

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И МЕЛАТОНИН

Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, А. А. Милосердова¹

Как показывают экспериментальные данные, гормон мозговой железы эпифиза мелатонин оказывает модуляторное влияние на центральную дофаминергическую передачу и в некоторых ситуациях усиливает действие антипсихотических средств. С другой стороны, мелатонин способствует ограничению различных побочных эффектов нейролептиков. Предполагается целесообразность апробации их сочетанного применения с гормоном в клинической практике для терапии психотических расстройств.

Ключевые слова: эпифиз; мелатонин; нейролептики; комбинированное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Современная психофармакология располагает значительным числом нейролептиков разного химического строения. Несмотря на их многообразие, практически любые препараты этой группы обладают теми или иными недостатками, которые не устраивают как психиатров, так и их пациентов. По нашему мнению, есть два пути решения этой проблемы: продолжать создание всё новых и новых антипсихотических средств или оптимизировать фармакологическую активность уже хорошо апробированных в клинической практике веществ. В настоящем обзоре суммированы сведения, позволяющие привлечь внимание врачей и исследователей к перспективности второго пути разработки указанной проблемы. Дело в том, что за последние годы накопилось много фактов в пользу существования у основного гормона мозговой железы эпифиза мелатонина (МТ) необычайно широкого набора фармакологических свойств, включая влияние на центральную нервную систему. При этом зачастую он выступает в роли корректора специфических и побочных эффектов разного рода психотропных средств [5]. Данное обстоятельство и побудило оценить особенности взаимодействия эндогенного и экзогенного МТ с нейролептиками.

Деятельность эпифиза и психозы

Как известно, главной клинической мишенью для нейролептических средств служат психозы, в том числе аккомпанирующие шизофрении. Отсюда представляется интересным оценить их вероятную связь с деятельностью эпифиза.

О возможном отношении этой железы к регуляции психики и психопатологии было известно уже давно. Если оставить в стороне умозрительные представления древнеиндийских эзотериков о роли “третьего глаза” (т.е. современного эпифиза), насчитывающие не

одну тысячу лет, то впервые научный подход к данному вопросу попытался применить ещё Рене Декарт (Descartes, L’Homme, 1664). Но лишь в середине XX века появились первые указания на лечебные возможности экстрактов из ткани эпифиза животных для терапии больных шизофренией, а также признаки повышенной кальцификации железы при этом заболевании [33, 38, 49].

Эти сведения были значительно расширены и дополнены после открытия в 1958 г. МТ в качестве основного гормона железы, что положило в мировой науке начало своего рода “эпифизарному буму”. Анализ обширного современного фактического материала о возможной зависимости психопатологии от нарушений в деятельности эпифиза в принципе подтверждает существование такой связи. В пользу этого свидетельствует несколько групп преимущественно косвенных данных.

По данным ранних клинических исследований, у больных шизофренией порой обнаруживается снижение плазменного уровня МТ, изменение динамики его суточной выработки и усиление дегенеративных изменений в эпифизе, совпадающих с дебютом заболевания [23, 48]. Позднее на модели экспериментальных психозов и психозодобных расстройств у крыс была показана способность экзогенного МТ в широком диапазоне доз (0,5 – 50 мг/кг) ограничивать выраженность поведенческих нарушений с улучшением окислительного статуса мозга животных [45]. Правда, следует признать, что при изучении вялотекущей шизофрении, по имеющимся у нас сведениям, у людей не удалось получить надёжных результатов в отношении её специфических симптомов за счёт повторного использования эпифизарного гормона.

Есть два важных обстоятельства, которые, помимо всего прочего, позволяют предположить связь эпифизарной недостаточности и нарушения выработки МТ с генезом психотических расстройств. Во-первых, это способность МТ оказывать влияние на патохимические механизмы, лежащие в основе психозов и анти-

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, 3555017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

психотического действия нейролептиков. Во-вторых, сюда следует отнести ритморганизующие свойства основного гормона железы, дефицит которых может определять нарушения циркадианного периодизма, неизменно сопутствующих психопатологии.

По современным представлениям, грубые психические нарушения, в первую очередь сопутствующие шизофрении, определяются комплексом патохимических сдвигов в коре больших полушарий и подкорковых структурах, связанных с организацией сложных форм поведения. При этом на протяжении уже долгих лет признаётся, что ведущую роль в генезе психопатологии играет чрезмерное усиление функции центральных дофаминергических механизмов. С их помощью обеспечивается активность мезокортикальной, мезолимбической, гипоталамо-гипофизарной и нигростриарной систем, ответственных за различные слагаемые психопатологии. С другой стороны, ограничение их деятельности из-за блокады дофаминовых рецепторов, по современным представлениям, имеет определяющее значение для происхождения специфического антипсихотического эффекта нейролептических средств [2].

Между тем, в разных экспериментальных условиях у МТ показана способность вмешиваться в дофаминергические процессы. В этой связи представляется интересным привлечь внимание к одной из наших ранних работ, посвящённых изучению фармакологии МТ и так называемого стереотипного поведения. Последнее в форме немотивированных моторных реакций провоцируют различные вещества, усиливающие центральную дофаминергическую передачу (фенамин, ДОФА, бромкриптин). В том числе устойчивую стереотипию вызывает стимулятор постсинаптических дофаминовых рецепторов типа D_1 и D_2 — апоморфин. Как оказалось, МТ в широком диапазоне доз (1 – 10 мг/кг) при остром и хроническом введении у большинства крыс нарушал временную динамику апоморфиновой стереотипии. Это обстоятельство позволяло предполагать существование у гормонального препарата способности ограничивать функцию дофаминовых рецепторов, сближающей его с нейролептиками [7].

Однако в данной работе обнаружен и другой, на первый взгляд, парадоксальный факт, не совпадавший с указанным выводом. Оказалось, что у части животных, обладавших исходно слабо выраженной стереотипией, МТ, напротив, приводил к её усилению. Это позволило предположить модуляторный характер вмешательств МТ в функцию дофаминергических синапсов. Позднее оказалось, что такого рода адаптогенный эффект характерен для фармакологической активности МТ и в других ситуациях [4].

Результаты других исследований подтверждают возможность неоднозначного (угнетающего и стимулирующего) влияния МТ на центральную дофаминергическую передачу. В частности, он обеспечивал ней-

ропротекцию клеток полосатого тела, вторично активировал дофаминергические нейроны среднего мозга и, подобно нейролептикам, менял тирозингидроксилазную активность и накопление продуктов метаболизма дофамина в мозговом стволе у крыс [12, 26]. У них же МТ потенцировал вызываемую галоперидолом сверхчувствительность дофаминовых рецепторов [11, 25]. При введении через имплантированные хемотроды в медиобазальный гипоталамус овец МТ, ограничивая функцию существующих здесь дофаминергических синапсов, как и нейролептики, усиливал секрецию пролактина [56].

В тоже время у МТ в определённых условиях обнаруживаются дофаминомиметические свойства. В тесте подвешивания за хвост у мышей МТ (1 мг/кг) укорачивал периоды неподвижности, и это действие ограничивали дофаминоблокаторы и, напротив, потенцировали дофаминомиметики [15]. Введение МТ (40 мг/кг) увеличивало число спонтанно активных дофаминергических клеток в покрышке среднего мозга крыс. Кроме того, у линии грызунов с генетически обусловленной дегенерацией дофаминергических систем при хроническом использовании МТ наблюдалось затормаживание данного процесса с замедлением падения уровня дофамина и его метаболитов в ткани каудато-путаменального комплекса [19, 25, 26].

Тесные взаимосвязи между МТ и дофамином показаны не только в мозговых структурах, но и в сетчатке глаза позвоночных животных. Однако здесь они однозначно выступают в роли функциональных антагонистов. Ретинальные клеточные элементы располагают как D_1 и D_2 дофаминовыми рецепторами, так и МТ рецепторами разных типов. Через MT_1 рецепторы происходит угнетение дофаминергических амакриновых клеток сетчатой оболочки и повышение её светочувствительности. В то же время под влиянием дофамина и активации D_2 рецепторов светочувствительность падает со снижением остроты зрения [1, 28, 62].

Предполагать связь деятельности эпифиза с психопатологией позволяет также изучение временной, в частности, циркадианной (околосуточной) организации физиологических функций. Если расстройства психики совпадают с дезорганизацией циркадианной ритмики, то эпифиз посредством МТ способствует её формированию, а значит *apriori* должен ограничивать выраженность психических нарушений. Оба положения подтверждаются результатами ряда клинических и экспериментальных исследований.

Фактор времени порой оказывается тесно связан причинно-следственными отношениями с биполярной депрессией, манией и шизофренией. Самым типичным показателем дезорганизации циркадианного периодизма при этих состояниях служат весьма распространённые нарушения суточного цикла сон — бодрствование в виде ухудшения ночного сна, которые проявляются в инсомнии с перестройкой латентности и ЭЭГ характеристик его фаз [29, 37]. И наоборот, пер-

вичная поломка суточного ритма, происходящая, например, при широтном десинхронозе, может привести к провокации психогических явлений [30].

Как доказано в последние годы, важной, если не определяющей причиной циркадианной дизритмии при психопатологии могут являться нарушения в работе центрального водителя суточного ритма. В головном мозге высокоорганизованных животных и человека в такой роли выступают супрахиазматические ядра гипоталамуса. И при шизофрении, например, могут обнаруживаться дефекты в их деятельности, среди прочего, за счёт изменений в наборе и активности идентифицированных здесь и в периферических тканях часовых генов. Чёткое функционирование такого рода молекулярных часов признаётся необходимым условием для согласованной во времени работы центра и периферии, тогда как рассогласование ведёт, напротив, к дизритмии и психопатологии [31, 34, 57].

Эпифиз с помощью МТ обеспечивает формирование более чёткого суточного периодизма практически любых физиологических функций, в том числе связанных с работой головного мозга. Достигается это, прежде всего, за счёт тесного взаимодействия железы и супрахиазматических ядер гипоталамуса. Через заложенные в них специфические МТ рецепторы осуществляется сдерживание гиперактивности ядер и предупреждение связанной с нею дизритмии [5]. Указанное действие в сочетании с влиянием гормона на гипногенные центры мозгового ствола объясняет происхождение характерных для МТ снотворных свойств, давно и широко востребованных в практической медицине.

По данным современных клинических исследований, гипногенная активность МТ описанного происхождения может быть с успехом использована для терапии инсомнии и других нарушений циркадианной ритмики, сопутствующих хронической шизофрении, делириозным расстройствам у послеоперационных и пожилых пациентов, при детском аутизме. Как и при инсомнии без психической патологии, для нормализации сна оказывается достаточно ежевечернего применения 3 – 5 мг МТ [53, 60]. С другой стороны, падение плазменного содержания МТ у людей и/или нарушение динамики его нормальной суточной выработки (обычно с максимумом в ночные часы) могут predispose к развитию различных вариантов психических расстройств и их привычного аккомпанемента в форме дезорганизации сна. Высказывается также мнение, что к развитию шизофрении среди других причин в состоянии приводить и полиморфизм генов некоторых типов (1А) МТ рецепторов [16, 46].

Таким образом, на основании большого числа преимущественно косвенных данных можно предполагать существование определённой зависимости между деятельностью эпифиза и психопатологией. О том, в частности, свидетельствует наличие дофаминергического компонента в психотропной активности основного эпифизарного гормона МТ и его ритморганизующая

функция, облегчающая борьбу с проявлениями циркадианной дизритмии, которая сопровождает психические нарушения. В пользу определённой протекторной роли МТ говорят и некоторые и другие факты.

К их числу, например, могут быть отнесены результаты клинических исследований, направленных на определение зависимости между уровнем функциональной активности эпифиза и выраженностью расстройств психики. По данным [47], у пожилых людей с периодически возникающими острыми нарушениями психики в виде делирия выявляется отчётливая зависимость между плазменным содержанием МТ и моментами обострения и разрешения делирия. С этим совпадают сведения о повышении риска развития послеоперационного делирия у больных с низким исходным уровнем МТ крови [54, 63]. В то же время попытки ослабления делириозных явлений с помощью экзогенного МТ, вопреки ожиданиям, не всегда оказывались достаточно успешными. В частности, в одной из работ [22] его назначение (по 3 мг в течение 5 дней) группе пациентов с переломами костей и сопутствующим делирием не приводило к заметному улучшению их психического статуса. Впрочем, это положение оказывается справедливым лишь для малой выборки материала и использованной схемы лечения.

Зато более очевидные позитивные результаты удалось получить при клинических испытаниях рамелтеона, который является типичным мелатонинергическим препаратом — агонистом МТ рецепторов. В его фармакодинамике удачным образом сочетаются высоко селективная способность стимулировать мембранные МТ рецепторы 1-го и 2-го типа и одновременно блокировать серотониновые рецепторы подтипа 2С. В результате рамелтеон, по сравнению с плацебо, достоверно ограничивает развитие делирия и предупреждает вероятность его появления у пожилых людей. Он также хорошо себя зарекомендовал для борьбы с острыми психическими нарушениями у больных, перенесших инсульт и инфаркт миокарда. Важно, что препарат высоко толерантен и обладает надёжным снотворным эффектом [18, 27, 43, 59]. Всё это в сочетании с дофаминергическим и ритмостабилизирующим компонентами действия, на наш взгляд, заметно сближает рамелтеон с нейролептиками.

Взаимоотношения мелатонина со специфическим и побочным действием нейролептиков

Влияние нейролептиков на функцию эпифиза и активность МТ. Психотропные вещества данного класса связаны двусторонними отношениями с эпифизарной деятельностью. С одной стороны, они сами способны в неё вмешиваться, а с другой, МТ модифицирует специфические и побочные свойства веществ.

Уже результаты первых экспериментальных исследований, выполненных ещё в 80-е гг. минувшего века на крысах в опытах как *in vitro*, так и *in vivo*, казалось бы, однозначно указывали на способность нейролептических средств усиливать деятельность мозговой

железы и выступать в роли синергистов МТ. Так, классические нейролептики (аминазин, галоперидол) повышали в крови и моче животных уровень меченного МТ, увеличивали его синтез из триптофана в культуре изолированных клеток эпифиза и задерживали метаболические превращения гормона. Усиление выработки МТ объясняли подавлением тормозной функции дофаминовых рецепторов, к тому времени идентифицированных на мембранах пинеалоцитов [24, 42, 44].

Приведённые сведения о синергизме нейролептиков и МТ расходятся с выводом из одного клинического исследования, выполненного, правда, на ограниченном числе (10 человек) больных шизофренией. На фоне перманентной терапии нейролептиками у них длительное время (2,5 мес) оценивали паттерн суточной секреции МТ эпифизом, и при этом значимых сдвигов в динамике процесса авторы выявить не смогли [36].

Причину расхождения данных можно искать в видовых различиях животных и человека. Однако не исключена определённая двойственность в указанных отношениях, которая обнаруживается и в некоторых других, описываемых далее работах. Она может определяться самыми разными факторами. Так, например, в эпифизарной ткани быков описаны два типа дофаминовых рецепторов, которые по-разному влияют на синтез МТ. Активация рецепторов типа D_1 приводит к его усилению, а типа D_2 , напротив, к ограничению выработки гормона [51].

Сравнительная оценка фармакологических свойств нейролептиков и эффектов МТ. Согласно результатам исследования, ранее выполненного в нашей лаборатории, МТ обладает фармакологической активностью, сходной с действием нейролептиков, и может даже оптимизировать их эффекты. Как установлено в опытах на крысах, в низких дозах и МТ (1 мг/кг) и нейролептик галоперидол (0,1 мг/кг) при раздельном применении одинаково улучшали переобучение животных избегательному навыку в У-образном лабиринте. Знаменательно, что при сочетании с МТ (1 мг/кг) переобучение под действием нейролептика происходило ещё быстрее. В то же время поведенческий эффект галоперидола проявлялся гораздо слабее у животных с удалённым эпифизом [8, 9]. По другим данным [55], характер взаимодействия МТ и нейролептиков в значительной мере зависит от режима освещённости (времени суток). В темноте эпифизарный гормон (30 мг/кг) заметно потенцировал минимальный гипокинетический эффект флуфеназина (0,4 мг/кг) у крыс, хотя у экспонированных на свету животных наблюдалась обратная ситуация.

Биохимическое изучение мозговой ткани отчасти подтверждает существование сходных черт в фармакологии МТ и нейролептических средств. Согласно наблюдениям [61], как галоперидол (1,2 мг/кг), так и МТ (2,5 мг/кг) односторонне снижали активность тирозингидроксилазы в полосатом теле хомячков. В пользу

близости и даже синергизма в действии веществ могут свидетельствовать и результаты некоторых клинических исследований. Так, по данным аудиометрических определений у лиц с поражением слуховой функции, и нейролептик сульпирид, и МТ односторонне обеспечивали её улучшение, причём при сочетанном использовании веществ эффект был выражен гораздо сильнее [32]. За свидетельство определённого тождества в фармакологической активности нейролептических средств и МТ можно принять также их способность нормализовать ночной сон у больных, страдающих психическими расстройствами, в частности, шизофренией [21].

Резюмируя представленные факты, правомерно констатировать сходство по ряду критериев в активности МТ и нейролептических средств, благодаря чему, в некоторых случаях они могут выступать в роли синергистов. Приведённые факты позволяют предполагать, что эпифиз и его основной гормон в естественных условиях, помимо всего прочего, заинтересованы в предупреждении грубых нарушений психики.

В связи с этим хотелось бы обратить внимание на то, что ещё в 80-е гг. на основании комплекса работ, выполненных сотрудниками кафедры фармакологии Читинского мединститута, по изучению роли базальных ганглиев головного мозга в происхождении специфического действия нейролептиков нами была высказана оригинальная гипотеза о природе психозов [2]. Как следует из неё, в норме ряд мозговых структур объединяется в многокомпонентную систему, названную антипсихотической, которая в естественных условиях направлена на предупреждение психопатологии. Отсюда резонно предположить, что в такую систему защиты в определённых ситуациях может быть включён и эпифиз со своим МТ.

Однако если сегодня имеется комплекс не всегда прямых доказательств односторонности эффектов нейролептиков и МТ, то прямо противоположная, причём однозначная, ситуация складывается при оценке его взаимодействия с побочными свойствами антипсихотических веществ.

МТ и побочные эффекты нейролептиков. В практике клинической психиатрии наиболее часто встречаются 3 типа нежелательных реакций в ответ на терапию нейролептиками: повышение пластического мышечного тонуса в форме кататонии (каталепсия у животных), поздняя дискинезия и метаболические нарушения. И во всех случаях подобные осложнения преимущественно ограничиваются МТ.

Кататонию провоцируют в основном классические (каталептогенные) нейролептики порой уже вскоре после начала их клинического применения и в острых опытах на животных. Она рассматривается в качестве типичной экстрапирамидной патологии, которая по своей природе близка органическому паркинсонизму и базируется на сходном нейрохимическом механизме. В основе этих нарушений лежит ограничение функ-

ции разных дофаминергических систем мозга и, прежде всего, nigrostriatной системы из-за блокады постсинаптических дофаминовых рецепторов.

Согласно результатам нашего ранее выполненного исследования, однократное введение МТ (1 мг/кг) ограничивало выраженность каталепсии у крыс, обусловленной хроническим применением галоперидола, и расстраивало временную динамику нейролептического эффекта. Хирургическое удаление эпифиза, как и его функциональное выключение посредством бета-адреноблокатора пропранолола, напротив, усиливали повышенный мышечный тонус [6]. Аналогичным образом МТ ограничивал каталептогенную активность резерпина [50].

Эпифизарный гормон ослаблял у животных и другие аналоги экстрапирамидной патологии нейролептического происхождения, подобные орофациальной дискинезии. По наблюдениям [40], стереотипные жевательные движения и протрозии языка у крыс, возникавшие после хронического применения галоперидола (1,5 мг/кг), проявлялись гораздо слабее, если нейролептик сочетали с введением МТ в разных дозах (1 – 5 мг/кг). Как полагают авторы, причиной антагонизма могло служить повышение в мозговой ткани активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы), ранее пониженной нейролептиком.

Ещё одним фактором МТ защиты от неблагоприятного действия нейролептиков могло бы являться предупреждение с помощью гормона негативных структурных перестроек в нейронах. Так, если повторное добавление галоперидола к культуре клеток нейробластомы N1E-115 обуславливало повреждение их цитоскелета с усилением фосфорилирования и дезорганизацией микротрубочек, то дополнительное введение в среду МТ препятствовало подобным нарушениям [14].

Другим распространённым осложнением нейролептической терапии, особенно при использовании традиционных препаратов, является поздняя дискинезия. Она развивается почти у четверти пациентов длительно (более 3 мес) получавших вещества, и характеризуется комплексом насильственных движений. Хотя природа этой патологии окончательно не выявлена, принято связывать моторные расстройства с компенсаторным повышением выработки дофамина из-за активации пресинаптических дофаминовых рецепторов.

Для объяснения генеза поздней дискинезии всё чаще привлекается весьма перспективная гипотеза оксидантного стресса [20]. Согласно её постулатам нейротоксическое действие антипсихотических препаратов и накапливающихся метаболитов дофамина приводит к образованию большого количества свободных радикалов кислорода, нарушающих антиоксидантную защиту мозговой ткани с последующим повреждением нейронов и формированием дискинезии.

В настоящее время накоплены сведения, которые позволяют отнести эпифизарную недостаточность

среди других причин к числу факторов, благоприятствующих развитию данного осложнения нейролептической терапии. В частности, ещё в 1992 г. [48] обнаружено, что у больных шизофренией с поздней дискинезией на фоне терапии нейролептиками отчётливее выражены признаки кальцификации эпифиза по сравнению с пациентами без дискинетических нарушений. На этом основании высказано предположение, по которому развитие осложнения должна облегчать недостаточная выработка МТ железой. Последующие наблюдения подтвердили такую точку зрения.

По данным слепого плацебо-контролируемого исследования [52], длительное (6 недель) применение циркадина (препарат медленно высвобождающегося МТ, 10 мг ежедневно) у больных шизофренией с вызванной нейролептиками поздней дискинезией способствовало достоверному ограничению её симптомов. С этим фактом, правда не во всех случаях совпадали результаты и некоторых других наблюдений клиницистов, впрочем, отличающихся по схеме применения и дозировкам МТ [17, 41]. На возможность ослабления нейролептической дискинезии посредством МТ указывали и отдельные экспериментальные данные. В частности, регулярное применение МТ (5 мг/кг) ограничивало у крыс дискинетические явления, обусловленные резерпином и пожилым возрастом животных [10].

Терапевтические возможности МТ при нейролептической поздней дискинезии, очевидно, в первую очередь, определяются 2 основными факторами. К ним надо отнести показанные выше его антидофаминергические, а также антиоксидантные свойства. Последние у МТ выражены гораздо сильнее, чем у других естественных антиоксидантных соединений (аскорбиновая кислота, токоферол). Они обусловлены целым комплексом причин, включая прямую инактивацию свободных радикалов. Надо подчеркнуть, что борьба с проявлениями окислительного стресса, по всей вероятности, служит важной составной частью универсальной нейропротекторной активности эпифизарного гормона [3].

Ещё одним распространённым осложнением нейролептической терапии, особенно при использовании некоторых некаталептогенных препаратов (клозапин, оланзапин и др.), является ряд обменных и сердечно-сосудистых нарушений, объединяемых понятием “метаболический синдром”. На его формирование у больных, длительно получавших такого рода средства, указывают нарушения липидного обмена с гиперхолестеринемией, увеличение массы тела, нарушение секреторной активности поджелудочной железы, артериальная гипертензия. Между тем проведённый нами анализ значительного экспериментального материала привёл к выводу о целесообразности использования экзогенного МТ для борьбы с различными проявлениями метаболического синдрома [13]. Как показывают факты, данное положение правомерно целиком экс-

траполировать и на возможности гормонального ограничения последствий нейролептической терапии.

В самом деле, назначение МТ (3 мг в день, 9 недель) больным шизофренией, получавшим оланзапин, предупреждало развитие у них обычных для подобного лечения дислипидемии, ожирения и подъёма артериального давления, тогда как параллельный приём плацебо у лиц контрольной группы регулярно сопровождался этими осложнениями. В такой ситуации установлена и высокая эффективность рамелтеона [35, 39, 58]. Интересно, что у крыс под влиянием оланзапина обнаруживалось заметное снижение плазменной концентрации МТ. Такого рода дефицит МТ, по-видимому, можно рассматривать в качестве условия, предрасполагающего к последующим метаболическим нарушениям [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным экспериментальным и отчасти клиническим данным, у эпифизарного гормона МТ обнаруживаются свойства, сближающие его со специфической активностью нейролептических средств. Сходство проявляется в модуляторном воздействии на функцию центральных дофаминергических механизмов и в ограничении признаков циркадианной дизритмии. В то же время представлена серия доказательств способности МТ лимитировать побочное действие нейролептиков в форме кататонии, поздней дискинезии и метаболических расстройств. Проведённый анализ литературного материала и результатов собственных исследований, на наш взгляд, позволяют ставить вопрос о целесообразности включения МТ в комплексную терапию психозов нейролептиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Успехи физиол. наук*, **26**(3), 25 – 40 (1995).
2. Э. Б. Арушанян, *Психофармакология*, т. 1, *Средства для лечения психических заболеваний*, Ставрополь (2008).
3. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(5), 44 – 49 (2012).
4. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Проблемы эндокринолог.*, **37**(3), 65 – 68 (1991).
5. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Мелатонин: биология, фармакология, клиника*, Ставрополь (2015).
6. Э. Б. Арушанян, Н. Ю. Бинатова, А. П. Попова, А. В. Попов, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(4), 8 – 11 (1991).
7. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Фармакол. и токсикол.*, **51**(2), 38 – 42 (1988).
8. К. Б. Ованесов, *Ж. высш. нервн. деят.*, **39**(6), 1167 – 1169 (1989).
9. К. Б. Ованесов, *Фармакол. и токсикол.*, **53**(2), 15 – 17 (1990).
10. V. G. Abilio, J. A. Vera, L. S. Ferreira, et al., *Psychopharmacology*, **161**, 340 – 347 (2002).
11. V. G. Abilio, J. A. Vera, L. S. Ferreira, et al., *Life Sci.*, **72**, 3003 – 3015 (2003).
12. N. A. Alexiuk, J. Vriend, *J. Neural Transm.*, **114**, 549 – 554 (2007).
13. E. B. Arushanian, E. V. Shchetinin, *Med. News North Caucasus*, **10**, 196 – 206 (2015).
14. G. Benitez-King, L. Ortiz-Lopez, G. Jimenez-Rubio, *Eur. J. Pharmacol.*, **644**, 24 – 31 (2010).
15. R. W. Binfare, M. Mantovani, J. Budni, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **638**, 78 – 83 (2010).
16. D. P. Cardinali, A. M. Furio, L. Brusco, *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, **5**, 80 – 90 (2011).
17. F. Castro, E. Carrizo, D. Pietro de Rincon, et al., *Invest. Clin.*, **52**, 252 – 260 (2011).
18. D. Chakraborti, D. J. Tampi, R. R. Tampi, *Am. J. Alzheimers Dis. Other Deman.*, **30**, 119 – 129 (2015).
19. F. Chenu, S. Shim, M. El Mansani, *J. Psychopharmacol.*, **28**, 162 – 167 (2014).
20. C. H. Cho, H. J. Lee, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **46**, 207 – 213 (2013).
21. S. Cohrs, *CNS Drugs*, **22**, 939 – 962 (2008).
22. A. de Jonghe, B. C. van Munster, J. C. Goslings, et al., *Can. Med. Assoc. J.*, **186**, E547 – E556 (2014).
23. F. Fanget, B. Claustrat, J. Dalery, et al., *Encephale*, **15**, 505 – 510 (1989).
24. O. Gaffon, M. Geffard, J. M. van Ree, *Peptides*, **4**, 393 – 395 (1983).
25. A. Hamdi, *Life Sci.*, **63**, 2115 – 2120 (1998).
26. K. Hashimoto, S. Ueda, A. Ehara, et al., *Neurosci. Lett.*, **506**, 79 – 83 (2012).
27. K. Hatta, Y. Kishi, K. Wada, et al., *J. Am. Med. Assoc. Psychiatry*, **71**, 397 – 403 (2014).
28. H. Huang, Z. Wang, S. J. Weng, et al., *Prog. Retin. Eye Res.*, **32**, 64 – 87 (2015).
29. I. N. Karatsoreos, *Front. Behav. Neurosci.*, **8**, 192 (2014).
30. G. Katz, R. Durst, Y. C. Barel, *Br. J. Psychiatry*, **174**, 558 – 589 (1999).
31. E. W. Lamont, D. L. Coutu, D. N. Cermakian, *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, **47**, 27 – 35 (2010).
32. M. A. Lopez-Gonzalez, A. M. Santiago, F. Esteban-Ortega, *J. Otolaryngol.*, **36**, 213 – 239 (2007).
33. F. Lopez-Munoz, J. D. Molina, G. Rubio, *J. Clin. Neurosci.*, **18**, 1028 – 1037 (2011).
34. M. J. McCarthy, D. K. Welsh, *J. Biol. Rhythms*, **27**, 339 – 352 (2012).
35. A. Modabbernia, P. Heidari, R. Soleiman, et al., *J. Psychiatr. Res.*, **53**, 133 – 140 (2014).
36. P. Monteleone, M. Natale, A. La Rocca, *Neuropsychobiology*, **36**, 159 – 163 (1997).
37. J. M. Monti, A. S. Bahammam, S. R. Pandi-Perumal, et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **43**, 209 – 216 (2013).
38. E. A. Morguenstern, *Acta Psiquiatr. Psicol. Am. Lat.*, **35**, 71 – 19 (1989).
39. A. Mostafavi, M. Solhi, M. R. Mohammadi, et al., *Acta Med. Iran*, **52**, 734 – 739 (2014).
40. P. S. Naudu, A. S. Ingh, P. Kaur, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **74**, 641 – 648 (2003).
41. L. A. Nelson, J. M. McGuire, S. N. Hausafus, *Ann. Pharmacother.*, **37**, 1128 – 1131 (2003).
42. I. Nir, N. Hirschmann, *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 2139 – 2141 (1983).
43. T. Ohta, K. Murao, K. Miyake, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **22**, 1107 – 1110 (2013).
44. Y. Ozaki, R. J. Wurtman, H. J. Lynch, *Endocrinology*, **98**, 1418 – 1424 (1976).
45. H. Ozyurt, B. Ozyurt, M. Sarsilmaz, et al., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **18**, 2137 – 2144 (2014).
46. H. J. Park, J. K. Park, S. K. Kim, et al., *J. Mol. Neurosci.*, **45**, 304 – 308 (2011).

47. K. Piotrowicz, A. Klich-Raczka, A. Pak, et al., *Exp. Gerontol.*, **11**, 531 – 540 (2015).
48. R. Sandyk, *Int. J. Neurosci.*, **62**, 9 – 17 (1992).
49. R. Sandyk, S. R. Kay, *Int. J. Neurosci.*, **62**, 107 – 111 (1992).
50. R. Sandyk, S. Mukherjee, *Int. J. Neurosci.*, **48**, 297 – 301 (1989).
51. C. Santanavanich, M. Ebadi, P. Govitrapong, *J. Pineal Res.*, **38**, 170 – 175 (2005).
52. E. Shamir, Y. Barak, I. Shalman, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **58**, 1049 – 1052 (2001).
53. E. Shamir, M. Laudon, Y. Barak, et al., *J. Clin. Psychiatry*, **61**, 373 – 377 (2000).
54. H. Shigeta, A. Yasui, N. Nimura, et al., *Am. J. Surg.*, **1182**, 449 – 454 (2001).
55. I. C. Sumaya, D. M. Byers, L. N. Irwin, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **78**, 727 – 733 (2004).
56. D. J. Tortonese, G. A. Lincoln, *J. Endocrinol.*, **146**, 543 – 552 (1995).
57. S. M. Trbovic, *Med. Hypotheses*, **74**, 127 – 131 (2010).
58. L. Tse, R. M. Procyshyn, D. H. Fredrikson, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **29**, 125 – 137 (2014).
59. A. Tsuda, K. Nishimura, E. Naganawa, et al., *Int. J. Psychiatry Med.*, **47**, 97 – 194 (2014).
60. S. B. Turkel, A. Hanft, *Paediatr. Dugs*, **16**, 267 – 274 (2014).
61. J. Vriend, L. Dreger, *Life Sci.*, **78**, 1707 – 1712 (2006).
62. A. F. Wiechmann, D. M. Sherry, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, **300**, 211 – 242 (2013).
63. S. Yoshitaka, M. Egi, H. Morimatsu, et al., *J. Crit. Care*, **28**, 236 – 242 (2013).

Поступила 07.03.16

NEUROLEPTIC DRUGS AND MELATONIN

E. B. Arushanyan, E. V. Beyer, A. A. Miloserdova

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Experimental data show that of pineal-gland hormone melatonin produces modulatory influence on central dopaminergic transmission and, in some situations, increases the effect of antipsychotic drugs. On the other hand, melatonin restricts various side effects of neuroleptics. It is proposed to study the combined action of neuroleptic and hormonal drugs in clinical practice for more effective treatment of psychotic disorders.

Keywords: epiphysis; melatonin; neuroleptic drugs; complex therapy.