

Тривога та порушення сну: можливості комбінованої фітотерапії

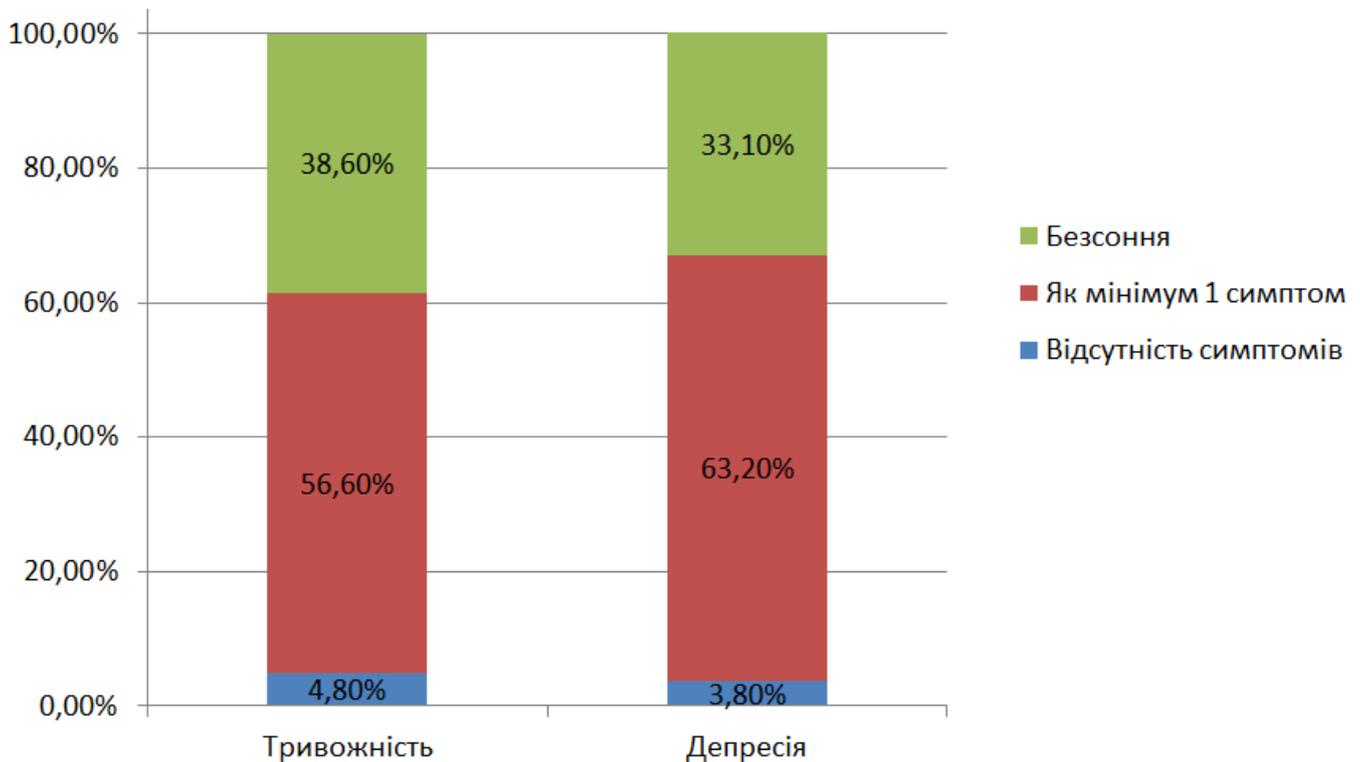
Олег Чабан

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Інна Сінькевич

Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті
№1 ПАТ "Українська залізниця"

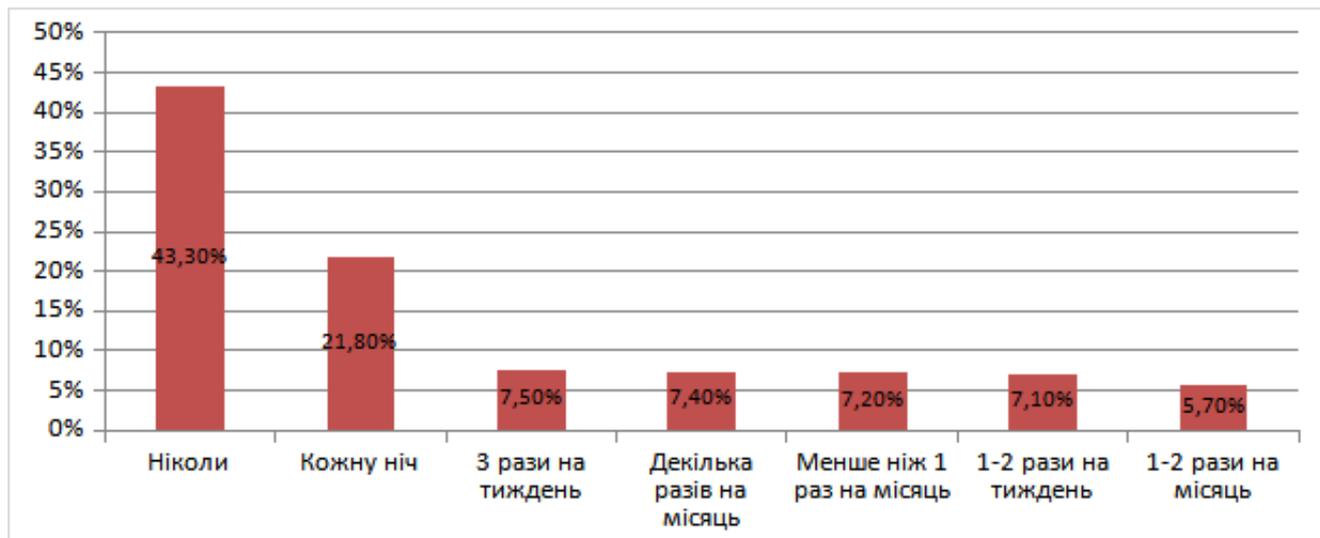
За даними ВООЗ число людей, які страждають на тривожні розлади, розлади сну та депресію з кожним роком збільшується, особливо у країнах із низьким прибутком, в яких різко росте очікувана тривалість життя, а з нею і частота виникнення психічних розладів [1, 2]. Тривожні розлади є найпоширенішою групою психічних захворювань разом з порушеннями сну та астено-невротичним синдромом [3]. Тривога супроводжує перебіг багатьох психічних і соматичних захворювань [4]. Зазвичай вона з'являється на ранніх етапах життя, спричиняє кумулятивні пошкодження та може сприяти розвитку депресії, зловживанню психоактивними речовинами та іншим несприятливим наслідкам [5]. Розлади сну та тривожність є частими конкуруючими або синергічними симптомами. Початок та розвиток цих станів часто пов'язаними між собою. Окрім того, перебіг даних станів часто корелює з появою та перебігом інших розладів - таких як депресія, деменція, obsесивно-компульсивний розлад. Довготривалі некориговані порушення циркадних ритмів призводять до клінічно значущого дистресу та викликають психічні, фізичні, соціальні, професійні, освітні чи інші функціональні порушення [6].



Графік 1. Поширеність порушень сну серед пацієнтів з тривогою та депресією.

Слід зазначити, що стрес та послідуєча тривога особливо в поєднанні з порушеним сном є тригерним фактором розвитку або загостренню для багатьох захворювань.

Так, стресові події часто передують фіброміалгії, синдрому подразненої кишки, групі так званих психосоматичних захворювань, до якої відносять виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, бронхіальну астму, нейродерміт, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію, виразковий коліт, цукровий діабет 2-го типу, ішемічну хворобу серця.



Вважається, що лікування потребує лише хвороба/розлад, що розвилися як наслідок стресової дезадаптації, при цьому заперечуються можливості організму протидії стресу. Хоча останнім часом все частіше у різноманітних європейських та американських клінічних рекомендаціях по лікуванню психічних та соматичних розладів асоційованих зі стресом зазначається необхідність комплексного підходу до їх менеджменту, включаючи психокорекцію, психоосвіту, прийом тонізуючих засобів, помірні фізичні навантаження, модифікацію образу життя та ін.

Так, в рекомендаціях американської психіатричної асоціації по лікуванню ПТСР зазначається доцільність комплексного лікування з використанням психотерапевтичних методів (когнітивно-поведінкова терапія, десенситизаціями рухами очей та психодинамічна психотерапія), психофармакотерапії (МТ, СІЗСС, СІЗЗСН, бензодіазепіни), психоосвіти та соціальної підтримки [6].

В рекомендаціях по менеджменту розладу адаптації вказується, що окрім психологічних інтервенцій, груп підтримки, адаптогенів, бензодіазепінів, антидепресантів позитивні результати може дати призначення рослинних препаратів [7].

Ці рекомендації підкріплюються результатами досліджень, в яких оцінювалася ефективність різноманітних препаратів рослинного походження з використанням клінічних шкал.

Зокрема, використання екстрактів таких рослин із седативним ефектом, як пасифлора, валеріана, глід, достовірно знижувало кількість балів по шкалі тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) у осіб із розладом адаптації. <10 балів на 28-й день лікування набрали



42,9% пацієнтів із групи активної терапії та 25,3% - плацебо із достовірною міжгруповою різницею [16].

Schlebusch L. та співавтори (2000) вивчали ефективність мультивітамінних добавок у комплексі з мінералами (вітаміни B1, B2, B6, B12, C, біотин, нікотинамід, пантотенова кислота, кальцій, магній) в редукції симптомів, пов'язаних зі стресом. Тривалість лікування склала 30 днів. На початку та наприкінці лікування пацієнтам із групи активної терапії (n=151) та плацебо (n=149) пропонувалося заповнити опитувальник по симптом стресу із вбудованою візуально-аналоговою шкалою. Також використовувалась шкала оцінки тривоги Гамільтона, шкала загального психологічного самопочуття (Psychological General Well-Being Schedule). У порівнянні із базовим періодом після лікування спостерігали покращення по всім із вказаних шкал. Ступінь редукції симптомів по шкалі Гамільтона склав 41,76%, по візуально-аналоговій шкалі - 28,55% та по шкалі загального психологічного самопочуття - 27,16%. Всі зміни були достовірними у порівнянні із групою плацебо [17].

Міщенко Т.С. та Харіна К.В. (2012) у своєму дослідженні демонструють ефективність препарату, до складу якого входив екстракт пасифлори, квіток ромашки, суцвіть хмелю, зерен вівса, коренів сибірського женьшеню, вітамін B6 та вітамін B12 на вибірці пацієнтів з вегетосудинною дистонією. Курс лікування склав 1 місяць.

В процесі лікування спостерігали значимі позитивні зміни в клінічній картині, включаючи редукцію в таких симптомах як загальна слабкість, стомлюваність, головний біль, біль у ділянці серця, серцебиття, відчуття браку повітря та погіршення при зміні погодних умов. Також спостерігали достовірне зниження ступеня виразності астенії за ШАС (шкала астеничного стану) та підвищення якості життя [18].

Пошук нових можливостей безпечно та ефективно вплинути на тривогу та супутню інсомнію приводить до появи нових препаратів або пошуку оптимальної комбінації вже існуючих біологічно активних речовин, в т.ч. рослинного походження.

Одним з таких варіантів є препарат Сонормін.

Сонормін є інноваційною розробкою, створеною Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України, в якій поєднується фітотерапевтична дія рослинних компонентів, а також дія нейромедіатора мелатоніну.

Завдяки цьому фармакологічному комплексу препарат Сонормін має седативну, снодійну дію, протиритмічну та протиспазматичну дію.

При регулярному прийомі препарату пацієнти ефективно досягають ефекту покращення швидкості засинання та якості сну, зменшення психоемоційного напруження, покращення розумової та фізичної працездатності.

Для розуміння ефективності та визначення найбільш чутливих мішеней терапії нами було проведено 4-тижневе, пост-маркетингове, відкрите рандомізоване контрольоване дослідження ефективності препарату Сонормін, у якому брало участь 65 пацієнтів основної групи та 30 пацієнтів контрольної групи.

Пацієнти контрольної групи отримували стандартне лікування згідно клінічних рекомендацій, а пацієнти основної групи - лікування з додаванням Сонорміну в рекомендованій дозі - 1 - 2 капсули за півгодини до сну з невеликою кількістю води.

Перед призначенням препаратів в тч Сонорміну проводилося клінічне інтерв'ю та в'яснялися можливі алергічні чутливості та протипокази до складників препаратів.

За критеріями включення до основної та контрольної груп входили чоловіки і жінки віком від 18 до 70 років з середньо вираженими та вираженими симптомами тривоги (9 балів та більше за шкалою тривоги Бека), а також у яких супутньо визначались скарги на погіршення якості сну та подовження часу засинання.

Критеріями виключення були виражені депресивні розлади, органічне ураження головного мозку, психотична симптоматика, виражені афективні розлади з суїцидальною та аутоагресивною симптоматикою.

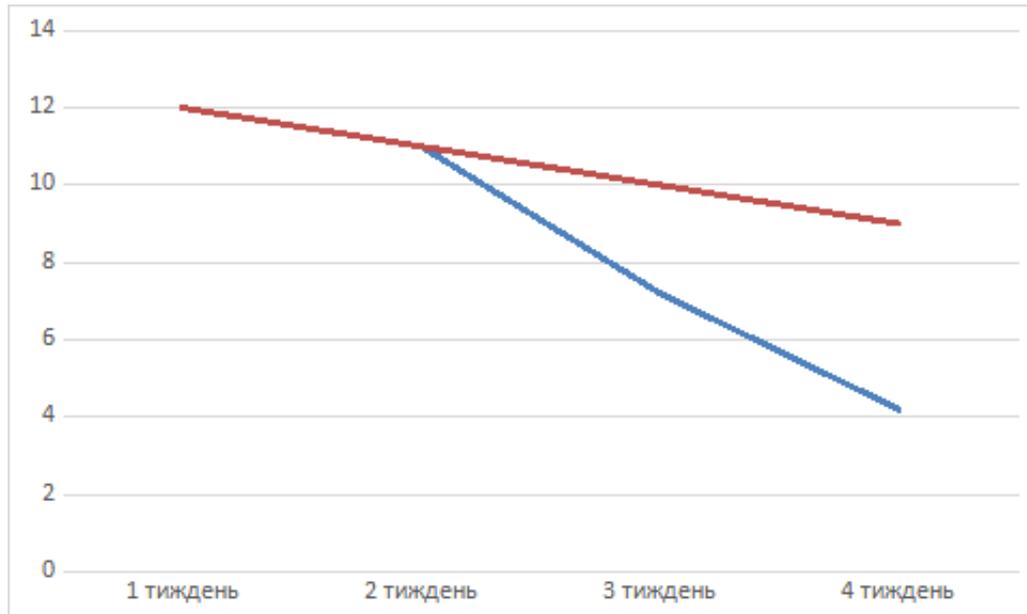
Якість сну вимірювалась за допомогою Пітсбургського опитувальника якості сну (PSQI) [19]



Графік 3. Склад досліджуваних груп. Основна група – 65 учасників, контрольна група – 30 учасників.

За результатами дослідження була продемонстрована ефективність в динаміці за тижнями прийому препарату Сонормін в усуненні симптомів тривоги та розладів сну.

Вже на 3-у тижні дослідження спостерігалось покращення швидкості засинання та якості сну, на 40% знизилась показники тривожності, на 4-у тижні спостерігалось зниження показників тривожності вже на 65%.

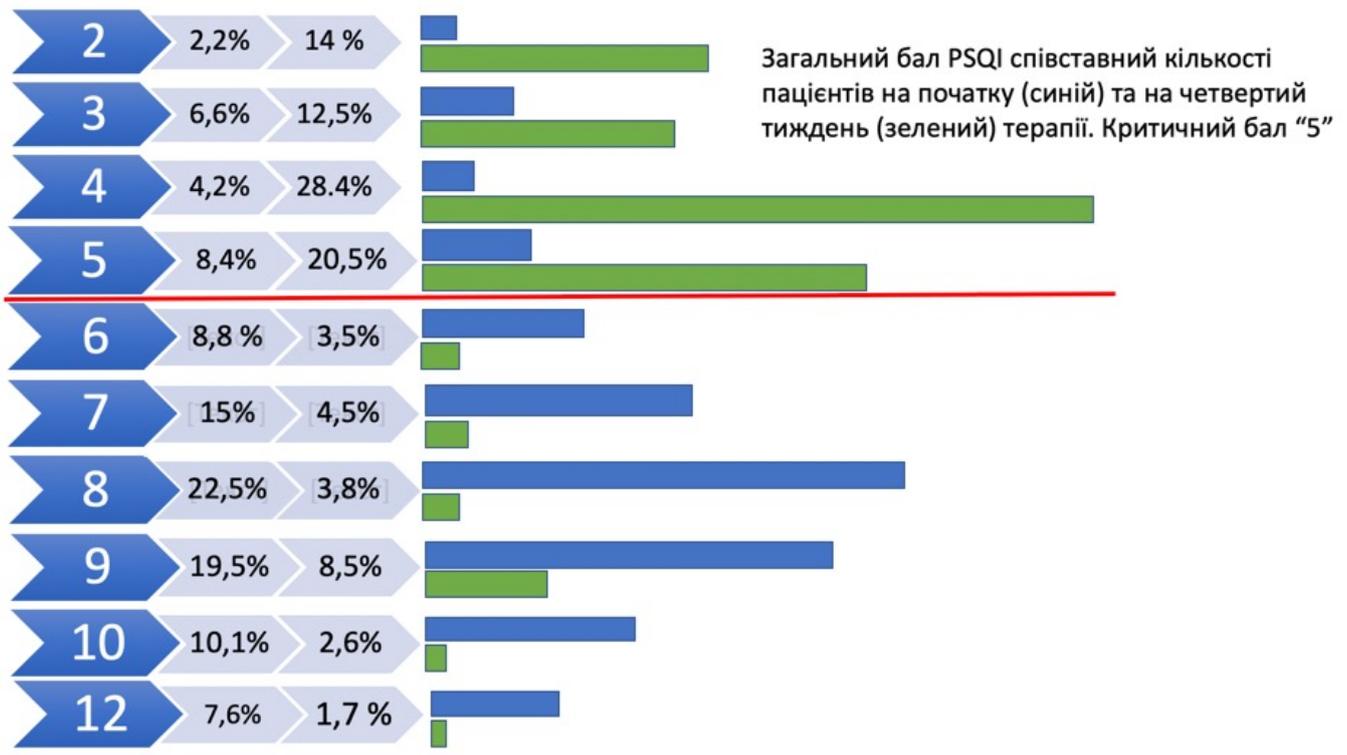


Графік 4. Зміни показників тривожності за шкалою Бека у пацієнтів основної групи (синя лінія) у порівнянні з пацієнтами контрольної групи (червона лінія) при дослідженні ефективності препарату Сонормін.

За опитувальником PSQI, який був основним окрім суб'єктивної оцінки якості сну, давав можливість замірювати сім складових сну пацієнтів а саме: суб'єктивна якість сну, латентність сну, тривалість сну, загальна ефективність сну, порушення сну, виживання снодійних та денна дисфункція.

Оцінки компонентів коливалася від 0 (без утруднень) до 3 (важкі ускладнення) і в підсумку дають загальну оцінку в діапазоні від 0 до 21. Загальний бал > 5 вказував на незадовільну якість сну. Бал менше, або рівно 5 вказував на хорошу якість сну.

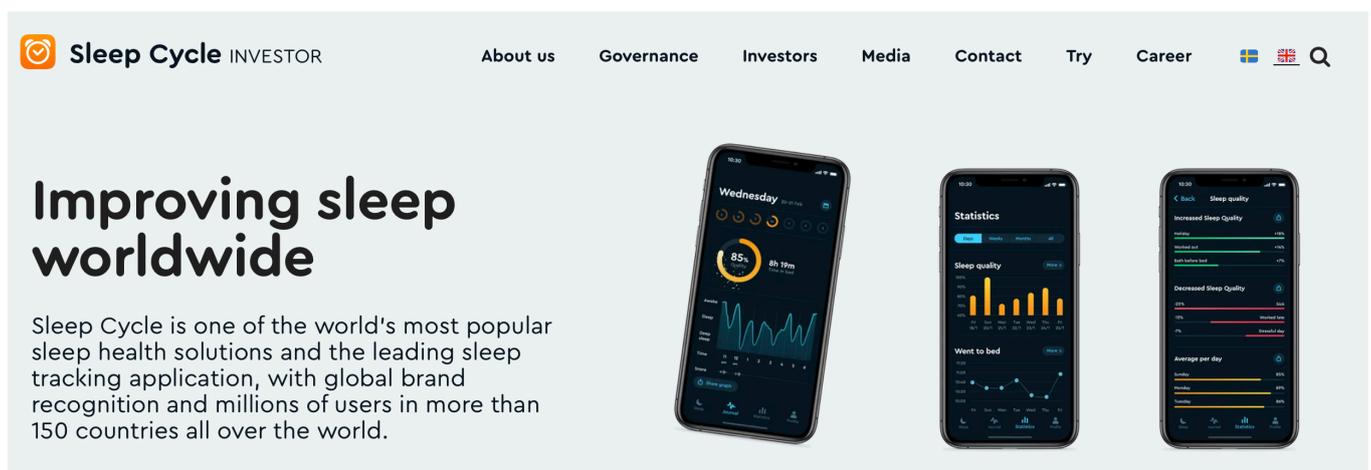
На графіку 4 представлені результати оцінки якості сну за PSQI в динаміці з першого до четвертого тижня терапії.

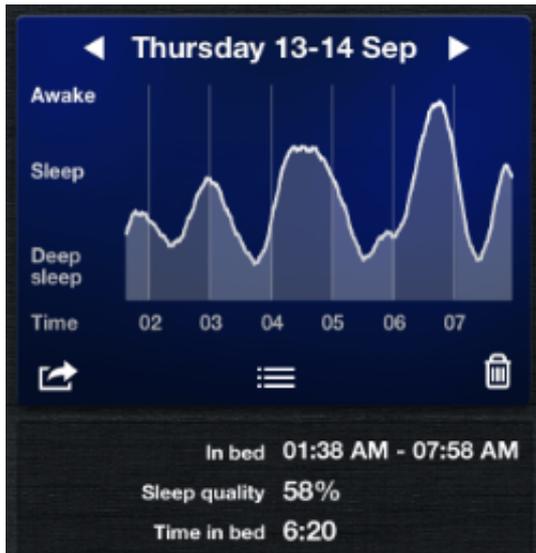


Графік 4. Загальний бал якості сну в динаміці (перший та четвертий тиждень)

Окрім цього для об'єктивізації динаміки сну у наших пацієнтів ми рекомендували їм використати програму Sleep Cycle для гаджетів та відстежувати якість сну з тижневим моніторингом (<https://investors.sleepcycle.com/en/>)

Результати у вигляді графіків сну аналізувалися разом з лікарем.

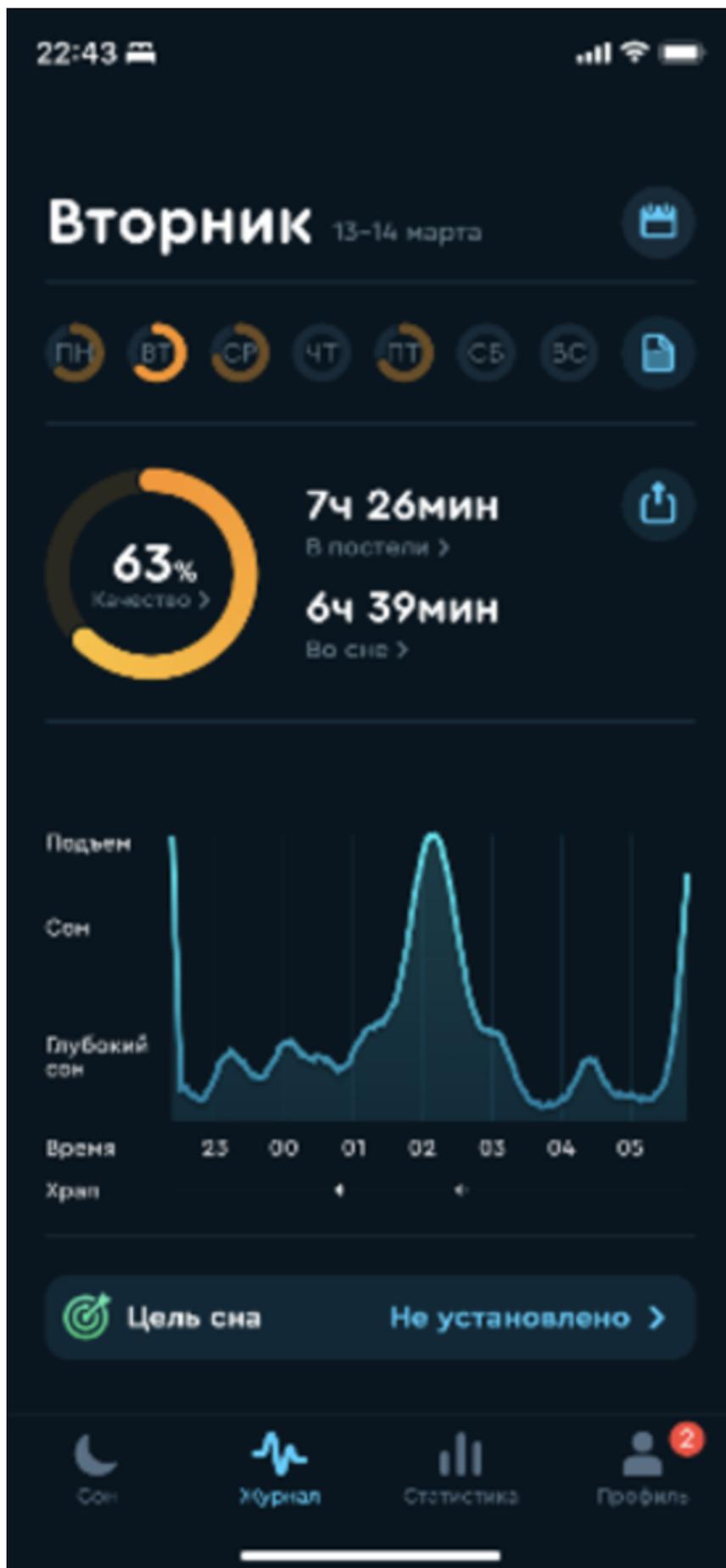




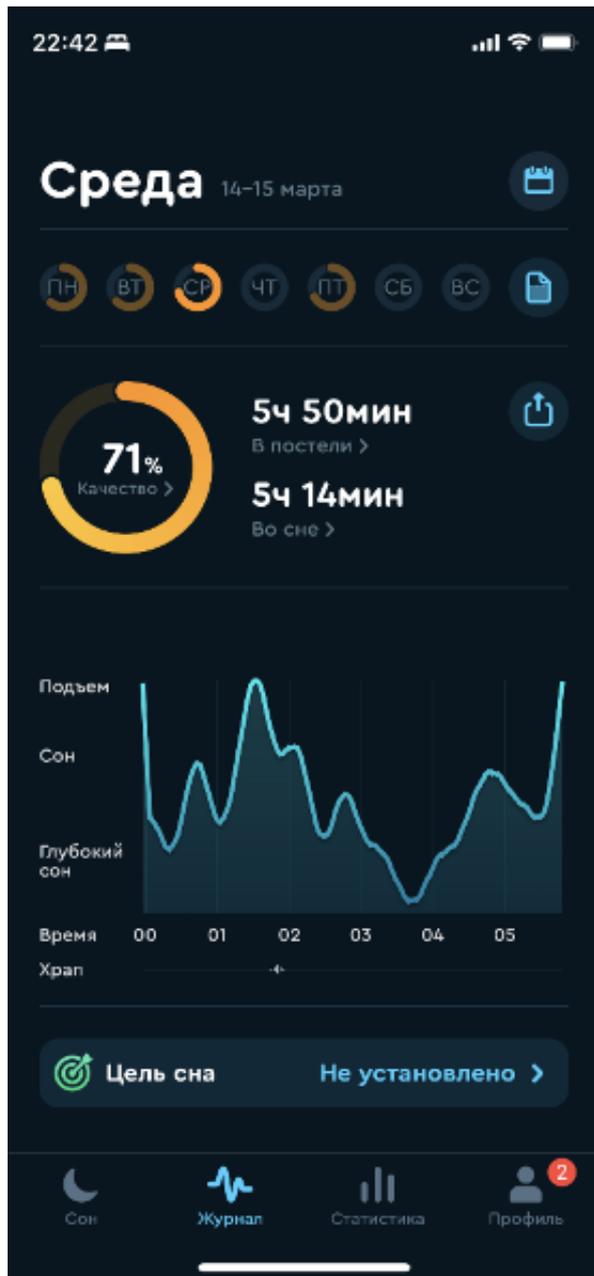
На нижчеприведених скрінах екрану гаджета пацієнта С., 54 роки, з тривожним розладом, розладами сну, продемонстрована співвідношення фаз сну та частота пробуджень по окремих днях тижня в динаміці двох тижнів.

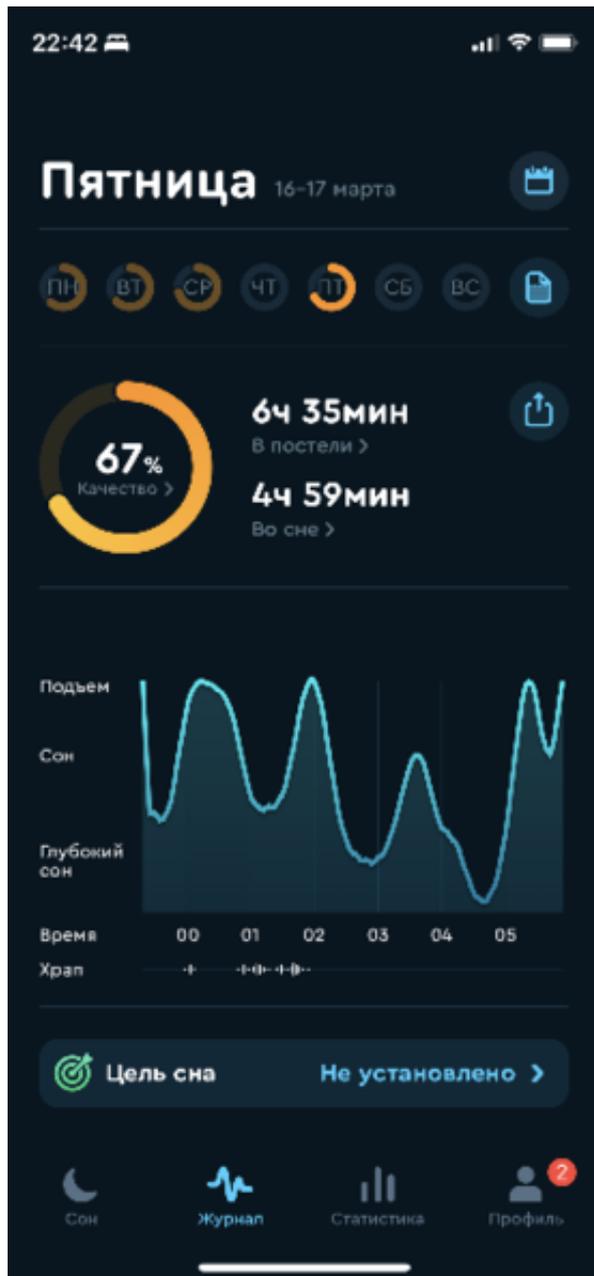


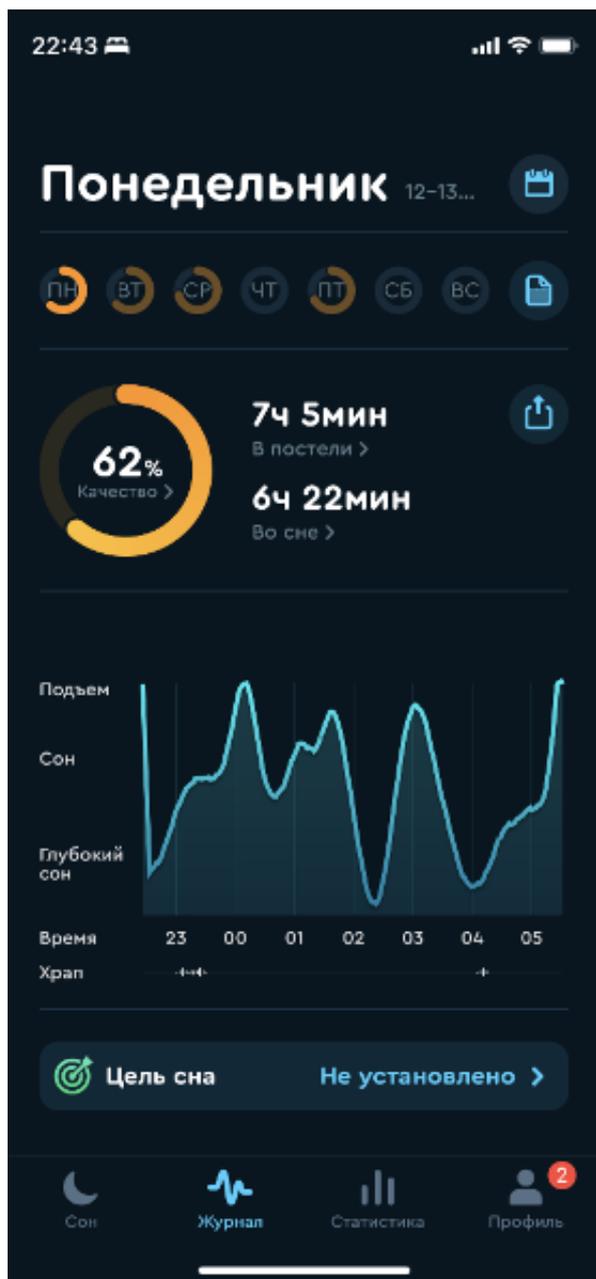


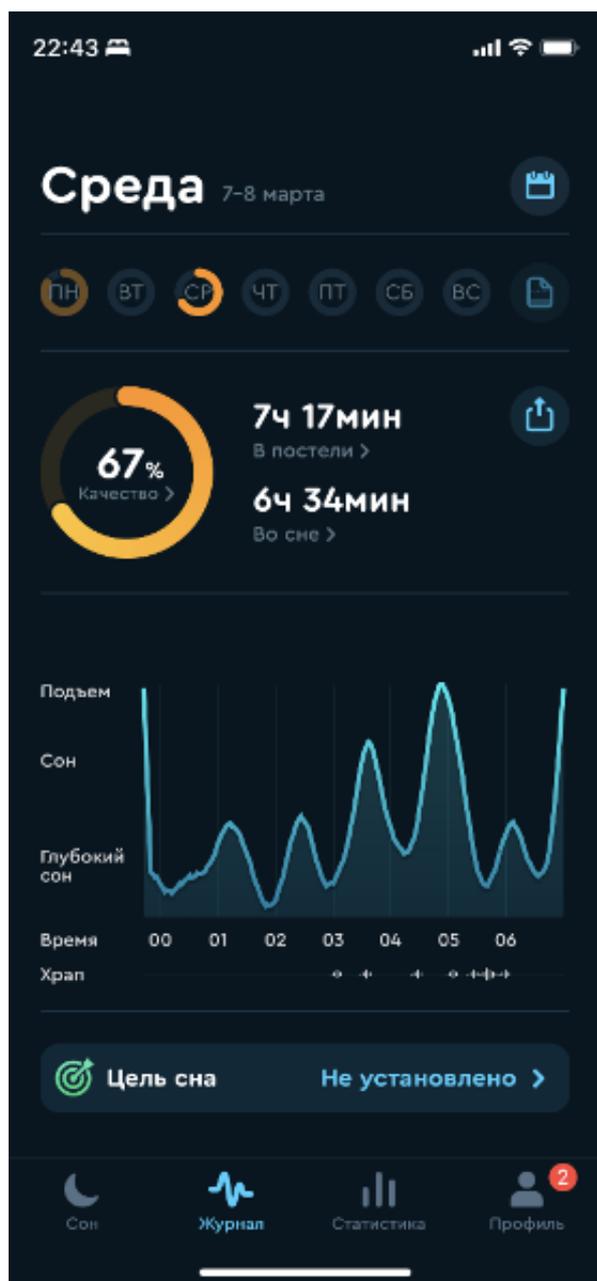












В нашому дослідженні ми спостерігали наступну динаміку відновлення структури сну представлені на табл.1

| Структурний компонент сну | Відсоток пацієнтів основної та контрольної групи на першому тижні терапії | Відсоток пацієнтів основної та контрольної групи на четвертому тижні терапії |
|---|---|--|
| Засинання від 15 до 30 хвилин | 25/27 | 23/25 |
| Засинання від 30 та більше хвилин | 65/60 | 22/35 |
| Пробудження до 3 - х разів за ніч | 25/25 | 10/15 |
| Пробудження 3 та більше разів за ніч | 35/36 | 12/18 |
| Засинання після нічного пробудження до 10-15 хвилин | 5/8 | 2/8 |
| Засинання після пробудження більше | 21/19 | 8/12 |



| | | |
|---|-------|-------|
| 15 хвилин | | |
| Ранкове просинання раніше на 1 годину | 21/20 | 10/15 |
| Ранкове просинання раніше більше, чим на 1 годину | 15/18 | 5/10 |
| Тривожні та кошмарні сновидіння | 25/24 | 10/15 |
| Загальна незадоволеність сном | 97/98 | 15/20 |
| Передчуття та очікування поганого нічного сну | 99/98 | 15/25 |

Табл 1. Зміни структури сну пацієнтів основної та контрольної групи протягом 4 х тижнів терапії.

Графік динаміка змін засинання періоду від 15 до 30 хвилин основної (синя, ряд 1) та контрольної групи (червона, ряд 2) в перший та четвертий тиждень терапії

Графік динаміки незадоволення сном основної (синя, ряд 1) та контрольної групи (червона, ряд 2) в перший та четвертий тиждень терапії

Графік динаміки ранішних просинань більше чим на 1 годину основної (синя, ряд 1) та контрольної групи (червона, ряд 2) в перший та четвертий тиждень терапії. Нижні показники - перший тиждень, верхні - четвертий.

Як видно з цієї таблиці та графіків у пацієнтів основної групи більш якісно відновалась структура сну за рахунок більш швидкого засинання, зменшувалося кількість просинань серед ночі, тривалість засинання після нічного пробудження значно зменшилася і в цілому тривалість сну була продовженою.

Таким чином за нашим дослідженням препарат Сонормін показав ефективність, покращував якість сну та швидкість засинання, мав хорошу анксиолітичну дію, що дозволяє його впевнено використовувати пацієнтам із симптомами тривоги та розладами сну.

Препарат добре поєднувався з обов'язковою психотерапією так як не створював залишкового седативно - поспіночичного ефекту після нічного сну і не знижував когнітивну переробку травматичного досвіду в процесі психотерапії.

Жоден пацієнт з призначеним Сонорміном не відмовився від препарату із за побічних ефектів чи неефективності. Вибувань за цими показниками з дослідження не було.

Усі компоненти препарату Сонормін мають доказову медичну базу, а також неодноразово були випробувані у клінічних дослідженнях.

Екстракт валеріани широко використовується як седативна та снодійна лікарська речовина з доказовою клінічною базою [7, 8].

При аналізі більш ніж 60 когортних досліджень було виявлено ефективність екстрактів валеріани при розладах сну та тривожності [7].

Окрім того, більш широко екстракт кореню валеріани застосовують при когнітивних розладах, obsesивно-компульсивному розладі, менопаузальних приливах, менструальних розладах.

При аналізі результатів дослідження пацієнтів віком від 7 до 80 років не було виявлено важких побічних ефектів, пов'язаних з препаратами валеріани, що робить корень валеріани



безпечним лікарським засобом за даними Європейської медичної агенції [8]. У екстракті з кореню валеріани міститься велика кількість активних речовин (валепотріати, монотерпени (бореол, борнил ацетат), карбоксильні сполуки (валеріанова/ізовалеріанова кислоти) лігнани, флавоноїди, ГАМК. Всі вони діють на декілька різних механізмів центральної нервової системи, що дозволяє усувати симптоми розладів сну та тривоги. Головними важелями дії компонентів екстракту валеріани є ГАМК-ергічна, серотонінергічна та аденозінергічна системи.

ГАМК - це інгібіторний нейротрансмітер центральної нервової системи, який є головною мішенню фармакотерапії розладів сну та тривоги. Валеренон та валеренова кислота алостерично модулюють відповідь GABA_A-рецепторів на ГАМК, посилюючи її гальмівну дію.

Серотонін грає важливу роль у регуляції сну та настрою, він є важливою мішенню у лікуванні тривоги, депресії та розладів сну. Валеренічна кислота як частковий агоніст 5-HT_{2A}-рецепторів має седативний, антидепресивний та анксиолітичний ефект.

Агоністи аденозинових A₁-рецепторів покращують сон та збільшують фазу повільних хвиль під час сну. Гідрофільні компоненти екстракту валіреани діють як часткові агоністи аденозинових A₁-рецепторів.

Преклінічні дослідження свідчать про те, що валепотріати мають антидепресивний та анксиолітичний ефект, діючи через моноамінергічні та допамінергічну системи. Моноамінергічні нейротрансмітери (допамін, норадреналін, серотонін) грають важливу роль у етіології депресії, тривоги [9].

Окрім того, вони беруть участь у патогенезі розладів сну [12]. Валтрати знижують продукцію глюкокортикоїдів, що є провідниками гострого та хронічного стресу, що свідчить про вплив валепотреатів також і на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему.

Європейською медичною агенцією рекомендованою для застосування дозою для зниження нервового напруження та покращення функції сну є 0,3-3,0 грами сухого подрібненого екстракту валеріани на добу [9]. У 5 дослідженнях було показано позитивний вплив на симптоматику, пов'язану із порушеннями сну у пацієнтів, які застосовували саме сухий подрібнений корінь валеріани до екстракції, що є більш ефективним способом введення біологічних речовин валеріани у організм, аніж екстрагування рідких речовин [8].

Біологічні речовини мелених шишок хмелю звичайного (*Humulus lupulus*) (ксантохумол, ізоксантохумол, хумолон, 8-пренилнаринген) є алостеричними модуляторами ГАМК-ергічної системи, а саме ГАМК_A, 5-HT та ML1-рецепторів [11, 12].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні при аналізі результатів 36 пацієнтів було визначено відчутне зниження симптомів тривоги, депресії та стресу порівняно із плацебо-групою [13].

Активність раувольфії змінної переважно залежить від вмісту у ній алкалоїдів, таких як резерпін, аймалін, серпентин [14]. Дія алкалоїдів раувольфії, переважно резерпіну, визначається у модуляції моноамінергічної, зокрема серотонінергічної, допамінергічної та норадреналінергічної систем. Алкалоїди раувольфії переважно мають седативну, снодійну, гіпотензивну, антиаритмічну дію. При *in vivo* дослідженнях після введення резерпіну у головному мозку виникало вивільнення моноамінів - серотоніну, норадреналіну, дофаміну, зокрема у ділянках стовбура головного мозку, смугастого тіла, гіпоталамуса, кори головного мозку, що призводило до виснаження запасів нейромедіаторів та до седативної та снодійної дії [14].

In vivo було доведено гальмівну дію резерпіну на симпатичні центри проміжного мозку, а

також його збуджуючий вплив на парасимпатичні центри.

Мелатонін — це біохімічний «сигнал темряви», що виділяється шишкоподібною залозою і служить ендogenousним сигналом часу, який регулює циркадний ритм певних фізіологічних функцій організму, тим самим сприяючи сну. Використання мелатоніну в потрібний час може змінити цикл сну [15]. Нещодавнє дослідження показало, що мелатонін прискорює час настання сну, покращує якість сну та зменшує розлади, пов'язані зі сном, і супутню денну дисфункцію. Це було найбільше на сьогодні плацебо-контрольоване дослідження, яке оцінювало клінічну ефективність мелатоніну в покращенні початку та якості сну [15].

Наше порівняльне дослідження пацієнтів з інсомнією підтвердив ефективність даної комбінації біологічно активних чинників в препараті Сонормін для доданої терапії інсомнії різного генезу.

В якості прикладу роботи з пацієнтом якому був призначений препарат Сонормін, вже за рамками дослідження, приведемо виписку з карти стаціонарного пацієнта з коморбідним розладом.

Пацієнт Б., 46 років, проживає у великому місті України, працює керівником невеликого підприємства, робота більше пов'язана з компютером.

Діагноз:

Основний: Гостра реакція на стрес. F 43.0

Супутній: Люмбоішалгія зліва. Остеохондроз поперекового відділу хребта II-III ст. Коксартроз лівого суглобу II ст.

Скарги: на безсоння, головні болі, роздратованість, агресивність, підвищення артеріального тиску періодичне.

Історія захворювання:

Сон порушився біля півроку назад після конфліктів на роботі. Пробував різні препарати які рекомендували в аптеках. До лікарів з приводу порушеного сну не звертався. Останнім часом став надмірно чутливим та ранимим, наросла нестриманість та конфліктність, роздратованість. Місяць назад влаштував "грандіозний скандал на роботі із-за якоїсь дрібниці" про що потім жалкував, не міг спати, весь час думав про те що відбулося. Останнє загострення в його психічному здоров'ї протягом останніх 3х днів, після сварки з товаришем по роботі. Звернувся за медичною допомогою самостійно.

Історія життя: спадковість психічними захворюваннями не обтяжена. Розлучений, має одну дитину. 2 роки з 2014 року служив в лавах ЗСУ. Переніс ІМ. В 2019р. переніс контузію головного мозку.

Страховий анамнез протягом 12 місяців : 60 днів з перервою.

Алергологічний анамнез: заперечує.

Психічний статус: Зовнішньо пригнічений, тривожний на питання відповідає по суті. Орієнтований всебічно вірно. Продуктивної психотичної симптоматики, суїцидальних думок та агресивних тенденцій не висловлює. Фон настрою знижений. Критичний. Увага розсіяна. С.м. Ласега з 65'зліва. Пальпація п/ в точок S відділу болюча зліва.

Соматично: тілобудова нормостенічна, підшкірно-жирова клітковина розвинута помірно,



шкіра волога, колір шкіри звичайний. Слизові оболонки блідо-рожеві. Лімфатичні вузли не пальпуються. АТ 120/70 мм.рт.ст., ЧП 88 уд. за хв. Сечовипускання не порушене.

У відділенні обстеження:

Серологічне обстеження на сифіліс:негативне.

Серологічне обстеження на ВІЛ:негативне

Загальний аналіз крові:

| | | | | | | | | | | |
|------------|--------|---------------------|--------|------|------|-------------------------------|------------|----------|--------------------|-----|
| ШОЕ | Lymph% | Mid% | Gran% | HGB | HCT | П-2;С-52;Е-3; Б-1М-4;Л-38; | | | | |
| 10 | 33,9 | 5,5 | 60,6 | 160 | 45,1 | | | | | |
| Мм/ч ас | % | % | % | g/L | % | | | | | |
| WBC | 5,3 | 10 ⁹ /L | | HCT | 45,1 | % | | MCH C | 354 | g/L |
| Mid | 0,3 | 10 ⁹ /L | MCV | 90,6 | fl | | RDW- SD | 45,9 | fl | |
| Gran | 3,2 | 10 ⁹ /L | MCH | 32,1 | pg | | PLT | 144 | 10 ⁹ /L | |
| RBC | 4,98 | 10 ¹² /L | RDW-CV | 13,9 | % | | MPV | 11,4 | fl | |

Біохімічний аналіз крові:

| | | | | | | |
|----------------|------|---------|--|-----|-----|------|
| Білірубін заг. | 13,2 | ммоль/л | | АСТ | 26 | Од/л |
| АЛТ | 27 | Од/л | | ГГТ | 7,4 | Од/л |
| Глюкоза | 5,5 | ммоль/л | | | | |

Загальний аналіз сечі: в межах норми

Рентгенографія: дегенеративно- дистрофічні зміни. Остеохондроз поперекового відділу хребта II-IIIст.

Консультація травматолога: Остеохондроз поперекового відділу хребта II-IIIст. Коксартроз лівого суглобу IIст.

У відділенні отримув:

Режим 3, стіл № 15 .

L-лізин, MgSO₄, вінпоцетін (5 мг тричі в день), ламотрил (50 мг), сонормін (2 капсули на ніч), Vit B12, Vit B6. Групова та індивідуальна психотерапія в тч терапія на управління болю, релаксуюча терапія, арттерапія.

Покращення спостерігалось з другого тижня. Сон значно покращився з третього тижня. Виписаний з покращенням. Рекомендовано продовжувати амбулаторне лікування.

Висновок:

- За нашим дослідженням препарат Сонормін ефективний в лікуванні порушеного сну особливо у пацієнтів з легко - середньою тривожною симптоматикою, в якості додаткової терапії
- Ефект препарату найбільше виявлявся в скороченні тривалості засинання, зменшенні кількості просинань вночі, зменшенні періоду повторного засинання при нічних просинаннях та в цілому збільшенні тривалості сну.
- Препарат добре переносився і побічних ефектів ми не спостерігали, а отже може бути рекомендований в якості додаткової до основної терапії в загально соматичній практиці у пацієнтів з соматичною патологією та порушеним сном
- Препарат не впливав на когнітивні функції, тому добре поєднувався з паралельною психотерапією інсомній.
- Доцільним є рекомендації пацієнту окрім психогігієни сну проведення моніторингу власного сну за допомогою програми Sleep Cycle.

Посилання

1. World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Medicinal Plants Used for Anxiety, Depression, or Stress Treatment: An Update. *Molecules*. 2022 Sep; 27(18): 6021. Published online 2022 Sep 15. doi: 10.3390/molecules27186021.
3. U.S. Burden of Disease Collaborators. (2018). The state of US health, 1990–2016. Burden of diseases, injuries, and risk factors among US states. *JAMA*, 319, 1444–1472. doi:10.1001/jama.2018.0158
4. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):914–927. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7. Epub 2021 Feb 11. Erratum in: *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):880. PMID: 33581801; PMCID: PMC9248771.
5. Bitsko RH, Holbrook JR, Ghandour RM, Blumberg SJ, Visser SN, Perou R, & Walkup JT (2018). Epidemiology and impact of health care provider-diagnosed anxiety and depression among US children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 39(5), 395–403. doi:10.1097/DBP.0000000000000571
6. Sun SY, Chen GH. Treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2022; 20(6): 1022–1034. doi: 10.2174/1570159X19666210907122933. PMID: 34493186; PMCID: PMC9886819.
7. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med*. 2020;25:2515690X20967323. doi:10.1177/2515690X20967323.
8. European Union Herbal Monograph on Valeriana officinalis, L. Radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); London, UK: 2016.
9. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol*. 2018;9:2201 doi:10.3389/fpsyg.2018.02201
10. Holst S, Landolt H. Sleep-wake neurochemistry. *Sleep Med Clin*. 2018;13(2):137–146. doi:10.1016/j.jsmc.2018.03.002.
11. Franco, Lourdes & Sánchez, Cristina & Bravo, Rafael & Rodríguez, A.B. & Barriga, Carmen & Cubero, Javier. (2012). The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta physiologica Hungarica*. 99. 133–9. doi:10.1556/APhysiol.99.2012.2.6.
12. Min, Byungjick & Ahn, Yejin & Cho, Hyeok-Jun & Kwak, Woong-Kwon & Suh, Hyung Joo & Jo, Kyungae. (2021). GABA Receptor-Mediated Sleep-Promoting Effect of Saaz-Saphir Hops Mixture Containing Xanthohumol and Humulone. *Molecules*. 26. 7108. doi:10.3390/molecules26237108.
13. Kyrou I., Christou A., Panagiotakos D., Stefanaki C., Skenderi K., Katsana K., Tsigos C. Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: A randomized, placebo-

- controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones*. 2017;16:171-180. doi: 10.14310/HORM.2002.1738
14. Indian Rauwolfia research led to the evolution of neuropsychopharmacology & the 2000 Nobel Prize (Part II) *Indian J Med Res*. 2021 Jul; 154(1): 169-174. doi: 10.4103/ijmr.ijmr_1674_21.
 15. Sletten T.L., Magee M., Murray J.M., Gordon C.J., Lovato N., Kennaway D.J., Gwini S.M., Bartlett D.J., Lockley S.W., Lack L.C., Grunstein R.R., Rajaratnam S.M.W. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med*. 2018;15(6):e1002587. doi: 10.1371/journal.pmed.1002587.
 16. Bourin M., Bougerol T., Guillon B., Broutin E. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo // *Fundam. Clin. Pharmacol.* - 1997. - V. 11. - P. 127-132.
 17. Schlebusch L., Bosch B. A., Polglase G. A double-blind, placebo-controlled, double-centre study of the effects of an oral multivitamin-mineral combination on stress // *SAMJ*. - 2000. - V. 90. - P. 1216-1223.
 18. Міщенко Т. С., Харіна К. В. Гербастрес в лікуванні хворих на вегето-судинну дистонію // *Український вісник психоневрології*. - 2012. - Т. 20, вип. 2(71). - с. 102-105.
 18. Л. П. Мазур, М. І. Марущак, О. В. Батюх Опитувальники як основні інструменти в діагностиці розладів сну *Вісник медичних і біологічних досліджень* 3(9), 2021
 19. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwixmp248PT-AhVYosKHcNRC70QFnoECAsQAQ&url=https%3A%2F%2Ffojs.tdmu.edu.ua%2Findex.php%2Fbibr%2Farticle%2Fdownload%2F12575%2F11791&usg=AOvVaw2RjUvokvg0EFhEPu0wHN8W>
 20. Buysse D. J., Reynolds C. F., Monk T. H., Berman S. R., Kupfer D. J. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989. Vol. 28(2). P. 193-213.