

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОГРАНИЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА УНИВЕРСАЛЬНЫХ ЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ МЕЛАТОНИНА

Э. Б. Арушанян¹

Естественное адаптогенное соединение мелатонин, продуцируемый мозговой железой эпифизом и паракринными клетками апудоцитами различных тканей, обнаруживает универсальные защитные свойства при многих заболеваниях головного мозга и периферических органов. Ведущую роль в их генезе на клеточном уровне играет активация окислительного стресса, который мелатонин способен ограничивать за счёт своих антиоксидантных свойств, что среди других причин, вероятно, определяет его терапевтические возможности.

Ключевые слова: мелатонин, окислительный стресс, антиоксидантное действие

За последние годы в медицинской науке резко возрос интерес к изучению лечебной роли мелатонина (МТ), принадлежащего к гормональным соединениям и вмешивающегося в различные патологические процессы. В настоящее время экспериментально обоснованы его уникальные и одновременно универсальные терапевтические свойства в практике борьбы со многими заболеваниями. В круг его терапевтических возможностей входят разного рода возрастная патология, органические поражения головного мозга (черепно-мозговая травма, инсульт, нейродегенеративные болезни типа Альцгеймера и Паркинсона), сердечно-сосудистые расстройства (артериальная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда), язвенные поражения ротовой полости, желудка и кишечника, сахарный диабет, злокачественные опухоли и др.

Согласно современным представлениям, в основе казалось бы столь разнообразных форм патологии на клеточном уровне лежат принципиально сходные патохимические процессы. Среди них ведущее значение придаётся формированию чрезмерного окислительного стресса (ОС). Между тем, как показывают факты, МТ обладает выраженным антиоксидантным действием, в значительной мере определяющим его универсальные защитные свойства при терапии перечисленных заболеваний. Некоторые доказательства в пользу этого положения суммированы ниже. Однако прежде необходимо вкратце определить главные слагаемые ОС в качестве основной мишени для действия МТ и происхождение его антиоксидантной активности.

Окислительный стресс и особенности антиоксидантного действия МТ

Окислительный, или оксидантный стресс — широко распространённый и хорошо изученный клеточный феномен. Сегодня его описанию и роли в различных физиологических и патофизиологических процессах посвящена огромная литература, в том числе монографического характера [см. 13, 31, 41 и др.].

Смысл ОС состоит в том, что в обменных реакциях, протекающих с участием кислорода, в организме образуются более активные и более агрессивные окислители, чем сам кислород. Известные в качестве активных форм они включают любые метаболиты кислорода радикальной и нерадикальной природы. К свободнорадикальным соединениям в первую очередь относят супероксид, гидроксильный, липоперекисный и другие свободные радикалы, синглетный кислород, окись азота (NO), а также перекись водорода, из числа нерадикальных соединений — перекиси липидов.

В здоровом организме ОС обеспечивает целый ряд жизненно важных клеточных функций. Среди них поддержание иммунитета в борьбе с инфекциями, регуляция синтеза некоторых метаболитов (простагландинов, лейкотриенов), окислительное разрушение ксенобиотиков, участие в обновлении клеточных мембран и контроле над пролиферативными процессами и апоптозом. Однако в патологических условиях создаются предпосылки для чрезмерного усиления ОС, что ведёт к трагическим последствиям для жизнедеятельности клеток. Одним из главных факторов их повреждения служит усиление реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Выраженное окисление липидов (преимущественно ненасыщенных жирных кислот) в составе клеточных мембран запускает целый каскад реакций. Образующиеся высокотоксичные гидроперекиси являются катализатором для следующего процесса, в результате чего число свободных радикалов возрастает лавинообразно. Накапливаясь в больших количествах, независимо от вызвавшей причины, они способствуют повреждению нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), митохондриальных мембран с разобщением процессов сопряжённого окислительного фосфорилирования и нарушением энергетического обмена. Дефицит энергии губительно отражается на клеточной пролиферации и дифференцировке, синтезе различных метаболитов. Ещё одним тяжёлым следствием токсического действия активных форм кислорода является повреждение различных белков, в том числе белков-ферментов и, как результат, нарушение многих видов внутриклеточного обмена веществ.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

Беспредельное увеличение числа свободных радикалов и гидроперекисей липидов неизбежно должно обернуться гибелью различных по функции клеточных элементов. Между тем в нормальных условиях это не происходит, поскольку в организме существует многокомпонентная система антиоксидантной защиты, которая поддерживает определенный баланс продукции и дезактивации свободных радикалов и других активированных метаболитов кислорода. Природные антиоксиданты, составляющие биохимическую систему защиты от ОС, включают ряд ферментов (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу и др.), низкомолекулярные неферментные соединения (витамины С, Е, А и др.), а также некоторые макромолекулярные вещества, к числу которых принадлежит и МТ.

МТ (N-ацетил-5-метокситриптамин) является индольным соединением эндокринной и паракринной природы. С момента его открытия в середине минувшего века в мире опубликовано значительное число исследований, направленных на изучение происхождения и биологической роли МТ, результаты которых в прошлом неоднократно обобщались [см. подробнее 2, 3, 20, 55 и др.].

Как свидетельствуют накопленные к настоящему времени сведения, у высокоорганизованных живых существ МТ, прежде всего, является ведущим гормоном мозговой железы эпифиза. Его образование из аминокислоты триптофана происходит в специфических эпифизарных клетках пинеалоцитах преимущественно в темное время суток при участии ключевых ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксинидол-О-метилтрансферазы. Секретируется гормон главным образом в ликвор, откуда поступает в кровяное русло, после чего током крови разносится по всему организму. Благодаря хорошей липофильности, МТ очень быстро (в течение нескольких минут) проникает в различные мозговые структуры и ткань практически любых периферических органов. В дальнейшем на клеточном уровне гормональные эффекты реализуются в основном посредством двух типов специфических мембранных рецепторов (MT1 и MT2), сопряженных с G-белком. В меньшей степени в этом заинтересованы ядерные рецепторы, а также внерецепторные механизмы.

С другой стороны, МТ имеет чисто местное происхождение. Его в значительных количествах вырабатывают энтерохромаффинные клетки (апудоциты), обладающие паракринной функцией и заложенные в слизистую оболочку практически всех отделов желудочно-кишечного тракта. Продуцируется он также иными клеточными элементами (сетчатки, крови и др.). Локальный (периферический) МТ, как и в эпифизе, проходит сходные этапы синтеза при участии тех же ферментов. В результате его общее количество в тканях и органах может в десятки раз превосходить уровень плазменного гормона эпифизарного генеза [14, 26, 45].

В деятельности различных клеточных элементов МТ вмешивается разными путями, выполняя важную миссию естественного адаптогена. При этом его универсальные защитные свойства определяются в первую очередь антиоксидантной активностью, представляющей собой сложный многофакторный феномен и описанной достаточно подробно [18, 42, 56, 57 и др.].

Существенное место в происхождении антиоксидантного эффекта занимает хорошо аргументированная спо-

собность МТ служить “ловушкой” для свободных радикалов. Прямая нейтрализация последних проявляется у него даже лучше, чем у такого известного антиоксиданта как токоферол. В силу только данного обстоятельства МТ успешно ограничивает ПОЛ и препятствует повреждению мембран митохондрий агрессивными формами кислорода и азота. Это действие осуществляется без участия специфических МТ рецепторов, коль скоро его могут оказывать и некоторые структурно близкие ему индольные соединения, а также метаболиты МТ типа метоксикинурамина (АМК и АФМК) с выраженными антирадикальными свойствами.

Одновременно МТ через активацию ферментов, подобных глутатионпероксидазе, усиливает образование естественного антиоксиданта глутатиона. Наблюдается также повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы с параллельным подавлением прооксидантных энзимов. В конечном итоге баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами оказывается существенно смещен в пользу первых.

Значительным фактором борьбы с ОС следует признать и антиоксидантные свойства МТ, направленные на нейтрализацию ряда токсических соединений, способных запускать свободнорадикальные процессы. В частности, в нервной ткани он, например, эффективно противодействует патологической гиперактивности глутаминовой и подобных ей кислот [15, 68]. Как установлено, её аккумуляция в синапсах и межклеточном пространстве ведёт к запуску глутамат-кальциевого каскада. Через возбуждение N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов глутамат обуславливает раскрытие каналов в нейрональных мембранах для ионов кальция и внутриклеточное накопление их в больших количествах, что неизбежно определяет свободнорадикальное повреждение клеточных структур. МТ отчётливо сдерживает глутаматную нейротоксичность. На модели изолированных кортикальных нейронов установлено, что их повреждение при избытке глутамата и активации NMDA-рецепторов заметно тормозится после добавления в инкубационную среду МТ. Это происходит в определённой мере за счёт его способности связывать кальмодулин и ограничивать функцию NMDA-рецепторов. Напротив, эпифизэктомия сопровождается увеличением плотности последних с одновременным усилением ПОЛ в различных мозговых образованиях.

Необходимо также принимать в расчёт, что МТ входит в естественную систему защиты клеток от агрессии NO, накопление которой неизменно усиливает глутаматную нейротоксичность. Снижение под влиянием МТ уровня NO, в том числе за счёт ингибирования NO-синтазы, ограничение аккумуляции супероксида и нитротирозина в мозговой ткани ведёт среди прочего к уменьшению масштабов апоптоза, в провокации которого самой NO принадлежит важное место [28, 64]. Подавляя заключительный этап фатального процесса и предупреждая фрагментацию ДНК, МТ заметно тормозит апоптотическую гибель клеток.

Помимо перечисленных факторов, в комплекс протекторных возможностей МТ необходимо включить повышение энергетического потенциала клеток за счёт увеличения процессов окислительного фосфорилирования в результате стабилизации мембран митохондрий. Нельзя также сбрасывать со счетов его иммуномодулирующие

свойства и способность ослаблять местные воспалительные процессы из-за ограничения продукции провоспалительных цитокинов.

Антиоксидантная активность МТ как первопричина его широких терапевтических возможностей

Опыт экспериментальных и клинических исследований последних лет свидетельствует о вероятности использования МТ при различных заболеваниях головного мозга и внутренних органов, опираясь в первую очередь на его антиоксидантные свойства.

Органическая церебральная патология. Она служит наиболее очевидной мишенью для реализации защитного действия МТ в силу того, что эпифиз расположен на территории мозга, а секретируемый железой гормон, прежде всего, обнаруживается в мозговой ткани. Судя по опыту последних лет, протекторные и лечебные возможности МТ могут быть востребованы при широком спектре заболеваний, связанных с органическим поражением центральных нейронов. К ним принадлежат возрастные нарушения мозгового кровообращения как острой (инсульт), так и хронической (атеросклероз сосудов) природы, нейродегенеративная патология (болезни Альцгеймера, Паркинсона, хорея Гентингтона), черепно-мозговая травма и её последствия, различные виды нейроинтоксикации (лекарственного или алкогольного происхождения), судорожные состояния.

Основные доказательства в пользу защитного действия МТ при *острой и хронической церебральной ишемии* в эксперименте и в клинических условиях ранее уже были суммированы [4, 9, 48, 58] и в обобщённом виде сводятся к следующему. Как установлено в опытах на животных, если глобальная ишемия при пережатии сонных артерий или геморрагический инсульт вызывают поведенческие и неврологические расстройства, коррелирующие с морфологическими сдвигами в мозговой ткани, то введение экзогенного МТ в ранние сроки после эксцесса значительно ослабляет подобные нарушения. Напротив, хирургическое удаление эпифиза или его функциональная инактивация способствуют их утяжелению. Анализ нейрохимических процессов в мозговой ткани животных, подвергнутых ишемии-реперфузии, указывает на резкую активацию ОС со всеми типичными для него проявлениями. Под влиянием МТ, как в экспериментах *in vivo*, так и *in vitro*, показано их отчётливое ограничение за счёт описанных выше антиоксидантных свойств вещества.

Результаты пока немногочисленных исследований на людях оправдывают вероятность клинического применения МТ при такого рода патологии. В частности, у пожилых больных, перенесших инсульт, повторные приёмы МТ положительно сказывались на динамике патологического процесса в виде улучшения памяти, зрительного и слухового восприятия, концентрации внимания. Замечательно, что лечебный эффект был выше у пациентов, исходно имевших низкий плазменный уровень эндогенного гормона. Есть также сведения, по которым тяжесть психической и неврологической симптоматики у больных с ишемическим инсультом определённым образом коррелирует со степенью нарушения ночной выработки МТ эпифизом.

В принципе аналогичные данные представлены при изучении вклада МТ в ослабление последствий *черепно-мозговой травмы* [10, 21, 44, 47 и др.]. При её моделировании разными методами в эксперименте возникают изменения в поведении и неврологическом статусе, сочетающиеся с патохимическими сдвигами в мозге, близкие тем нарушениям, какие описаны в аналогичной ситуации у людей. Среди патохимических нарушений в нервной ткани доминирует ОС со свойственным ему усилением процессов ПОЛ и падением активности антиоксидантных ферментов, ростом воспаления и активацией апоптоза. Регулярное введение МТ, как и в случае других цереброваскулярных расстройств, обеспечивало защитный эффект с ограничением выраженности поведенческих и неврологических расстройств и сопутствующими патоморфологическими сдвигами в форме уменьшения зоны очага контузии и локальной гиперемии, снижения выраженности отёка мозга и ускорения репаративных процессов. На клеточном уровне черепно-мозговой травме и протекторной активности МТ сопутствовал тот же защитный антиоксидантный механизм, что и при церебральной ишемии любого генеза.

Кроме того, следует подчеркнуть, что лечебное действие МТ распространяется не только на острые проявления черепно-мозговой травмы, но и симптоматику посттравматического синдрома, в картину которого входят инсомнии, негативные сдвиги в психической сфере и познавательной деятельности, а также судорожные состояния. Между тем среди прочего, на модели экспериментальных судорог и эпилепсии у МТ показана отчётливая противосудорожная активность, также базирующаяся на его антиоксидантном действии [23, 40].

Наряду с другими формами органического поражения головного мозга, МТ оказался эффективен и при нейродегенеративных, преимущественно возрастных заболеваниях типа *болезней Альцгеймера и Паркинсона*. Его защитная роль в случае той и другой патологии обсуждалась в прошлом достаточно подробно [5, 6, 65 и др.] и подтверждается несколькими группами фактов.

В генезе болезни Альцгеймера, по современным представлениям, ведущее значение имеет отложение в мозговой ткани и стенках церебральных сосудов цитотоксического белка — бета-амилоидного пептида, непосредственно ответственного за когнитивные нарушения у людей и животных. Этот белок и фибриллярные клубки из гиперфосфорилированного тау-белка служат источником нейроинтоксикации с развитием ОС, отчётливой митохондриальной дисфункцией и последующей необратимой дегенерацией нейронов. Длительное введение МТ животным, у которых моделировали заболевание искусственным усилением амилоидогенеза, как и его добавление в культуру клеток нейробластомы, за счёт подавления ОС восстанавливало проницаемость мембран митохондрий и, снижая патологическую нитрификацию внутриклеточных белков, сдерживало апоптоз нейронов. Взаимодействуя с системой так называемых стрессорных киназ, МТ ослаблял тау-фосфорилирование белков. Одновременно под его влиянием усиливаются репаративные процессы в мозговой ткани с повышением выработки нейротрофинов [53 и др.].

На экспериментальной модели болезни Альцгеймера с типичными для неё поведенческими нарушениями, в том числе амнестического характера, посредством МТ удавалось добиться их ослабления. Есть пока немногочислен-

ные указания на возможность его применения и у больных людей с целью относительно успешного ограничения дементных проявлений [27]. Впрочем, пока лучше обоснована целесообразность профилактического назначения МТ на ранних стадиях заболевания, кстати, как и любого другого вида ноотропной фармакотерапии.

В случае другой нейродегенеративной патологии — паркинсонизма показаны сходные закономерности. Патогенетическую основу заболевания, как известно, составляет нарушение nigrostriатной дофаминергической передачи, которое моделируют внутримозговыми инъекциями ряда нейротоксинов, подобных 6-оксидофамину. Это ведёт к локальной провокации ОС и гибели клеток чёрной субстанции с последующими нарушениями в двигательной и психической сферах [38]. МТ демонстрирует отчётливые антипаркинсонические свойства, основывающиеся на антиоксидантном эффекте [6, 19, 29].

В опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что местное или системное применение МТ ограничивает гибель нейронов чёрной субстанции и перерождение дофаминергических терминалей в полосатом теле, вызываемые специфическими нейротоксинами, с одновременным ослаблением неврологической симптоматики и когнитивных расстройств. Под действием МТ в полосатом теле и чёрной субстанции падает содержание свободных радикалов, ограничивается повреждение ДНК и митохондрий, происходят позитивные сдвиги в цитоскелете и энергетическом потенциале нейронов. Это совпадает с восстановлением прежде ослабленной активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы) и нормализацией уровня глутатиона в стриатуме и гиппокампе.

Исходя из подобных фактов, представляется вполне целесообразным стремление использовать антиоксидантные возможности МТ в качестве лечебного средства у больных, страдающих паркинсонизмом. Правда, испытания гормонального препарата в клинике по ряду объективных причин не принесли однозначных результатов [34]. На наш взгляд, как и в случае болезни Альцгеймера, отчасти это обусловлено включением в такие исследования лиц с заболеванием разной тяжести и применением неадекватно подобранных доз МТ.

Болезни сердечно-сосудистой системы. В экспериментальных и клинических условиях подробно изучена и хорошо аргументирована обобщённая в ряде обзорных публикаций возможность коррекции МТ нарушений в сердечной деятельности и системной гемодинамике [7, 8, 11, 59, 66]. Опуская детали, в целом можно констатировать, что он, существенно не влияя на работу здоровой сердечной мышцы и величину нормального артериального давления, в условиях моделированной патологии демонстрирует выраженные защитные свойства. В частности, это находит отражение в нормализации сократимости и ритмической деятельности изолированного миокарда, нарушенных при ишемии-реперфузии либо отравлении токсическими агентами. Под влиянием МТ показано также заметное ограничение зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда и улучшение коронарного кровообращения. У спонтанно гипертензивных животных при однократном или хроническом введении он, как и агонист МТ рецепторов рамелтеон, устойчиво понижали системное артериальное давление без

значимых изменений частоты сердечных сокращений. Напротив, удаление эпифиза в большинстве случаев потенцирует кардиоваскулярные расстройства.

Существенно, что находки такого рода сегодня подтверждены результатами клинических исследований. Так, у пациентов с ишемической болезнью сердца курсовое назначение МТ в виде монотерапии либо в комбинации с традиционными антиангинальными средствами достоверно уменьшало число ангинозных приступов и повышало эффективность проводимого лечения. Регулярное использование МТ позволяло снизить артериальное давление у трети лиц с гипертонической болезнью различных стадий. После его приёма отмечено снижение не только ночных, но и дневных показателей систолического и диастолического давления.

Как признаёт большинство исследователей, главной причиной ослабления МТ проявлений сердечно-сосудистой патологии служит его антиоксидантная активность. За счёт данного механизма он, например, ограничивает повреждение миокарда животных, вызванное изопроterenолом или интоксикацией кадмием и адриамицином [22, 51, 52], предупреждает разрастание соединительнотканых элементов в инфарктной зоне [35]. При этом в ткани миокарда отмечается восстановление прежде пониженной активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы), накопление глутатиона со снижением реакций ПОЛ.

Аналогичная закономерность показана и в случае ослабления посредством МТ артериальной гипертензии. Кардиоваскулярным факторам риска, подобным хроническому стрессу, гиперлипидемии, сахарному диабету, курению и т.п., ведущим к эндотелиальной дисфункции, неизменно аккомпанирует усиленное образование свободных радикалов в сосудистой стенке. Этому благоприятствует повышенная продукция окислительных ферментов типа оксидаз ксантина и глюкозы, активация цикло- и липоксигеназ. Последующее нарушение экспрессии синтазы NO оборачивается падением уровня эндотелиального релаксирующего фактора в том числе вследствие усиления распада NO за счёт реакции с супероксидом.

Как установлено в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, МТ и другие антиоксиданты способствуют расширению сосудов в результате накопление в эндотелии NO, предупреждают дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса, потенцируя антисклеротическое действие статинов. В защитном эффекте МТ это дополняется его противовоспалительной активностью [33, 61, 67]. У людей, страдающих метаболическим синдромом, ограничение эндотелиальной дисфункции при длительном использовании МТ, характеризующееся ослаблением ОС и ростом активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы), совпадает с улучшением показателей артериального давления и самочувствия больных [46].

Болезни пищеварительной системы. В последнее время пристальное внимание исследователей привлекают терапевтические возможности МТ при различных заболеваниях органов пищеварения, начиная с ротовой полости и заканчивая толстой кишкой. Действительно, не только экспериментально, но и в клинических условиях показано, что под его влиянием ограничиваются воспалительные и язвенные процессы во рту, желудке и кишеч-

нике, ослабевают признаки острого гепатита и панкреатита. В результате МТ оказался широко востребован для лечения больных в стоматологии (воспаление периодонта, язвенный стоматит) и гастроэнтерологии (язвы желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, острый панкреатит и т.п.). Доказана эффективность его препаратов как в виде монотерапии, так и в комплексе с традиционными лекарственными средствами [12, 25, 39, 62 и др.].

Позитивные результаты при лечении указанных заболеваний в определённой мере определяются эффектами гормонального МТ, поскольку ослабевают после удаления эпифиза, однако, в значительной степени зависят и от его продукции апудоцитами, широко представленными в различных отделах желудочно-кишечного тракта [26, 45]. На основании экспериментальных данных первопричину защитного действия МТ на функцию органов желудочно-кишечной системы большинство исследователей связывает, как и в случаях церебральной и кардиоваскулярной патологии, с его антиоксидантной активностью, поскольку развитие ОС рассматривают в качестве главного патогенетического фактора перечисленных заболеваний. В самом деле, повышение под влиянием МТ антиоксидантного статуса тканей с ограничением свободнорадикальных процессов и активацией антиоксидантных ферментов показано в слизистой оболочке ротовой полости, желудка и кишечника [32, 37, 54], в ткани печени и поджелудочной железы. И это обстоятельство совпадает с клиническим улучшением состояния пациентов [30, 36].

Онкологические заболевания. Одним из самых интригующих вопросов биологии эпифиза и фармакологии МТ следует, пожалуй, признать их возможную связь с возникновением и развитием злокачественных опухолей. Поставленная ещё в 70-е годы минувшего века эта проблема неоднократно служила предметом пристального изучения. Несмотря на некоторую разноречивость представленных фактов, большинство из них указывает на существование у МТ онкостатических свойств, коль скоро эпифизэктомия стимулирует, а введение МТ, напротив, тормозит бластные процессы. Такое действие гормона распространяется на значительную часть экспериментальных опухолей (рак молочных желёз, кишечника, печени, простаты и др.) и подтверждено в клинических условиях [24, 43 и др.].

В основе онкостатического действия МТ, безусловно, лежит несколько механизмов, среди которых торможение клеточной пролиферации с ингибированием ангиогенеза и индукцией апоптоза, но на первое место по значимости чаще всего ставят его антиоксидантную и иммуномодулирующую активность [16, 49, 60]. Подавление пролиферации злокачественных клеток МТ коррелирует со снижением внутриклеточного содержания свободных радикалов и ростом антиоксидантной защиты тканей (повышение активности соответствующих антиоксидантных ферментов, накопление глутатиона и т.п.). Удаление эпифиза ограничивает, тогда как добавление других антиоксидантов, подобных токоферолу, усиливает протекторный эффект МТ.

Помимо собственно онкостатической активности, антиоксидантное действие МТ ещё по одной причине может быть реализовано при лечении злокачественных заболеваний. Практически все средства современной химиотерапии опухолей, как и лучевое облучение, прово-

цируют много тяжёлых побочных реакций, происхождение большинства из которых связывают с активацией ОС. Между тем у МТ показаны универсальные антиоксидантные свойства, в значительной мере обусловленные антиоксидантным действием вещества, за счёт чего он способен успешно оптимизировать эффект целого ряда химиотерапевтических препаратов, одновременно нивелируя их недостатки [17, 50, 63].

Описанными выше патологическими состояниями отнюдь не исчерпывается круг терапевтических достоинств МТ, базирующихся на его противодействии ОС. На самом деле их спектр гораздо обширнее и, по литературным данным, включает также сахарный диабет, хронические заболевания крови, печени, почек, эндокринных органов, различные формы интоксикации и т.п.

Резюмируя факты, представленные в настоящей работе, следует констатировать, что индольное соединение МТ, имеющее чисто гормональное (эпифизарное) и паракринное происхождение, обладает универсальными лечебными возможностями. Безусловно, в отношении разнообразных заболеваний они зависят от комплекса причин, однако, ведущей на клеточном уровне в большинстве случаев признаётся антиоксидантная активность МТ с ограничением ОС, коль скоро последний зачастую играет определяющую роль в генезе многих видов патологии. В этой связи к описанным достоинствам МТ, по нашему мнению, сегодня должно быть привлечено более серьёзное внимание не только исследователей, но и врачей различных специальностей. Настало время, разумеется, только опираясь на надёжное клиническое обоснование, для широкого внедрения в лечебную практику препаратов этого уникального и по существу безопасного естественного адаптогена.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 237 – 254.
2. В. Н. Анисимов, *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике*, Система, СПб (2007).
3. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2006).
4. Э. Б. Арушанян, *Рус. мед. журн.*, **18**(6), 57 – 61 (2010).
5. Э. Б. Арушанян, *Журн. неврол. и психиатр.*, **110**(1), 100 – 106 (2010).
6. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(3), 35 – 39 (2010).
7. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Мед. вестн. Сев. Кавказа*, **2**, 90 – 95 (2011).
8. Э. Б. Арушанян, О. А. Мастягина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(3), 65 – 71 (2008).
9. Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, *Журн. неврол. и психиатр. прил. Инсульт*, **6**, 67 – 74 (2009).
10. Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, В. А. Пономарёва, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(5), 18 – 21 (2009).
11. Н. К. Малиновская, Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт и др., *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 85 – 101.
12. Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 102 – 113.
13. Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков, *Окислительный стресс, прооксиданты и антиоксиданты*, Слово, Москва (2006).

14. Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, М. А. Осадчук, *APUD система (общественнобиологические и онкологические аспекты)*, Обнинск (1993).
15. В. И. Скворцова, *Журн. неврол. и психиатр.*, **103**(9), 20 – 23 (2003).
16. Н. А. Филатова, К. М. Кирпичникова, Н. Д. Аксёнов и др., *Цитология*, **53**, 404 – 410 (2011).
17. P. Abraham V. K. Kolli, S. Rabi, *Cell. Biochem. Funct.*, **28**, 426 – 433 (2010).
18. M. Allegra, R. J. Reiter, D. X. Tan, et al., *J. Pineal Res.*, **34**, 1 – 10 (2003).
19. I. Antolin, J. C. Mayo, R. M. Sainz, et al., *Brain Res.*, **943**, 163 – 173 (2002).
20. J. Arendt, *Melatonin and the mammalian pineal gland*, Chapman and Hall London (1994).
21. O. Ates, S. Cayli, I. Gurses, et al., *Int. J. Dev. Neurosci.*, **24**, 357 – 363 (2006).
22. S. Aydemir, I. Ozdemir, A. Kart, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **14**, 435 – 441 (2010).
23. M. Banach, E. Gurdziel, M. Jedrych, *Pharmacol. Rep.*, **63**, 1 – 11 (2011).
24. C. Bartsch, H. Bartsch, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **467**, 247 – 264 (1999).
25. O. Belyaev, T. Herzog, J. Munding, et al., *J. Pineal Res.*, **50**, 71 – 77 (2011).
26. G. A. Bubenik, *J. Physiol. Pharmacol.*, **59**, 33 – 51 (2008).
27. D. P. Cardinali, L. I. Brusco, C. Liberczuk, *Neuroendocrinol. Lett.*, **23**, 20 – 23 (2002).
28. H. Y. Chen, T. Y. Chen, M. J. Lee, et al., *J. Pineal Res.*, **41**, 175 – 182 (2006).
29. L. J. Chen, Y. Q. Gao, X. J. Li, et al., *J. Pineal Res.*, **39**, 34 – 42 (2005).
30. C. Col, K. Dinler, O. Hasdemir, et al., *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, **4**, 78 – 82 (2010).
31. P. G. Cutler, J. F. Mons (eds), *Oxidative stress.*, Basel, Boston, Berlin, Birkhauser Verlag (1995).
32. K. M. Czesnikiewicz-Guzik, S. J. Konturek, B. Loster, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 5 – 19 (2007).
33. J. C. Dayoub, F. Ortiz, L. C. Lopez, et al., *J. Pineal Res.*, **51**, 324 – 330 (2011).
34. G. A. Dowling, J. Mastick, E. Colling, et al., *Sleep Med.*, **6**, 459 – 466 (2005).
35. J. Drobniak, D. Stotwinska, S. Olczak, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **62**, 29 – 36 (2011).
36. M. H. Emre, A. Polat, M. Esrefoglu, et al., *Acta Physiol. Hung.*, **95**, 349 – 363 (2008).
37. D. S. Fagundes, S. Gonzalo, M. P. Arruebo, et al., *Dig. Liver Dis.*, **42**, 40 – 44 (2010).
38. S. Fahn, G. Cohen, *Ann. Neurol.*, **32**, 804 – 812 (1992).
39. G. Gomez-Moreno, J. Guardia, M. J. Ferrera, et al., *Oral Dis.*, **16**, 242 – 247 (2010).
40. Y. K. Gupta, M. Gupta, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **50**, 7 – 16 (2006).
41. B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*, Oxford Univ. Press, Oxford (2000).
42. R. Hardeland, *Endocrine*, **27**, 119 – 130 (2005).
43. M. Karasek, *Therapeutic Potential of Melatonin*. Karger, Basel-New York, 99 – 106 (1997).
44. M. L. Kelso, N. N. Scheff, S. W. Scheff, *Neurosci. Lett.*, **488**, 60 – 64 (2011).
45. S. J. Konturek, P. C. Konturek, I. Brzozowska, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 381 – 403 (2007).
46. M. Kozirog, A. R. Poliwczak, P. Duchnowicz, et al., *J. Pineal Res.*, **50**, 261 – 266 (2011).
47. S. Lee, V. Jadhav, R. Ayer, et al., *Acta Neurochir.*, **102**, 367 – 371 (2008).
48. H. W. Lin, E. J. Lee, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **5**, 157 – 162 (2009).
49. M. D. Mediavilla, E. J. Sanchez-Barcelo, D. X. Tan, et al., *Curr. Med. Chem.*, **17**, 4462 – 4481 (2010).
50. S. S. Moselhy, M. A. Almismani, *Mol. Cell Biochem.*, **319**, 175 – 180 (2008).
51. B. Mukherjee, S. Banerjee, N. Joshi, et al., *Cardiol. Toxicol.*, **11**, 78 – 88 (2011).
52. B. Mukherjee, S. G. Roy, A. Bandyopadhyay, et al., *J. Pineal Res.*, **48**, 251 – 262 (2010).
53. G. Olivieri, U. Otten, F. Meyer, et al., *Neuroscience*, **120**, 659 – 665 (2003).
54. M. J. Pozo, P. J. Gomez-Pinila, C. Camello-Almaraz, et al., *Curr. Med. Chem.*, **34**, 4150 – 4165 (2010).
55. R. J. Reiter, *Endocrinol. Rev.*, **12**, 151 – 180 (1991).
56. R. J. Reiter, *Aging Clin. Exp. Biol.*, **7**, 340 – 351 (1995).
57. R. J. Reiter, D. X. Tan, M. J. Jou, et al. *Neuro Endocrinol. Lett.*, **29**, 391 – 398 (2008).
58. R. J. Reiter, D. X. Tan, J. Leon, et al., *Exp. Biol. Med.*, **230**, 104 – 117 (2005).
59. R. J. Reiter, D. X. Tan, S. D. Parades, *Ann. Med.*, **42**, 276 – 285 (2010).
60. R. J. Reiter, D. X. Tan, B. Poeggeler, et al., *Adv. Pineal Res.*, **7**, 211 – 228 (1994).
61. L. F. Rodella, G. Favero, C. Rossini, et al., *Life Sci.*, **87**, 558 – 564 (2010).
62. E. J. Sanchez-Barcelo, H. Mediavilla, D. X. Tan, *Curr. Med. Chem.*, **17**, 2070 – 2096 (2010).
63. D. Seely, P. Wu, H. Fritz, et al., *Integr. Cancer Ther.*, **98**, 108 – 116 (2011).
64. G. Simic, P. J. Lucassen, Z. Krznic, et al., *Exp. Neurol.*, **165**, 12 – 26 (2000).
65. V. Srinivasan, S. R. Pandi-Perumal, G. J. M. Maestroni, et al., *Neurotox. Res.*, **7**, 293 – 318, (2005).
66. S. Tengattini, R. J. Reiter, D. X. Tan, et al., *J. Pineal Res.*, **44**, 16 – 35 (2008).
67. D. Tousoulis, A. Briasoulis, N. Papageorgiou, et al., *Recent. Pat. Cardiovascular. Drug Discov.*, **6**, 103 – 114 (2011).
68. I. Vega-Naredo, B. Poeggeler, V. Sierra-Sanchez, et al., *J. Pineal Res.*, **39**, 266 – 275 (2005).

Поступила 02.12.11

LIMITATION OF OXIDATIVE STRESS AS THE MAIN FACTOR OF THE UNIVERSAL PROTECTIVE PROPERTIES OF MELATONIN

E. B. Arushanyan

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

Natural hormone melatonin, which is produced by pineal gland and apudocytes of peripheral tissues, has unique and universal protective features against various cerebral and somatic diseases. Melatonin effects may be based on many factors. On the cellular level, the main role in the therapeutic properties of melatonin is played by the antioxidant activity. Much evidence for this hypothesis is presented and reviewed.

Key words: Melatonin, oxidative stress, antioxidant effect