., проф., научный консультант компании «Фризленд Фудс»

Адрес: 115320 г. Москва, Варшавское шоссе, 42, стр. 3

Тел.: (495) 775 25 08, E-mail: gribakin@anika-ru.ru

Статья поступила 07.10.09, принята к печати 21.10.09.

становительным процессом для головного мозга и организма в целом, а физиологическая необходимость сна подтверждается, в частности, тем огромным количеством симптомов, которые возникают в организме экспериментальных животных, лишенных сна (так называемая «депривация сна») [8].

Функция сна, его роль в физиологии и патологии изучаются в многочисленных лабораториях во всем мире. Предметами исследования чаще всего служат такие состояния, как бессонница (insomnia), ночное апноэ (sleep apnoea), нарколепсия (narcolepsy) и др. [9, 10]. Однако в последнее время возник особый интерес к изучению роли сна для здоровья ребенка, формирования его познавательных способностей и развития мозга [11, 12].

История изучения физиологии сна

Современная история изучения механизмов сна насчитывает более 100 лет. В 1875 г. ливерпульский доктор Ричард Катон, проводя эксперименты на собаках и кроликах, показал, что с поверхности открытого мозга этих оперированных животных всегда удается записать слабые токи различных направлений [13]. Это стало образцом записи ЭЭГ.

Но лишь полвека спустя, в 1929 г. немецкий психиатр Ханс Бергер опубликовал результаты записи электрической активности с поверхности головы человека [14]. Именно Бергер первым ввел термин «альфа-ритм», который он описал как «электрический ритм с частотой 8–13 Герц, регистрируемый на затылочной части черепа у человека, находящегося в состоянии релаксации с закрытыми глазами». Бергеру принадлежит и открытие того факта, что картина ЭЭГ у человека меняется в течение сна.

В 1937 г. Loomis и соавт. впервые описали и классифицировали не-REM сон, выделив в нем 5 различных стадий [15].

Стадия А характеризуется первой фрагментацией альфа-ЭЭГ-активности, тогда как в стадии В альфа-активность исчезает. Авторы описали медленные вращательные движения глазных яблок в стадии А и В при прикреплении электродов в левом надбровье. Веретена сна изначально появляются в стадии С, а далее перемешиваются с медленными волнами в стадии D. Появление высокоамплитудных дельта-волн наряду с веретенами сна (так же как при их отсутствии) происходит в стадии E.

Позже Blake и соавт. изучали ЭЭГ и поведение во сне у 8 здоровых лиц и 11 пациентов с нарколепсией, стремясь разработать классификацию сна [16]. Авторы изучали структуру сна за каждые последовательные 5-минутные периоды на протяжении многих ночей. Они выделили несколько фаз сна: просыпание (с 10 Гц альфа-активностью), легкий сон (с альфа-, дельта- и 14 Гц активностью – так называемые веретена сна), глубокий сон с 0,5–5 Гц дельта и 14 Гц активностью, нулевая фаза (с низким воль-

тажом ЭЭГ без дельта-активности), а также сон перед просыпанием (интермиттирующий альфа-ритм) и собственно просыпание (альфа-ритм, но меньшей интенсивности).

Важнейшее открытие в изучении природы сна было сделано в начале 1950-х годов. В 1949 г. Евгений Азеринский – студент на кафедре физиологии в Университете Чикаго по рекомендации декана факультета Натаниэля Клейтмана начал изучать движения глазных яблок во сне. К 1952 г. он провел более 50 наблюдений у 24 детей и обнаружил, что «отрывистые», или быстрые движения глазных яблок (Rapid eye movements – REM) происходят во время сна, и при этом на 10% повышается частота сердечных сокращений (ЧСС) и на 20% – частота дыхательных движений (ЧДД). В 1953 г. Азеринский и Клейтман опубликовали статью о роли REM в цикле ночного сна у взрослых [17].

В 1957 г. Демент и Клейтман подготовили основополагающую статью, где определялась роль REM-фазы сна и чередование REM- и неREM-фаз на протяжении каждого ночного цикла сна [18]. В этой же статье была предложена новая классификация стадий сна. Стадия 1 характеризовалась полным отсутствием веретен сна при низком вольтаже. Стадия 2 характеризовалась наличием веретен сна при низком вольтаже, включая сегменты K-комплексов. Стадия 3 характеризуется наличием двух или более волн амплитудой выше 100 милливольт частотой менее 2 Гц один раз в 10 с. Для стадии 4 характерны такие же медленные волны, занимающие 50% и более времени записи. Было установлено, что стадия 1 связана с REM, за исключением начала ночи, и четко дифференцируется от фазы сна, сопровождающейся сновидениями.

Несколько позже эти данные были подтверждены французскими учеными [19].

В 1968 г. международная группа исследователей под руководством Алана Рехтшафена и Энтони Кельс разработала первый консенсус стадий и оценок сна у здорового человека. В результате были опубликованы материалы по критериям оценки сна, которые в значительной мере не утратили своего значения до настоящего времени [20].

Комитет рекомендовал использование одноканальной ЭЭГ (в отведении С3 или С4), одноканальной электромиографии (ЭМГ) и двухканальной электроокулографии (ЭОГ) с электродами, расположенными ниже и латеральнее одного глаза и выше и латеральнее другого глаза. Этот метод получил название «полисомнография» (ПСГ). Была рекомендована последовательная регистрация данных (каждый отрезок времени по 20–30 с). Однако в этой системе оценки сна был выявлен ряд недостатков, в частности, невозможность оценки состояния пациентов, которые не генерируют альфа-ритм. Вследствие этого японское общество по изучению сна опубликовало дополнения к этой системе [21]. Была добавлена также T-фаза сна (транзиторная

фаза), которая может возникать при дыхательных нарушениях во время сна. Однако после 1968 г. новых попыток создания систематической классификации сна более не предпринималось.

Механизмы регуляции сна

Цикл сон/бодрствование регулируется как определенными структурами мозга, так и внешними стимулами, а также различными гормонами, продуцируемыми гипоталамусом. Для состояния сна и бодрствования характерен различный гормональный профиль. Например, уровень мелатонина наиболее высок в ночное время, и именно мелатонин способствует засыпанию и сну [22, 23].

Супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса играет важную роль в регуляции циркадных ритмов. Эта структура реагирует на влияние внешнего света: под влиянием дневного света она посылает в шишковидную железу сигнал о прекращении синтеза мелатонина.

В регуляции сна принимают участие три процесса, в каждом из которых заключен гормональный, неврологический и средовой компонент:

- гомеостатический процесс определяет степень потребности во сне и выбирает одну из фаз «сон/бодрствование»;
- циркадный процесс определяет периоды глубокого или поверхностного сна и соответствующие им фазы «high REM» (сон с быстрыми движениями глазных яблок, или активный сон) и «low REM» (сон с медленными движениями глазных яблок);
- ультрадианный процесс включает регуляцию биологических циклов, имеющих продолжительность более суток.

Память тесно связана и зависима от сна. Быстрая (REM-) фаза сна связана с процессом запоминания, в отличие от фазы сна, сопровождающейся медленными волнами (non-REM). Когда лицам, участвующим в каком-либо исследовании, дают определенный материал для запоминания, то в их памяти он лучше всего закрепляется именно после ночного сна.

REM-фаза сна особенно важна для развивающегося организма. Экспериментальные исследования показали, что подавление быстрой фазы сна у подопытных животных в раннем возрасте впоследствии отражается на проблемах поведения (склонность в агрессии), вызывает стойкие нарушения сна, приводит к снижению массы мозга и увеличивает скорость отмирания нейронов [24, 25].

Согласно онтогенетической гипотезе происхождения REM-фазы сна, активность этой фазы сна в неонатальном периоде необходима для всего последующего развития ЦНС [26].

Триптофан и его метаболизм

В регуляции процесса засыпания и собственно сна имеет особое значение обмен триптофана и его производных – серотонина и мелатонина. Из

аминокислоты L-триптофана в результате метаболического пути, который контролируется двумя ферментами – триптофан-гидроксилазой и аминокислотной декарбоксилазой, синтезируется серотонин. Серотонин является нейротрансмиттером и регулирует такие состояния, как аппетит, сон, сексуальность, гнев, настроение и др.

При пероральном приеме серотонин не оказывает влияния на ЦНС, поскольку не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В отличие от серотонина, триптофан и его активный метаболит 5-гидротриптофан (5-НТР), из которого и синтезируется серотонин, проникают через ГЭБ [27, 28]. Эти вещества, присутствующие в продуктах питания, являются эффективными серотонинергическими агентами.

В регуляции синтеза мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина), который вырабатывается шишковидной железой и синтез которого усиливается ночью, непосредственное участие принимает СХЯ. Показано, что для восстановления нормального суточного ритма необходимо воздействие яркого света в утренние часы и снижение освещенности в вечерние. У лиц с нарушением сна выявляется низкий уровень мелатонина в крови в ночные часы.

Изучение нарушений циркадного ритма, вызванных как медицинскими (нарушение сна, слепота, психоневрологические нарушения, пожилой возраст), так и социальными факторами (сменная работа в ночное время, перелеты в другие часовые пояса), привело к разработке нового типа лекарственных препаратов, которые получили название «хронобиотики». К хронобиотикам относятся лекарственные средства, способные синхронизировать фазы сна и бодрствования и тем самым восстанавливать физиологический циркадный ритм [29, 30].

Препаратом, который послужил родоначальником семейства хронобиотиков, является мелатонин [31]. Мелатонин (в дозе 5 мг за 2 ч до сна) оказался эффективен для более успешной адаптации при авиаперелетах с изменением часовых поясов. Он показан для путешественников, пересекающих 5 и более часовых поясов, особенно в восточном направлении, но успешно применяется и при пересечении 2–4 часовых поясов. Впоследствии за рубежом были разработаны такие препараты, как Remaltheon и Agomelatin, являющиеся агонистами мелатониновых рецепторов и обладающие более длительным периодом полужизни и более высокой степенью сродства к мелатониновым рецепторам, что, по мнению специалистов-сомнологов, является многообещающим в лечении нарушений циркадного ритма [32].

Методы оценки качества сна

Для изучения параметров сна используются как объективные аппаратные методы обследования, так и данные анкетирования пациентов.

Основным методом по изучению параметров сна является электрофизиологическая методика, получившая название «полисомнография» (ПСГ), при которой одновременно регистрируются ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ и ряд других физиологических показателей. ПСГ используют для диагностики разнообразных состояний, ряд из которых являются жизнеугрожающими. К ним относятся ночное апноэ и ночные нарушения ритма дыхания, нарколепсия, парасомнии, ночные судороги, депрессия с бессонницей и нарушения циркадного ритма. ПСГ является стандартным методом обследования при ночных нарушениях ритма дыхания и показана при нейромышечных расстройствах и нарушениях сна [33].

У детей раннего возраста проведение ПСГ может быть технически сложным. Поэтому в последнее время одной из распространенных методик стал метод регистрации спонтанной двигательной активности в состоянии сна с помощью прибора Актиграф. По мнению Ancoli-Israel и соавт. [34], актиграфия хотя и не является столь же точным методом, как ПСГ, но, тем не менее, служит более достоверным методом по сравнению с такими субъективными методами, как:

- дневник пациента (для детей – заполняемый родителями), где регистрируется продолжительность ночного сна и то, как часто ребенок проснулся в течение ночи;
- наблюдение за ребенком во сне, которое может продолжаться лишь ограниченный период времени и носит довольно субъективный характер (зависит от наблюдателя).

Влияние нарушения качества сна на здоровье детей

За последние несколько десятилетий продолжительность сна в детском возрасте уменьшилась во многих странах: в США, например, эксперты считают, что треть детей недополучает здоровый сон. Ранее уже предполагалось, что недостаток сна может проявляться плохим поведением детей, однако подтвержденной информации было недостаточно.

В недавнем исследовании финские ученые доказали, что у детей, у которых сон продолжается не слишком долго, повышен риск появления проблем с поведением и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Исследователи из университета Хельсинки и Национального института здоровья Финляндии рассмотрели, влияет ли недостаток сна у детей на проблемы с поведением и на появление симптомов СДВГ. В эксперименте приняли участие 146 девочек и 134 мальчика. Информацию о сне детей получали от родителей, а также сон детей мониторировали с помощью специальных устройств, одеваемых на запястье (прибор Актиграф).

Дети, продолжительность сна которых, согласно показаниям прибора, была менее 7,7 ч, набира-

ли более высокие баллы в психологических тестах на импульсивность и гиперактивность, а также имели более высокий общий балл на проявления СДВГ. После статистического анализа короткая продолжительность сна оказалась статистически значимым фактором, влияющим на гиперактивность и импульсивность. Связи между продолжительностью сна и трудностями засыпания обнаружено не было.

Основной результат исследования заключается в том, что удалось доказать, что короткая продолжительность сна связана с проблемами поведения детей и синдромом СДВГ. Короткий сон усиливает симптомы расстройства поведения. Ученые сделали вывод, что детям необходимо обеспечивать адекватную продолжительность сна, чтобы избежать проявления симптомов расстройства поведения.

Проблемы со сном, которые имели место у детей первого года жизни, зачастую остаются у этих детей и в более старшем возрасте. В Австралии провели обследование значительной по численности группы детей 3–4 лет (156 детей), у которых ранее, в возрасте 8–10 мес, были обнаружены те или иные проблемы с засыпанием и сном. У 32% обследованных детей проблемы со сном оставались и в 3–4-летнем возрасте, причем примерно у половины из них, по оценке психологов, отмечались склонность к агрессивному поведению и примерно у половины – соматические проблемы. Это свидетельствует о том, что нарушение ритма сон/бодрствование на первом году жизни примерно в $\frac{1}{3}$ случаев персистирует и сохраняется в более старшем возрасте, оказывая влияние на поведение и самочувствие детей.

Создание «Ночной формулы» – новое направление в детской диетологии

На рубеже XX и XXI веков было замечено, что существует ряд различий в поведении и качестве сна у детей, находящихся на естественном или на искусственном вскармливании [35, 36]. В связи с этим в целях улучшения регуляции циркадного ритма сна и бодрствования было предложено создание специализированной «Ночной формулы» [37, 38]. Обоснованием для создания такого направления явились данные о том, что полноценный сон и рано установившийся физиологический ритм сон/бодрствование положительно влияют на развитие мозга и познавательную деятельность. Напротив, неполноценный, недостаточный сон может оказывать негативное влияние на развитие мозга, особенно на ранних этапах его развития [39].

Правильный суточный ритм с регулярным чередованием сна и бодрствования устанавливается у младенца не сразу. Между 2-м и 4-м месяцами жизни у грудного ребенка происходят наиболее важные изменения в структуре сна, функциях внимания и возбудимости. Со 2-го по 6-й месяцы

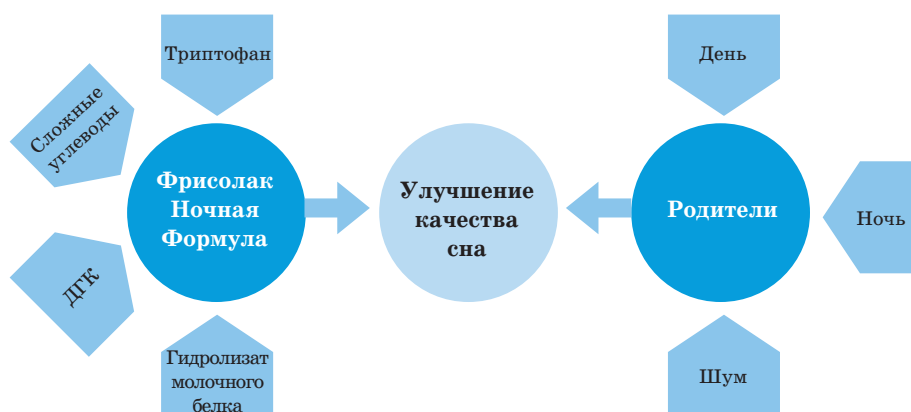


Рисунок. Средовые и нутритивные факторы, влияющие на сон ребенка.

жизни происходит активное формирование циркадного ритма.

Среди факторов, влияющих на качество сна (его глубину и эффективность), можно выделить как средовые, так и нутритивные факторы (см. рисунок). Что касается средовых факторов, то родители должны создать дома обстановку, способствующую формированию циркадных ритмов (светлое и оживленное место днем, темное и спокойное место ночью). Вместе с тем, важное значение в настоящее время придается и нутритивным факторам, к которым, в частности, относятся триптофан, сложные углеводы и докозагексаеновая кислота (ДГК). Сочетание этих ингредиентов в составе «Ночной формулы» может помочь воспроизвести физиологический ритм сна и бодрствования у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Триптофан, являясь незаменимой аминокислотой, поддерживает формирование фазы засыпания. Этот процесс связан с метаболизмом трех соединений: триптофан – серотонин – мелатонин.

Триптофан служит предшественником серотонина и определяет уровень его образования.

Таблица

Важнейшие ингредиенты в составе «Фрисолак – Ночной формулы»

Повышенное содержание триптофана, быстро расщепляемые углеводы, ДГК, гидролизат молочного белка – для улучшения качества сна
Кукурузный крахмал – для обеспечения лучшего чувства насыщения
Соотношение ДГК / АК (арахионовая кислота) равняется 1:1 – для созревания головного мозга и зрительного анализатора
Пребиотики-галактоолигосахариды – для роста полезной кишечной микрофлоры
Соотношение сывороточные белки к казеину 60:40 – как и в грудном молоке
Смесь содержит все необходимые для роста и развития ребенка ингредиенты

В свою очередь серотонин активно участвует в осуществлении в организме ритма сон/бодрствование и играет важную роль в возникновении чувства насыщения. При уменьшении освещенности в вечернее время из серотонина в шишковидной железе вырабатывается мелатонин [40].

Углеводы смеси способствуют поступлению достаточного количества триптофана в ткани мозга и запуску процесса триптофан–серотонин–мелатонин. Мальтодекстрин и легко перевариваемый крахмал обеспечивают быстрое всасывание глюкозы в кровь. Под действием инсулина конкурентные триптофану нейтральные аминокислоты покидают кровяное русло и поступают в основном в мышечную ткань. Соответственно возрастает количество молекул триптофана, переходящих через ГЭБ. Таким образом, повышение уровня глюкозы в крови улучшает поступление триптофана в ткани мозга [41].

Самостоятельную роль выполняет в составе «Ночной формулы» ДГК. Известно, что длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты ДЦПНЖК (в особенности ДГК) необходимы для активности нейротрансмиттеров, которые играют ключевую роль в ритме сон/бодрствование [42, 43]. Кроме того, убедительно доказана роль ДЦПНЖК в формировании других важнейших функций в организме ребенка грудного возраста, в частности, зрительного анализатора [44, 45].

Детская молочная смесь «Фрисолак – Ночная формула» («Фризленд Фудс», Нидерланды) содержит уникальную комбинацию нутриентов для хорошего и глубокого сна ребенка. Улучшая сон, «Фрисолак – Ночная формула» способствует развитию мозга (см. таблицу).

В англоязычной литературе можно встретить такое поучение: «Good sleep, good learning, good life». Это, в вольной интерпретации, можно перевести: «Хорошо спи, хорошо учись, хорошо живи!». Иначе говоря, все начинается с хорошего сна, поэтому в русских народных сказках не раз повторяется, что «Утро вечера мудренее!».

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов А.И. Медицина сна. Под ред. С.П. Миронова. Центр реабилитации Управления делами Президента РФ, М.: 1998.
2. Ковальзон В.М. Центральные механизмы бодрствования – сна. В кн.: Материалы 5-й Российской конференции «Сон – окно в мир бодрствования». Ростов-на-Дону, 2009: 30–41.
3. Mirmiran M, Maas YGH, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med. Rev.* 2003; 7: 321–334.
4. Schaefer CE. A follow-up study of infants who wake at night. *Psychological Reports.* 2000; 87: 241–242.
5. Kass LJ. Sleep problems. *Pediatr. Rev.* 2006; 27 (12): 455–462.
6. Bernhamou I. Sleep disorders of early childhood: a review. *Isr. J. Psychiatr. Relat. Sci.* 2000; 37: 190–196.
7. Лямин О.И. Сон китообразных: феноменология, механизмы, происхождение и эволюция наиболее необычных паттернов сна у позвоночных. В кн.: Материалы 5-й Российской конференции «Сон – окно в мир бодрствования». Ростов-на-Дону, 2009: 42–47.
8. Bonnet MH. Acute sleep deprivation. In: Principles and practice of sleep medicine. Eds. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: 51–66.
9. Siegel JM. REM sleep. Eds. Kryger MK, Roth T, Dement WC. In: Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. New York, Saunders, 2005: 120–135.
10. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and Practices of Sleep Medicine. WB Saunders Company. 2000; 15: 724.
11. Ambrosini MV, Giuditta A. Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med. Rev.* 2001; 5: 477–490.
12. Lee K. Crying and behavior pattern in breast- and formula-fed infants. *Early Hum. Dev.* 2000; 58: 135–140.
13. Caton R. The electric currents of the brain. *Brit. Med. J.* 1875; 2: 278.
14. Berger H. Uber das Elektroenzefalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1929; 87: 527–570.
15. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J. Exp. Physiol.* 1937; 21: 127–144.
16. Blake H, Gerard R, Kleitman N. Factors including brain potentials during sleep. *J. Neurophysiol.* 1939; 2: 48–60.
17. Atlas of electroencephalography. Eds. Gibbs E, Lorimer F, Gibbs F. Vol. 1. 2nd ed. Reading MA: Addison-Wesley Publishing Co., 1950.
18. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science.* 1953; 118: 273–274.
19. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Clin. Neurophysiol.* 1957; 9: 6763–6690.
20. Jeannerod M, Mouret J. Recherches sur les mechanisms des mouvements des yeux observes au cours de la veille et du sommeil. *Pathologie-Biologie.* 1963; 11: 1053–1060.
21. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Eds. Rechtschaffen A, Kales A. Los Angeles, CA:BI/BR, 1968.
22. Hori T, Sugita Y, Koga N et al. Proposed supplement and amendments to «A Manual of standartized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects the Rechtschaffen and Kales (1968) standard». *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2001; 55: 305–310.
23. Brzezinski A. Melatonin and humans. *New Engl. J. of Medicini.* 1997; 336 (3): 186–195.
24. Mirmiran M, Scholtens J, van de Poll N et al. Effects of experimental suppression of active (REM) sleep during early development upon adult brain and behavior in the rat. *Brain Res.* 1983; 283 (2–3): 277–286.
25. Morrissey M, Duntley S, Anch A, Nonneman R. Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain. *Med. Hypotheses.* 2004; 62 (6): 876–879.
26. Marks G, Shaffery J, Oksenberg A et al. A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behav. Brain Res.* 1995; 69 (1–2): 1–11.
27. Heine W, Radke M, Wutzke K-D. The significance of tryptophan in human nutrition. *Amino Acids.* 1995; 9: 191–205.
28. Hudson C, Hudson SP, Hecht T et al. Protein source tryptophan versus pharmaceutical grade tryptophan as an efficacious treatment for chronic insomnia. *Nutritional Neurosci.* 2005; 8: 121–127.
29. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (1): 25–39.
30. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V et al. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung.* 2008; 58 (1): 1–10.
31. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR et al. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med. Infect. Dis.* 2008; 6 (1–2): 17–28.
32. Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP. Clinical perspectives for the use of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2005; 1057: 327–336.
33. Kushida CA, Littener MR, Morgenthaler T et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 2005; 28 (4): 499–521.
34. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep.* 2003; 26 (3): 342–392.
35. Butte NF, Jensen CL, Moon JK et al. Sleep organization and energy expenditure of breast-fed and formula-fed infants. *Pediatr. Res.* 1992; 32: 514–519.
36. Lee K. Crying and behavior pattern in breast- and formula-fed infants. *Early Hum. Dev.* 2000; 58: 135–140.
37. Cubero J, Narciso D, Aparicio S et al. Improved circadian sleep-wake cycle in infants fed a day/night dissociated formula milk. *Neuroendocrinol. Lett.* 2006; 27: 373–380.
38. Cubero J, Narciso D, Terron P et al. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle. *Neuroendocrinol. Lett.* 2007; 28: 360–366.
39. Mirmiran M, Maas YGH, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med. Rev.* 2003; 7: 321–334.
40. Kennaway DJ. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Seminar in Perinatology.* 2000; 24 (4): 258–266.
41. Crim MC et al. Carbohydrates. In: Modern nutrition in health and disease. Eds. Shils ME, Olson JA, Shike M. 8th ed. Vol. 1. Lea&Fibiger, Philadelphia, 1994: 3–35.
42. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can. J. Psychiatry.* 2003; 48: 195–203.
43. Innis SM. The role of dietary ω -6 and ω -3 fatty acids in developing brain. *Dev. Neurisci.* 2000; 22: 474–480.
44. San Giovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, Colditz GA. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review. *Early Hum. Dev.* 2000; 57: 165–188.
45. McNamara RK, Carlson SE. Role of ω -3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prost. Leuk. Ess. Fatty Acids.* 2006; 75: 329–349.