

Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В.

Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов

Бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ставропольский государственный медицинский университет», 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

В обзоре представлены собственные и литературные доказательства наличия у мелатонина, продуцируемого клетками эпифиза и периферических тканей, способности универсально модулировать и ограничивать любые патологические процессы в головном мозге и внутренних органах. Рассмотрены клеточные и системные механизмы его защитных, модуляторных свойств.

Ключевые слова: мелатонин, патологические процессы, универсальная защита

Для цитирования: Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(1): 79–88

Arushanian E.B., Schetinin E.V.

Melatonin as a universal modulator of any pathological processes

Stavropol State Medical University, Stavropol, 355017, Mira str., 310, Russia

In paper reviewed own and numerous literary data about of universal modulated and limited influences of melatonin, which produced by pineal gland and peripheral tissues cells, on any pathological processes in the cerebral brain and internal organs. Cellular and systemic mechanisms of its protective and modulated properties were observed.

Keywords: melatonin; pathological processes; universal protection

For citation: Arushanian E.B., Schetinin E.V. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2016 ; 60(1): 79–88. (in Russian)

For correspondence: Arushanian E.B., e-mail: eduard.arush@mail.ru

Происхождение и биологическая (адаптогенная) роль МТ

Мелатонин (МТ) был выделен из эпифиза животных лишь в середине XX в. Позднее он был идентифицирован в качестве основного специфического гормона. В настоящее время известны процессы, которые определяют широкий диапазон физиологической активности МТ. Эти сведения уже неоднократно освещались в серии обзорных публикаций [1, 6, 54], позволяющих очень кратко выделить несколько основных положений.

Синтез МТ, имеющего индольную структуру, происходит в несколько этапов в секреторных клетках эпифиза пинеалоцитах. Начальным звеном является триптофан, который через серотонин и N-ацетилсеротонин превращается в конечный гормон. Образовавшийся МТ секретируется в ликвор и с током крови разносится по всему организму. В различных структурах головного мозга и в периферических тканях его эффекты реализуются посредством специфических

рецепторов (преимущественно типа МТ1 и МТ2). Образование эпифизарного МТ вне зависимости от видовых особенностей животных максимально выражено в тёмный период суток. Это обстоятельство позволило считать эпифиз важной хронотропной железой, участвующей в организации ночного сна и циркадианных колебаний многих физиологических функций. В результате за МТ закрепилась репутация естественного гипногенного агента и организатора биологических ритмов — хронобиотика со свойствами универсального адаптогена. Эти представления были сформулированы на первоначальном этапе изучения физиологии эпифиза и секретируемых им биологически активных соединений. Уже в 70-е годы иммуногистохимически установлено наряду с эпифизарным, существование собственного МТ во многих периферических клетках и тканях (сетчатке глаза, органах желудочно-кишечного тракта, клетках крови и др.). Как и в эпифизе, такой МТ проходит аналогичные этапы синтеза при участии тех же ферментов.

Для корреспонденции: Арушанян Эдуард Бениаминович, зав. каф. фармакологии Ставропольского медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, доктор мед. наук, проф., e-mail: eduard.arush@mail.ru

Общее количество МТ в ткани секретирующего его органа в десятки раз может превосходить уровень плазменного гормона эпифизарного происхождения. Необычайно широкое распространение в организме позволило высказать предположение, согласно которому периферический МТ наравне с центральным (эпифизарным) может играть ключевую роль в качестве паракрынной сигнальной молекулы для региональной координации клеточных функций [28, 37, 44]. Циркулирующий в крови МТ за счёт своей высокой липофильности, действуя как типичный гормон, достигает отдаленных клеток-мишеней и обеспечивает их универсальную защиту от любого патогенного фактора.

Защитное влияние МТ на проявления органных патологий

Функциональные и органические поражения головного мозга

Помимо рано установленной способности МТ ослаблять поведенческие и ЭЭГ проявления инсомнии, показано его нормализующее влияние на психоэмоциональное состояние животных и человека. В частности, как при однократном, так и особенно при хроническом введении крысам достаточно низких доз МТ (0,1—1 мг/кг) с помощью обычных поведенческих тестов («открытое поле», приподнятый крестовый или радиальный лабиринты и др.) выявлено угнетающее действие гормонального препарата на проявления страха и тревожности у животных. Чётко ограничивалась выраженность поведенческих нарушений, обусловленных различными экзогенными и эндогенными стрессорами, а у людей отмечено заметное снижение чувства тревоги. По этому критерию МТ может быть отнесён к разряду антистрессорных средств, подобных анксиолитикам бензодиазепинового ряда, будучи к тому же весьма близок им по спектру психотропной активности. Подобные факты позволили рассматривать эпифиз в качестве органа, участвующего в глобальной защите мозга от стресса любого происхождения [2, 4]. МТ способен лимитировать и аффективные расстройства. На различных экспериментальных моделях психической депрессии у него выявлены антидепрессивные свойства. Данное положение впервые было продемонстрировано нами при оценке временной динамики принудительного плавания у крыс. МТ (в дозах 1—2 мг/кг) не только ограничивал длительность периодов неподвижности в воде, расцениваемых как показатель поведенческого «отчаяния» животного, но также снижал величину ритмологического индекса депрессивности. Одновременно он ослаблял выраженность действия ряда депрессогенных агентов (резерпина, клофелина) [25].

Предложение рассматривать МТ в качестве естественного антидепрессанта в своё время не получило поддержки в психофармакологии, однако, позднее французскими исследователями был создан оригинальный мелатонинергический препарат такого класса. Им является вальдоксан, который, превосходя отдельные традиционные антидепрессанты по лечебному эффекту и не влияя на центральную моноаминергическую передачу, избирательно стимулирует некоторые виды МТ и серотониновых рецепторов [10].

Ещё одна форма психотропной активности, обнаруженная у МТ, проявляется в его активирующем влиянии на когнитивные функции в виде улучшения памяти и способности к обучению. Это подтверждают результаты экспериментов, демонстрирующих восстановление функций после их нарушения в условиях иммобилизационного стресса или при использовании амнезирующих агентов. У таких животных страдает краткосрочная память, оцениваемая методом условно-рефлекторного пассивного избегания в челночном боксе или в водном лабиринте Морриса, и затрудняются процессы обучения. Повторные инъекции МТ (0,5—1 мг/кг) укорачивают латентность избежательного ответа и ускоряют выбор правильного пути в лабиринте с уменьшением числа ошибочных действий. Хирургическое удаление эпифиза, напротив, усугубляет поведенческие нарушения в обоих тестах. Эти данные позволяют говорить о наличии у МТ ноотропных свойств и рассматривать его в качестве потенциального когнитивного усилителя [5]. Результаты, полученные на основе эксперимента, совпадают с результатами наблюдений на людях. Регулярные приёмы МТ (3 мг) однозначно оптимизировали память у здоровых испытуемых в случае её ослабления в условиях психоэмоционального стресса [58]. Мнемотропные свойства гормона, обусловленные прямым вмешательством в деятельность мозговых структур, по-видимому, дополняются улучшением процессов восприятия. В частности МТ снижает пороги светочувствительности сетчатки глаза человека, особенно на фоне функционального ухудшения зрения [26].

У МТ выявлена также способность ослаблять разного рода неврологические расстройства, к числу которых относятся судорожные состояния, последствия черепно-мозговой травмы и инсульта. В пользу наличия у МТ противосудорожной активности свидетельствуют многочисленные экспериментальные доказательства, полученные в различных методических условиях у животных разных видов (преимущественно грызунов) и при использовании МТ в довольно широком диапазоне дозировок. Например, на модели коразоловых судорог у морских свинок МТ (в дозах 50—160 мг/кг) повышал порог эпилептиформных реакций и удлинял их латентный период. На фоне

хронического применения МТ (10—50 мг/кг), затруднялось возникновение пилокарпиновых судорог у крыс, труднее провоцировались кортикальные судорожные послеразряды на повторную стимуляцию амигдалы, выявлялась способность предупреждать электросудороги как при системном, так и внутрижелудочковом использовании и т.п. При этом нельзя не отметить, что такого рода защитный эффект достигается от доз МТ существенно превосходящих используемые для нормализации поведения [34, 62, 49].

Результаты исследований на людях, хоть и менее однозначны, однако, чаще подтверждают существование у МТ антиконвульсивных свойств. Так, чувствительность к нему обнаруживают преимущественно в детской неврологии при различных вариантах эпилепсии и эпилептиформных судорог, почти всегда сопряжённых с инсомнией. Установлено снижение количества судорожных пароксизмов, уменьшение их выраженности, тенденция к нормализации ЭЭГ и ночного сна у больных. Зачастую МТ с хорошим результатом использовали в комплексе с традиционной противосудорожной фармакотерапией (дифенин, карбамазепин и др.) и для преодоления резистентности к ней [32, 59, 67].

Протективные свойства обнаружены у МТ и в отношении последствий черепно-мозговой травмы. При её моделировании разными методами у экспериментальных животных наблюдаются поведенческие и неврологические расстройства, а также патохимические сдвиги в головном мозге близкие тем, которые описаны у людей. У выживших после механической травмы черепа или субарахноидальной гематомы грызунов дезорганизуется активность в обычных поведенческих тестах в сочетании с характерными мышечными и лабиринтными нарушениями. Хроническое (1—3 недели) предварительное введение МТ (в дозах до 10 мг/кг) существенно снижало смертность животных, поведенческий и неврологический дефицит, сопутствующие травматизации мозга. Одновременно под действием МТ наблюдалось ограничение зоны очага контузии, уменьшения отёка мозга, ускорения репаративных процессов [24, 33, 35, 60]. МТ оказался эффективен при острых расстройствах мозгового кровообращения и другого генеза, в частности, при инсульте. В пользу того, что он изначально входит в естественную систему защиты мозга от ишемического повреждения, свидетельствуют результаты опытов на животных, у которых разными способами (экстирпация эпифиза, длительное пребывание на свету) создавали искусственный дефицит гормона. В этих условиях гораздо значительнее проявляются поведенческие и морфологические последствия нарушений цереброваскулярной гемодинамики, обусловленных, например, окклюзией срединной мозговой

артерии либо кортикальным фототромбозом у крыс. С другой стороны, введение средних по величине доз МТ (4—5 мг/кг) в течение первых 1—2 часов после указанных процедур ограничивало у животных зону инфаркта мозга и степень его отёка. Учёт морфологических характеристик различных образований мозга (неокортекса, гиппокампа, стриатума) в сочетании с данными магнитно-ядерного резонанса подтверждает существование у эпифизарного гормона отчётливого нейропротективного эффекта. Подобные сведения позволили рекомендовать профилактическое назначение препаратов МТ пожилым пациентам, особенно имеющим высокий риск развития инсульта [7, 23, 46, 57].

Кроме того, лечебные возможности показаны у МТ при некоторых формах нейродегенеративной патологии головного мозга, подобных болезни Альцгеймера и паркинсонизму. По современным представлениям, ведущим патогенетическим фактором в возникновении болезни Альцгеймера может служить накопление в нейронах ростральных мозговых структур бета-амилоидного пептида, обладающего нейротоксическими свойствами. В экспериментах на животных локальные внутричерепральные инъекции аналога этого пептида — соединения Абета провоцируют тяжёлые нарушения когнитивных функций, близкие дементным проявлениям у лиц, страдающих этим заболеванием. Хроническим введением в такой ситуации МТ (10—20 мг/кг) порой удаётся несколько ослабить выраженность мнестических расстройств. Некоторые, правда, достаточно ограниченные клинические результаты даёт и терапия с помощью МТ пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. После длительных приёмов (от нескольких недель до нескольких месяцев) высоких доз гормонального препарата (обычно свыше 10 мг в сут) у них зарегистрировано улучшение показателей ночного сна, совпадавшее с определённой оптимизацией когнитивных функций [8].

Другой разновидностью нейродегенеративной патологии служит паркинсонический синдром с присутствием ему моторными проявлениями, дефектами в аффективной сфере и познавательной деятельности. Главную роль в генезе паркинсонизма придают нарушениям в отношениях чёрной субстанции среднего мозга с базальными ганглиями. В этой связи в качестве адекватного экспериментального аналога заболевания признаются двигательные и дементные расстройства, возникающие у грызунов при локальном введении им в чёрную субстанцию нейротоксинов 6-оксидофамина либо соединения МФТП (производного тетрагидропиридина) сопровождающиеся перерождением нигростриатных нейронов. Как установлено в опытах *in vivo* и *in vitro*, местное или систем-

ное применение МТ ограничивает гибель клеток чёрной субстанции и дегенерацию дофаминергических терминалей в полосатом теле, вызываемых нейротоксинами. Отсюда вполне резонным представляется использование МТ для лечения больных паркинсонизмом. К сожалению, несмотря на теоретическую обоснованность такого подхода, результаты пилотных плацебо-контролируемых испытаний вещества (10 недель по 5 или 50 мг МТ ежедневно) в клинике оказались достаточно скромными. Одной из причин, как и в случае болезни Альцгеймера, могло служить то обстоятельство, что далеко зашедший нейродегенеративный процесс всегда с большим трудом поддаётся любой медикаментозной коррекции [9].

Сердечно-сосудистые расстройства

Наряду с мозговой деятельностью, МТ вмешивается в функции и сердечно-сосудистой системы. К настоящему моменту этому вопросу посвящено значительное число экспериментальных и клинических исследований. Полученные результаты обобщены в комплексе обзорных публикаций, позволяющих отказаться от цитирования конкретных источников [19, 20, 22, 29, 42]. Судя по их анализу, представленному ниже, под влиянием МТ проявляются положительные терапевтические эффекты, как со стороны системного артериального АД, так и в работе сердца.

Полученные в опытах на здоровых животных и при перфузии изолированных сосудов представлены достаточно разноречивые сведения о вазоактивных свойствах МТ. По одним его применение способствует повышению сосудистого тонуса с увеличением артериального давления, по другим он, напротив, может вызывать гипотензию. Однако на экспериментальных моделях артериальной гипертензии зарегистрированы более однонаправленные сдвиги. У спонтанно гипертензивных крыс в широком диапазоне доз (1—30 мг/кг) при остром или хроническом введении МТ устойчиво понижает среднее артериальное давление без значимых сдвигов со стороны частоты сердечных сокращений. Точно также он ограничивает гипертензию у животных, индуцированную электрошоковым стрессом. Напротив, удаление эпифиза у крыс приводит к стойкому повышению давления, и такой эффект успешно устраняется введением экзогенного МТ.

Выводы из экспериментальных работ о наличии у МТ антигипертензивных свойств совпадают с результатами клинических исследований. Так, многолетние наблюдения за значительной группой молодых женщин показали, что понижение плазменного уровня МТ у них заметно повышает риск развития гипертонической болезни. В тоже время регулярное профилактическое назначение им МТ (1 мг ежедневно) по-

зволяет предупреждать гормональный дефект, а потому и возникновение патологии. Повторное (на протяжении 4—6 недель) использование одного только МТ (от 2 до 6 мг ежедневно перед сном) у больных с эссенциальной гипертензией I—II стадии обеспечивало снижение как систолического, так и диастолического давления по сравнению с контрольными приёмами плацебо. Интересно, что у лиц с высоким ночным пиком плазменной концентрации МТ гораздо ниже оказывается и величина артериального давления в эти часы. Наконец, комбинацией МТ с обычными антигипертензивными средствами удаётся получить более выраженный клинический эффект и одновременно лимитировать побочные реакции традиционных препаратов.

Сходную тенденцию в виде незначительного или разнонаправленного влияния на физиологические показатели у здоровых людей и животных надо констатировать и при оценке кардиотропных свойств МТ. Так, определение вариативности сердечного ритма у крыс свидетельствовало о некоторой парасимпатизации кардиоинтервалограммы под влиянием низкой дозы МТ (0,1 мг/кг), которая, однако, не прогрессировала, но, напротив, ослабевала с увеличением дозировок препарата (до 0,5 и 1 мг/кг). Точно также нестабильную брадикардию регистрировали и у обезьян (после введения 0,2—0,4 мг/кг МТ). У молодых здоровых женщин брадикардические свойства МТ (ежедневно 1 мг) удаётся обнаружить только при подразделении испытуемых в зависимости от их хронотипических особенностей. С другой стороны, эпифизарный дефицит усугубляет у животных кардиальную патологию, а введение экзогенного МТ способствует её ограничению.

Действительно, выраженность нарушений сердечного ритма и смертность у крыс при ишемии-реперфузии миокарда возрастала после удаления эпифиза, тогда как предварительные инъекции МТ (0,4 мг/кг) обеспечивали явный защитный эффект. Оральной потреблении (2,5 или 5 мг/кг) гормонального препарата животными в период постишемической реперфузии отчётливо улучшало сократимость миокарда и увеличивало сердечный выброс. Специфичность такого действия подтверждалась его устранением антагонистом МТ рецепторов лузиндолом. Кардиопротективные свойства МТ обнаружены и на фоне экспериментального инфаркта у крыс, вызванного лигированием коронарной артерии, и на изолированных сердцах. В последнем случае добавление вещества в перфузионную жидкость не только ослабляло выраженность и длительность реперфузионной аритмии и постишемической дисфункции миокарда, но также вызывало коронарную вазодилатацию.

С учётом изложенного вполне объяснимы результаты первых клинических испытаний МТ в виде монотерапии и в сочетании со специфическими средствами при лечении кардиальных больных. Изолированно и особенно в комплексе с другими препаратами МТ (3 или 6 мг) существенно повышал эффективность лечения. Это проявлялось в ослаблении нарушений сердечного ритма, уменьшении количества ангинозных приступов и их продолжительности, в снижении потребности в нитроглицерине и увеличении толерантности к физическим нагрузкам. Интересно, что показана обратная зависимость между классом ишемической болезни сердца и уровнем экскреции с мочой МТ. По некоторым данным, у больных с коронарной патологией отсутствует обычная возрастная динамика выработки гормона в сравнении со здоровыми людьми. На этом основано предложение профилактического использования МТ для предупреждения смерти от внезапной остановки сердца у пожилых людей.

Патология ротовой полости и желудочно-кишечного тракта

Защитные свойства МТ неоднократно демонстрировались в большом числе исследований при различных формах экспериментальной и клинической патологии, сопряжённой с поражением различных отделов пищеварительной системы. Сюда относятся стоматологические заболевания, язвенные поражения слизистой желудка и кишечника, нарушения секреторной активности поджелудочной железы.

Возможности использования МТ в стоматологии ранее уже были рассмотрены в серии обзорных публикаций, позволяющих бегло остановиться лишь на нескольких аспектах данной проблемы [21, 41, 47, 61]. Физиологическая роль МТ в полости рта, прежде всего, может сводиться к усилению секреторных процессов слюнных желез. На это указывает тот факт, что внутривенная инфузия МТ наркотизированным крысам (правда, в относительно высоких дозах 5 или 25 мг/кг) провоцирует усиленную выработку слюны. Напротив, МТ недостаточность вследствие эпифизэктомии ведёт к развитию сухости в ротовой полости крыс и изъязвлению слизистой оболочки, тогда как ежедневные инъекции МТ (1 мг/кг) успешно нивелируют такие нарушения. Способность ослаблять проявление воспаления сочетается у него с некоторыми противоинфекционными свойствами. В частности, у больных оральным герпесом повторные приёмы МТ (2,5 мг ежедневно) ограничивали выраженность герпетических поражений слизистой рта.

Естественный МТ имеет также непосредственное отношение к развитию зубов, впрочем, как и росту

костного скелета в целом. По данным иммуногистохимического анализа, МТ рецепторы определённого типа могут экспрессировать амелобласты, внешние дентальные эпителиальные клетки и одонтобласты зубной ткани. Таким путём он способен регулировать функцию одонтогенных зачатков зубов у животных и человека. Поддерживая нормальное состояние периодонта, МТ в тоже время может осуществлять защиту ротовой полости от токсического воздействия используемых в ортопедической стоматологии полимеров. Наконец, МТ участвует в ограничении опухолевого процесса, сдерживая, например, рост оральной эпидермальной карциномы в эксперименте.

Участие МТ в защите слизистой оболочки желудка и кишечника от повреждений разного рода — один из наиболее разработанных и лучше других клинически обоснованных аспектов его протективной роли в организме. Полученный фактический материал, как и в описанных выше ситуациях, уже неоднократно обобщался в прошлом [30, 36, 37, 39, 59]. На его основании правомерно сделать вывод о том, что введение МТ (в дозах от 5 до 10 мг/кг) животным разных видов с экспериментальными язвами желудка и кишечника различного происхождения обеспечивает надёжный защитный эффект. Он связан с ограничением секреции желудочных желёз, понижением тонуса гладкой мускулатуры желудка и кишечника, усилением регенеративных процессов в слизистой оболочке. Наоборот, функциональная или хирургическая инактивация эпифиза заметно отягощает картину гастроинтестинальной патологии.

С указанными сведениями хорошо согласуются результаты многочисленных и плацебо-контролируемых испытаний МТ в клинических условиях. Лечебное действие гормонального препарата (5—6 мг ежедневно в течение 2—4 недель) доказано при гиперацидных гастритах, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, рефлюксной болезни. В этих случаях особенно чёткий результат давало комбинированное назначение МТ с омепразолом или холиноблокирующими веществами. Обоснованы лечебные возможности МТ также при колите, в том числе язвенном и синдроме раздражённой кишки.

МТ оказался эффективным и при заболеваниях поджелудочной железы, о ограничивает нарушения экскреторной и инкреторной функции, в частности, при остром панкреатите и сахарном диабете [13, 14, 40, 45, 50, 52]. Например, на модели острого панкреатита, моделируемого у крыс церулеином либо с помощью сосудистых нарушений при ишемии-реперфузии железы, предварительные инъекции МТ (кстати, только в высоких дозах — 10 или 50 мг/кг) препятствовали формированию морфологической деструкции панкреатических структур. Одновременно снижались проявле-

ния оксидантного стресса и выработка провоспалительных цитокинов. МТ был способен нормализовать состав микроэлементов в повреждённой ткани мозга и поджелудочной железы у животных с тяжёлой интоксикацией фосфорорганическими соединениями. Защитное влияние МТ распространяется, очевидно, не только на первично поражённую поджелудочную железу, но и на соседние органы, вовлекаемые в патологический процесс, к числу последних относится печень. Так, у крыс с панкреатитом, вызванным церулеином, профилактическое использование МТ (20 мг/кг), наряду с нормализацией антиоксидантного статуса железы, провоцировало аналогичные сдвиги в ткани печени с восстановлением активности аланин-трансаминазы. При моделировании разными способами острого панкреатита удаление эпифиза неизменно отягощало биохимические и морфологические нарушения в поджелудочной железе и печени животных.

Совокупность экспериментальных и клинических наблюдений позволяет предполагать существование у МТ и антидиабетических свойств. Известно, что стрептозототин провоцирует у крыс нарушения углеводного обмена, близкие сахарному диабету 1 типа человека. Гипергликемия в таком случае сочетается с изменением толерантности к углеводной нагрузке, снижением в печени активности глюкокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ограничением антиоксидантного статуса организма в целом. Повторное предварительное введение МТ (5 мг/кг, 2 нед.) предупреждает появление указанных нарушений. У крыс линии Goto-Kakizaki, на которых воспроизводят аналог диабета 2-го типа людей, напротив, показаны гиперинсулинемия и гиперлипидемия, снижение активности тирозинкиназы рецептора инсулина. Однако и в этой ситуации у МТ установлен отчётливый антидиабетический эффект с ликвидацией указанных нарушений. С выводом об антидиабетической активности МТ согласуются и результаты опытов *in vitro*. Например, в островковом аппарате Лангерганса мышей с аллоксановыми диабетом неизменно отмечаются тяжёлые дегенеративные изменения. Если же такие животные предварительно получали МТ (0,15 мг/кг, в течение 2 нед.), то число и структура выделенных у них бета-клеток почти идентичны клеточным элементам интактных мышей.

Всё ещё немногочисленные исследования на людях подтверждают вероятность существования у МТ защитных свойств при диабете. Так, у больных, страдающих метаболическим синдромом, ассоциированным с диабетом 2-го типа, расстраивается нормальное соотношение между плазменным содержанием МТ и инсулина. При назначении им на протяжении месяца МТ (5 мг) продемонстрировано улучшение клиниче-

ского состояния пациентов с позитивными сдвигами в их оксидантном статусе.

Помимо перечисленных выше патологических состояний, протективные возможности МТ описаны в современной литературе и в целом ряде других ситуаций, на которых, к сожалению, не позволяют оставаться ограниченные рамки статьи. К ним относятся его давно доказанная онкостатическая активность, защитное влияние на систему крови (нормализация функции эритроцитов и лейкоцитов, нормализация тромбоцитарного гемостаза), инфекционная, акушерская и перинатальная патология, как и ряд других патологических состояний.

Клеточные и системные механизмы защитных свойств МТ

На основании приведённых фактов, несмотря на беглый характер их цитирования (представлены лишь отдельные иллюстрации, подробнее см. ссылки в обзорных материалах), складывается впечатление о наличии у МТ способности обеспечивать довольно универсальную защиту от повреждающего воздействия едва ли ни любых органов и тканей с самыми различными физиологическими функциями. И в основе такой универсальности, по-видимому, лежат близкие, если не тождественные, клеточные и системные механизмы. Все они в совокупности направлены на коррекцию возникающих при патологии в организме животных и человека отклонений от нормы. В подобной коррекции, несомненно, должны участвовать как центральный (эпифизарный), так и образующийся на периферии (региональный) МТ.

Защита клеток мелатонином реализуется двумя способами: посредством специфических рецепторов и неспецифическим (внерецепторным) путём. В первом случае речь идёт о мобилизации МТ рецепторов разных типов, имеющих мембранную и ядерную локализацию. Они идентифицированы практически во всех органах и тканях. Функциональный смысл их существования, по-видимому, определяется необходимостью универсальной модуляции любых физиологических процессов. В частности, в головном мозге рецепторные механизмы обуславливают вмешательство МТ в активность нейромедиаторных систем и деятельность эмоциогенных структур, в сосудистой стенке регулируют образование вазоактивных факторов, в миокарде обеспечивает кардиопротекцию, в желудочно-кишечном тракте — коррекцию синтеза соляной кислоты, за счёт иммуномодуляции контролирует противоопухолевую защиту тканей и т.п. Для биологии МТ существенно, что активацию специфических МТ рецепторов дополняет его способность легко

проникать через клеточные мембраны и без участия рецепторов вмешиваться в метаболизм цитозоля.

На клеточном уровне протективный эффект МТ обусловлен, вероятно, комплексом причин, среди которых на первое место по значимости, следует поставить его антиоксидантную активность. По современным представлениям, усиление окислительного стресса отягощает большинство видов патологии, сопровождающихся повреждением клеток. В свою очередь антиоксидантное действие МТ определяется совокупностью механизмов. Проникая в клетку, без участия специфических рецепторов он демонстрирует уникальную способность инактивировать свободные радикалы кислорода и азота, служить их своеобразной «ловушкой». За счёт этого МТ эффективно ограничивает процессы перекисного окисления липидов, обеспечивая универсальную защиту любых живых клеток от повреждения. Свою антиоксидантную защиту МТ реализует не только за счёт нейтрализации свободных радикалов, но также через повышение антиоксидантного статуса организма в целом, причём существенно превосходя по этому критерию другие известные антиоксиданты, подобные аскорбиновой кислоте и токоферолу. Его антиоксидантная роль включает в себя увеличение активности антиоксидантных ферментов (пирувоксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы), усиление синтеза глутатиона и ослабление роли прооксидантных энзимов [15, 27, 56, 65]. В качестве дополнительного, терапевтически ценного следствия ограничения МТ оксидантного стресса надо, по-видимому, рассматривать его способность устранять митохондриальную дисфункцию, возникающую при кардиоваскулярной, возрастной, нейродегенеративной патологии. Достаточно селективно воздействуя на мембраны митохондрий, он выступает в роли регулятора их биоэнергетической функции [64].

Терапевтическим фактором одновременно системного и регионального значения следует признать иммуноотропную активность МТ. Между тем слабость иммунной защиты, является патогенетическим фактором не только инфекционных, но и ряда соматических заболеваний. Знаменательно, что иммуноотропные свойства МТ зачастую отличает модуляторный характер в виде усиления иммунологической реактивности на фоне её предшествующего снижения и, напротив, ограничение в условиях исходной гиперактивности иммунной системы. Гормональный контроль может осуществляться над деятельностью и центральных аппаратов управления её функцией, и периферических клеточных элементов гуморального и тканевого звеньев иммунитета [18, 38, 55].

К перечисленным моментам защитного действия МТ на клеточном уровне необходимо добавить ещё

ряд факторов. Так, в центральной нервной системе и на периферии гормон МТ демонстрирует отчётливую противовоспалительную активность, ограничивая выработку противовоспалительных цитокинов и повышая прочность соединительной ткани. Он ограничивает также воспалительный процесс инфекционного происхождения, демонстрируя противомикробную активность, вследствие чего отмечается его эффективность при септическом шоке и синергический эффект с нестероидными противовоспалительными средствами [48, 51, 53]. Кроме того, в опытах на животных и исследованиях на людях у МТ обнаружены болеутоляющие свойства. Клеточные механизмы обезболивающей активности МТ, дополняющие противовоспалительное действие, определяются его ингибирующим влиянием на процессы генерации и передачи болевых сигналов в головном мозге и на уровне периферических болевых рецепторов [16, 31, 43, 63]. Нельзя, наконец, игнорировать его сдерживающее влияние на апоптоз с одновременным усилением репаративных процессов в повреждённых тканях [66].

С точки зрения системных механизмов ведущее значение должно иметь кардинальное свойство МТ — обеспечивать восстановление, синхронизацию биологических ритмов разной частоты и формирование, в первую очередь, более чёткого суточного ритма. На этом, очевидно, базируется способность экзогенного МТ оказывать гипногенное действие, ликвидировать проявления широтного десинхроноза [6, 68]. Стабилизация ритмических процессов служит одной из причин устойчивости к различным патогенным воздействиям, коль скоро дезорганизация биоритмов служит обязательным аккомпанементом любого заболевания, а также слагаемым лечебного действия многих фармакологических средств. Ритмстабилизирующий эффект МТ может определяться его сдерживающим влиянием на функцию нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса, выступающих в роли регулятора суточных колебаний многих физиологических функций. При этом между ритмоводителем и эпифизом устанавливаются тесные взаимные морфофункциональные связи с формированием единого хронобиологического блока [3].

Другим важным составным элементом всякой успешной терапии системного характера, как полагаем, надо признать комплексное влияние МТ на процессы высшей нервной деятельности. Уникальный профиль психофармакологической активности гормона складывается из одновременной нормализации системы сон—бодрствование, эмоциональной реактивности, аффективной и когнитивной сфер. В конечном счёте, это определяет своеобразную стабилизацию психической деятельности [11]. В сочетании с ритморганизующими свойствами МТ достигается не

только усиление специфической активности психотропных средств разных классов, но и повышение общей резистентности организма, а у людей к этому добавляется ещё и субъективное улучшение самочувствия. Как очевидно, оптимальный психоэмоциональный настрой пациентов важен для успешной медикаментозной борьбы с любыми формами патологии.

У эпифизарного МТ среди прочего показана способность вмешиваться в деятельность периферических эндокринных желёз. Отчасти проявлением его глобальных антистрессорных эффектов может служить, например, модуляция выработки гормонов корой надпочечников. Как свидетельствовал проведённый нами ранее анализ собственных наблюдений и литературных данных, в условиях патологической адренкортикальной гиперактивности начинают выходить на первый план опосредуемое МТ тормозные влияния эпифиза на секрецию кортикостероидов, замаскированные в условиях физиологической нормы [17].

МТ — универсальное лечебное средство?

Можно предположить, что препараты МТ, или созданные на его основе соединения, эффективны при самых разных заболеваниях. Однако считать МТ «панацеей» от всех болезней ещё преждевременно. Дело в том, что предпринимавшиеся в прошлом неоднократные попытки в клинических условиях оценить теоретически хорошо обоснованные возможности МТ порой не всегда завершались успешно. Среди вероятных причин слабой выраженности его эффектов можно назвать целый комплекс переменных факторов к числу которых, несомненно, относятся неадекватность использованной дозы вещества и неверный выбор времени (суток, сезона года) введения, исходный эндокринный статус организма и т.п. Однако, пожалуй, наиболее существенным, на наш взгляд, моментом является игнорирование именно модуляторного характера самого действия МТ.

Исходя из понимания естественной биологической роли эпифиза, его основной гормон не может (да и не должен) давать выраженный терапевтический эффект. Как мы неоднократно подчёркивали ранее, основная роль эпифиза в организме — адаптогенное подстраивание функций человека и животных к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Железа принадлежит к разряду церебральных и эндокринных образований, осуществляющих стационарирование гомеостаза в целом [6], А потому МТ не несёт прямой ответственности за какие-либо конкретные физиологические процессы. В задачу и центрального (эпифизарного), и регионального гормона должна входить всего лишь их поправочная регуляция,

в условиях, когда они отклоняются от нормы. По этой причине, на наш взгляд, введение экзогенного МТ обычно не оказывает влияния на здоровый организм, что порой ложно принимается за свидетельство отсутствия у него тех или иных свойств. Чтобы выявить его патофизиологическую миссию, терапевтически ценный эффект, очевидно, необходимо наличие исходного пограничного патологического состояния.

С другой стороны, исходя из представления о защитном характере модулирующей роли МТ, не приходится ожидать значительных результатов при его использовании на фоне далеко зашедшей патологии. В этом случае по вполне понятным причинам оказываются эффективны (и то далеко не всегда) предназначенные для такой цели средства специфической фармакотерапии. Однако, по нашему мнению, изложенные выше соображения не дают права для скептических оценок представленных в настоящей работе результатов экспериментальных и клинических наблюдений.

Терапевтические возможности МТ могут и, как полагаем, должны быть востребованы в комплексной фармакотерапии самых различных заболеваний головного мозга и периферических органов. Перспективность указанного подхода подтверждает проведённый нами ранее анализ литературного материала, свидетельствующий о его способности потенцировать специфическое действие препаратов разных фармакологических групп [12]. По-видимому, именно в такой адаптогенной и одновременно аддитивной роли этот малотоксичный и сравнительно безопасный препарат в дальнейшем привлечёт к себе ещё больше внимание исследователей и клиницистов, весьма возможно, в качестве универсального лекарственного модулятора нарушенных функций. Впрочем, для более широкой экстраполяции данного вывода на лечебную практику, несомненно, нужны дополнительные рандомизированные и плацебо-контролируемые исследования.

References

1. Anisimov V.N. *Melatonin: role in organism, application in clinical practice*. Sanct-Peterburg, 2007. (in Russian)
2. Arushanian E.B. Pineal participation in anti-stress brain protection. *Uspechi Fisiol. Nauk*. 1996; 27: 31-50. (in Russian)
3. Arushanian E.B. Complex interrelation suprachiasmatic nuclei of hypothalamus with pineal gland and striatum — unitary system for regulation of circadian fluctuations of the behaviour. *Zhurn. Vyssh. Nervn. Dejyat.* 1996; 46: 15-22. (in Russian)
4. Arushanian E.B. Anti-stressor features of pineal melatonin. *Melatonin in norm and pathology*. Moscow. *Medpractica*. 2004: 198-222. (in Russian)

5. Arushanian E.B. Pineal hormone melatonin — new nootropic drug? *Eksp. klin. Farmakol.* 2005; 68: 74-9. (in Russian)
6. Arushanian E.B. *Unique melatonin*. Stavropol. 2006. (in Russian)
7. Arushanian E.B. Protective role of melatonin on cerebral circulation disturbances. *Rus. Med. Zhurn.* 2010a; 18: 57-61. (in Russian)
8. Arushanian E.B. Melatonin and Alzheimer disease. *Zhurn. Nevrol. i psichiatr.* 2010b; 110: 100-6. (in Russian)
9. Arushanian E.B. Hormonal drug melatonin in therapy cognitive disturbances on parkinsonism. *Eksp. klin. Farmakol.* 2010c; 2011; 73: 35-9. (in Russian)
10. Arushanian E.B. Melatoninergic antidepressant valdoxan. *Eksp. klin. Farmakol.* 2011a; 41-5. (in Russian)
11. Arushanian E.B. Melatonin — universal stable factor of psychological activity. *Zhurn. Vyssh. Nervn. Dejat.* 2011b; 61: 645-59. (in Russian)
12. Arushanian E.B. Pineal melatonin in complex pharmacotherapy of the brain and somatic diseases. *Eksp. klin. Farmakol.* 2011c; 74: 39-45. (in Russian)
13. Arushanian E.B. Protective role of melatonin after pancreas diseases. *Eksp. klin. Farmakol.* 2012a; 75: 42-8. (in Russian)
14. Arushanian E.B. Melatonin and diabetes. *Melatonin: Application in clinic practice Moscow*. Imapress; 2012b: 30-9. (in Russian)
15. Arushanian E.B. Limitation of oxidative stress as main reason of the melatonin universal protective features. *Eksp. klin. Farmakol.* 2012d; 75: 44-9. (in Russian)
16. Arushanian E.B. Analgetic activity of pineal hormone melatonin. *Eksp. klin. Farmakol.* 2012e; 75: 44-8. (in Russian)
17. Arushanian E.B., Arushanian L.G., Elbekian K.S. Place of pineal-adrenocortical relationships in corrective regulation of the behaviour. *Uspechi Fisiol. Nauk.* 1993; 24: 73-9. (in Russian)
18. Arushanian E.B., Beyer E.V. Immunotropic features of pineal melatonin. *Eksp. klin. Farmakol.* 2002; 63: 73-8. (in Russian)
19. Arushanian E.B., Beyer E.V. Pineal hormone of melatonin and function of cardio-vascular system. Report 1. Influence of the melatonin on arterial pressure in norm and pathology. *Med. Vestn. Sev. Kavkasa* 2011a; 1: 69-73. (in Russian)
20. Arushanian E.B., Beyer E.V. Pineal hormone of melatonin and function of cardio-vascular system. Report 2. Influence of melatonin on cardiac activity in norm and pathology. *Med. Vestn. Sev. Kavkasa*. 2011b; 2: 90-5. (in Russian)
21. Arushanian E.B., Karakov K.G., Elbekian K.S. Therapeutic possibilities of melatonin on stomatologic diseases. *Eksp. klin. Farmakol.* 2012; 75: 48-52. (in Russian)
22. Arushanian E.B., Mastjagina O.A. Significance of melatonin for cardio-vascular activity and its pharmacological regulation. *Eksp. klin. Farmakol.* 2008; 71: 65-71. (in Russian)
23. Arushanian E.B., Naumov S.S. Stroke and pineal gland. *Zhurn. Nevrol. i Psichiatr.* 2009; 109: 67-74. (in Russian)
24. Arushanian E.B., Naumov S.S., Ponomareva V.A. Protective influence of the melatonin on behavioural and morphological disturbances, induced by rat's cranial trauma in different day time. *Eksp. klin. Farmakol.* 2009; 72: 18-21. (in Russian)
25. Arushanian E.B., Ovanesov K.B. Pineal role in psychological depression. *Zhurn. Vyssh. Nervn. Dejat.* 1991; 14: 822-7. (in Russian)
26. Arushanian E.B., Ovanesov K.B., Ovanesova I.M. Comparative influence of melatonin and bilobil on light sensitivity and psychophysiological indices at persons with cranial trauma. *Eksp. klin. Farmakol.* 2007; 70: 20-3. (in Russian)
27. Djerieva I.S., Volkova N.I. Nitrooxidative stress and possibilities its correction by melatonin. *Melatonin: Application in clinic practice*. Moscow. Imapress; 2012: 125-34. (in Russian)
28. Kvetnoy I.M., Kvetnaya T.V., Rajchlin N.T. Extraneal melatonin: place and role in neuroendocrine homeostasis regulation. *Melatonin in norm and pathology*. Moscow. Medpractica. 2004: 34-47.
29. Malinovskaya N.K., Komarov F.I., Rapopr S.I. et al. *Melatonin and cardio-vascular system. Melatonin in norm and pathology*. Moscow. Medpractica. 2004: 85-101.
30. Malinovskaya N.K., Komarov F.I., Rapopr S.I. Melatonin in ulcer therapy. *Melatonin in norm and pathology*. Moscow. Medpractica. 2004: 146-67. (in Russian)
31. Ambriz-Tufuti M., Rocha-Gonzalez H., Cruz S.L. et al. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci.* 2009; 84: 489-98.
32. Ardura J., Andres J., Gaemendia J.R. Melatonin in epilepsy and febrile seizures. *J. Child. Neurol.* 2010; 25: 888-91.
33. Ayer R.E., Sugawara T., Zhang J.H. Effects of melatonin in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir.* 2008; 102: 329-30.
34. Banach M., Gurdziel E., Jedrych M. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol. Rep.* 2011; 63: 1-11.
35. Bayir A., Kiresi D.A., Kara H. et al. The effects of mannitol and melatonin on MRI findings in an animal model of traumatic brain edema. *Acta Neurol. Belg.* 2008; 108: 149-54.
36. Brzozowska P., Ptah-Belowska S., Pavlik M. et al. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60: 47-56.
37. Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 33-51.
38. Carrillo-Vico A., Reiter R.J., Lardone P.J. et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2006; 7: 423-31.
39. Choinacki C., Wisniewska-Jaroiniska M., Walecka-Kapica et al. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 62: 327-34.
40. Col C., Dinler K., Hasdemir O., et al. Exogenous melatonin treatment reduces hepatocyte damage in rats with experimental acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010; 17: 682-7.
41. Cutando A., Aneiros-Fernandez J, Aneiros-Cachaza J. Melatonin and cancer: current knowledge and its application to oral cavity tumors. *J. Oral. Pathol. Med.* 2011; 38: 164-75.
42. Dominguez-Rodriguez A. Melatonin in cardiovascular diseases. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2012; 21: 1593-6.
43. Esposito E., Patriniti I., Mazzon E. et al. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *J. Pineal Res.* 2010; 49: 321-31.

44. Hardeland R., Cardinali D.P., Srinivasan V. et al. Melatonin — a pleotropic, orchestrating regular molecule. *Progr. Neurobiol.* 2011; 93: 350-584.
45. Jaworek J., Szklarczyk J., Jaworek A.K. et al. Protective effect of melatonin on acute pancreatitis. *Int. J. Inflamm.* 2012; 76: 1736-75.
46. Kondoh T., Uneyama M., Nashino H. Melatonin reduces cerebral edema formation caused by transient forebrain ischemia in rats. *Life Sci.* 2002; 72: 583-90.
47. Kumasaka S., Shimozuma M., Kawamoto T. et al. Possible involvement of melatonin in tooth development: expression of melatonin 1a receptor in human and mouse tooth germs. *Histochem. Cell. Biol.* 2010; 133: 577-584.
48. Laliena A., San Miguel B., Crespo I. et al. Melatonin attenuates inflammation and promotes regeneration in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin. *J. Pineal Res.* 2012; 53: 270-8.
49. Lima E., Cabral F.R., Cavalheiro E.A. et al. Melatonin administration after pilocarpine-induced status epilepticus: a new way to prevent or attenuate postlesion epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2011; 20: 607-12.
50. Mulder H., Nagorny C.L., Lyssenko V. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia.* 2009; 52: 1240-9.
51. Oliveira L.G., Kuehn C.C., Santos C.D. et al. Enhanced protection by melatonin and meloxicam combination in experimental infection by *Trypanosoma cruzi*. *Parasite Immunol.* 2010; 32: 245-51.
52. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J. Pineal Res.* 2008; 44: 26-40.
53. Radogna F., Diederich M., Ghibelli L. Melatonin: a pleotropic molecule regulating inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 1844-52.
54. Reiter R.J. Melatonin: its sources, its message and the interpretation message. *Adv. Pineal Res.* 1989: 165-73.
55. Reiter R.J., Calvo J.R., Karbownik M. et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 917: 376-86.
56. Reiter R.J., Tan D.X., Jou M.J. et al. Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008; 29: 391-8.
57. Reiter R.J., Tan D.-X., Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke. *Exp. Biol. Med.* 2005; 230: 104-17.
58. Rimmele U., Spilmann M., Wolf O.T. et al. Melatonin improves memory acquisition under stress. *Psychopharmacology* 2009; 202: 663-72.
59. Sanzez-Barselo E.J., Mediavilla H., Tan D.-X. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 2070-96.
60. Sarrafzadeh A.S., Thomale U.W., Kroppenstedt S.N., Neuroprotective effect of melatonin on cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir.* 2000; 142: 1293-9.
61. Shimozuma M., Tokuyama R., Tatehara S. et al. Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in rat and human salivatory glands. *Histochem. Cell. Biol.* 2011; 13: 389-96.
62. Solmaz I., Gurkanlar D., Goksoy C. et al. Antiepileptic activity of melatonin in guinea pigs with pentylenetetrazol-induced seizures. *Neurol. Res.* 2009; 31: 989-95.
63. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Spence D.W. et al. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Res. Bull.* 2010; 81: 362-71.
64. Srinivasan V., Spence D.W., Pandi-Perumal S.R. et al. Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. *Int. J. Alzheimer Dis.* 2011; 21: 234-45.
65. Tousoulis D., Briasoulis A., Papageorgiou N. et al. Oxidative stress and endothelial function: therapeutic interventions. *Recent Pat. Cardiovascular Drug Discov.* 2011; 6: 103-14.
66. Tunon M.J., San Miguel B., Crespo J. et al. Melatonin attenuates apoptotic level damage in fulminant hepatic failure, induced by the rabbit hemorrhagic disease virus. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 38-45.
67. Uberos J., Augustin-Morales M.O., Molina-Carbello A. et al. Normalization of the sleep wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 192-6.
68. Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61: 383-410.

Поступила 05.11.14

Сведения об авторах:

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии СтГМУ