

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭПИФИЗАРНЫЙ ГОРМОН МЕЛАТОНИН В КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Э. Б. Арушанян¹

Гормон эпифиза мелатонин, будучи малотоксичным препаратом в сочетании с лекарственными средствами различных фармакологических групп способен усиливать их специфическую активность и ослаблять побочные свойства. Это позволяет рекомендовать его для комбинированной фармакотерапии многих заболеваний с целью оптимизации действия традиционных средств.

Ключевые слова: мелатонин, комплексная фармакотерапия, мозговая и соматическая патология

Основной гормон мозговой железы эпифиза мелатонин (МТ) в силу многообразия биологических свойств широко востребован в качестве самостоятельного лекарственного средства [см. 3, 71 и др.]. По этой причине сегодня он используется в практике борьбы с различной церебральной и соматической патологией, а потому из-за сочетания с традиционными препаратами, естественно, вовлечен в реализацию того или иного комплексного фармакотерапевтического эффекта. Между тем результаты подобного взаимодействия не всегда прогнозируемы и могут носить не только позитивный, но и негативный характер, что следует принимать в расчёт с целью проведения адекватной терапии. Вероятность влияния МТ на действие других веществ нельзя сбрасывать со счетов и в силу того обстоятельства, что в некоторых странах (например, в США, Канаде и др.) он реализуется вне аптечной сети в качестве пищевой добавки, в силу чего способен в сочетании с продуктами питания или лекарственными препаратами вызывать неконтролируемые последствия. Указанные моменты побудили обобщить многочисленные сведения, опубликованные за последнее время, о комплексных фармакологических эффектах эпифизарного гормона, оценив их достоинства и возможные риски.

Сочетание МТ с нейротропными средствами

Согласно литературным сведениям и результатам наших наблюдений [4], МТ обладает широким спектром психотропной активности, который включает антидепрессивный, анксиолитический, ноотропный эффекты. В этой связи теоретически представляется оправданным его сочетание с традиционными препаратами соответствующих фармакологических групп.

Данное положение в первую очередь относится к возможности комбинированной фармакотерапии психической депрессии. В самом деле, на модели принудительно-

го плавания мышей показано, что сочетание строго определённых доз МТ и антидепрессанта имипрамина обеспечивает аддитивный эффект, резко ослабляя проявления депрессивности у животных. И такой результат не связан с непосредственным взаимодействием веществ между собой [37]. У больных биполярной депрессией добавление МТ в схему терапии позволяет уменьшить дозу бупропиона, не снижая силу его действия, с отчётливым ограничением побочных реакций [61]. С другой стороны, надо учитывать, что антидепрессанты различных классов могут повышать уровень естественного МТ в плазме крови и таким путём создавать условия для синергичного взаимодействия с гормоном [26].

Несомненно, новым словом в борьбе с депрессивными расстройствами в XXI веке явилось создание мелатонинергического антидепрессанта вальдоксана (агомелатина), стимулирующего оба типа (1 и 2) МТ рецепторов [33]. Такой оригинальный путь фармакологического вмешательства явился альтернативой прежним представлениям о моноаминергической природе антидепрессивного эффекта. Тем самым вполне предсказуемо следует ожидать положительных результатов в случае одновременно вмешательства в функцию мелатонин- и моноаминергических механизмов мозга. Действительно, сочетанное использование вальдоксана и трициклических соединений позволяет добиться успеха при лечении тяжёлых и фармакорезистентных форм депрессии [57, 65]. Кроме того, вновь созданный антидепрессант, успешно нормализуя сон у депрессивных пациентов, избавляет от необходимости прибегать к одновременной помощи типичных гипнотиков и потому уменьшает риск присущих им побочных реакций [44].

Наряду с антидепрессивной активностью МТ обладает анксиолитическими и снотворными свойствами. И в этой ситуации отмечают его преимущественно агонистическое взаимодействие с препаратами соответствующих групп. В частности, отмечается усиление эффективности анксиолитиков производных бензодиазепа. Как установлено в опытах на крысах, сочетание МТ и вальдокса-

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

на с низкими, подпороговыми для поведенческих сдвигов дозами диазепама потенцирует его способность учащать наказуемые взятия воды в условиях конфликтной ситуации и увеличивать время пребывания животных в открытой ветви крестообразного лабиринта [54].

Включение мелатонинергических механизмов усиливает не только противотревожное, но и гипногенное действие бензодиазепиновых анксиолитиков, а также других, более современных снотворных, подобных золпидему, со стимулирующим влиянием на ГАМК-ергическую передачу. У больных, страдающих стойкой инсомнией, одновременное применение МТ позволяет уменьшить среднюю суточную дозу бензодиазепинов, ослабить присутствующее им нежелательное последствие, заметно улучшив качество ночного сна [64, 79]. Точно так же при назначении пожилым людям в вечернее время пролонгированного препарата МТ в сочетании с золпидемом ограничивались характерные для последнего утренние нарушения когнитивной деятельности, а при добавлении к клонитазолу эпифизарный гормон отчётливее нормализовал сон у дементных больных [63, 73].

Вместе с тем сочетание МТ с некоторыми психотропными средствами ведёт к существенному ограничению выраженности их побочных реакций. Таким способом удаётся, например, ликвидировать оксидантный стресс, провоцируемый в печени крыс длительным введением диазепама, и предупредить повышение массы тела у животных, вызываемое оланзепином [35, 66].

Тем самым современные данные в большинстве своём однозначно указывают на возможность оптимизации психофармакологического эффекта посредством МТ. При этом ещё в 90-е годы, изучая его взаимодействие с представителями различных групп психотропных средств, нам пришлось столкнуться с интересным явлением. В сочетании с острым введением сравнительно больших доз имипрамина, галоперидола или амфетамина МТ потенцировал их активность. Однако в случае хронического использования подобной комбинации наблюдался обратный феномен — ослабление лекарственного ответа. Удаление эпифиза, напротив, препятствовало развитию толерантности [2]. Не исключено, что обнаруженное протолерантное действие МТ могло служить отражением его антитоксической роли, выявляемой и в других ситуациях.

В последнее время особый интерес вызывают нейропротекторные свойства МТ, основанные на поливалентном вмешательстве в функцию центральных и периферических нейронов, прежде всего за счёт антиоксидантной активности гормона. Это даёт право ставить вопрос о целесообразности внедрения МТ в практику лечения органической церебральной патологии, в том числе связанной с нарушениями мозгового кровообращения и развитием нейродегенеративных заболеваний [5 – 7, 9, 75]. Отсюда резонным представляется оценить его эффективность в сочетании со специфическими препаратами, применяемыми для терапии неврологических расстройств разного генеза, оправданием чему служит ряд недавно полученных фактов.

Прямое внутримозговое введение трансгенным мышам гибридного препарата, состоящего из МТ и такрина, снижало в мозгу содержание типичного для болезни

Альцгеймера нейротоксического амилоидного пептида с ослаблением сопутствующих поведенческих расстройств [22]. На клетках нейробластомы SH-SY5Y крыс МТ потенцировал защитное действие галантамина с ослаблением нейротоксичности олигомицина-А. И такой синергизм устранялся антагонистом МТ рецепторов лузиндолом [70]. На фоне экстрапирамидной патологии в виде поздней дискинезии, обусловленной длительным применением нейролептиков у больных шизофренией, МТ оказывал антипаркинсоническое действие, препятствуя дальнейшему процессу нейродегенерации и нормализуя моторику [84].

Некоторые комплексные лекарственные вмешательства с участием МТ могут быть востребованы также при острых нарушениях мозгового кровообращения. На модели геморрагического инсульта у крыс показано, что сочетание МТ и дексаметазона обеспечивает более надёжные протекторные сдвиги в виде ограничения оксидантного стресса и апоптоза, экспрессии цитокинов с уменьшением неврологической симптоматики, чем изолированное использование отдельных элементов комплекса [53]. У новорожденных крысят с церебральной ишемической гипоксией серноокислая магnezия и МТ порознь, но особенно в комбинации, уменьшали объём инфарктной зоны в неокортексе и число TUNEL-позитивных клеток. Это позволяет рекомендовать такой подход для терапии и профилактики послеродовой энцефалопатии в педиатрии [29].

С другой стороны, потенцирующие свойства показаны у МТ не во всех ситуациях. В частности, вопреки ожиданиям, их не удалось обнаружить при попытке ослабить поведенческих и гистопатологические сдвиги у крыс с локальной черепно-мозговой травмой путём, казалось бы, вполне оправданного сочетания гормонального препарата и миноциклина с его противовоспалительным действием и ингибирующим влиянием на микроглию [48]. Впрочем, при этом остаётся открытым принципиально важный вопрос об адекватности использованной дозы и схемы применения МТ.

Центральные нейротропные свойства у МТ впервые были обнаружены на модели судорожных состояний. Они служат ещё одной областью неврологии, где могут быть востребованы аддитивные возможности гормона. Антikonвульсивная активность МТ показана при различных видах экспериментальных судорог и в клинической медицине, тогда как удаление эпифиза ведёт к снижению судорожного порога [32, 34]. При этом следует подчеркнуть, что собственный противосудорожный эффект МТ достигается в эксперименте лишь при введении его в очень высоких (50 – 160 мг/кг) дозах. Хотя в относительно низкой дозе (10 мг/кг) у грызунов он не устраняет коразоловые судороги, однако, увеличивает их латентный период и значительно снижает смертность животных [74].

Подобные сведения делают вполне оправданным стремление исследователей повысить эффективность традиционных антikonвульсантов сочетанием с МТ. Действительно, в опытах на мышках и крысах он потенцировал действие подпороговых для проявления специфического противосудорожного эффекта доз фенитоина, карбамазепина или вальпроата натрия, предупреждая разви-

тие аудиогенных судорог и типичного электросудорожно-го припадка [19, 24]. При этом речь должна идти, по-видимому, не о фармакокинетическом, а скорее о фармакодинамическом взаимодействии веществ. В пользу того могли свидетельствовать результаты исследований на мышцах с оценкой максимальных электрошоковых судорог и детях, страдавших эпилепсией. В обоих случаях установлено потенцирующее влияние МТ на эффект карбамазепина, в основном совпадавшее с изменением оксидантного статуса организма. Если противоэпилептический препарат при хроническом введении снижал активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы), то в сочетании с МТ такие нарушения отсутствовали [42, 43].

Наконец, преимущественно центральное происхождение имеет, очевидно, и анальгетическая активность МТ, коррелирующая с его способностью потенцировать действие различных типов обезболивающих средств. В опытах на разных моделях болевых реакций как неврологического, так и висцерального генеза, МТ преимущественно в высоких дозах (30 – 60 мг/кг) вызывал отчётливую анальгезию, связанную с изменением функции опиоид- и ГАМК-ергических механизмов головного мозга, а также с ограничением свободнорадикальных процессов и выработки провоспалительных цитокинов [20, 56, 76]. Очевидно, этим в первую очередь объясняется происхождение его аддитивных свойств при сочетании с болеутоляющими препаратами.

В самом деле, в экспериментальных условиях, например, при повреждении седалищного нерва у крыс МТ потенцирует противоболевой эффект одного из антагонистов NMDA-рецепторов декстрометорфана. Существенно, что потенциация наблюдается от таких доз компонентов смеси, при которых каждое вещество в отдельности не даёт анальгезии [80]. Если МТ и клонидин вводить мышам интратекально, то происходит более отчётливое подавление реакции на формалиновый тест, чем при их изолированном применении. Синергизм реализуется через МТ рецепторы 2-го типа, роль скоро его устраняет их специфический антагонист МТ лизиндол [83].

Аналогичное взаимодействие показано и на людях. Как установлено в плацебо-контролируемом исследовании, если женщинам перед оперативным удалением матки предварительно назначали МТ, то это позволяло использовать более низкие дозировки клонидина и на 30 % снижало потребность в морфине [28]. Фибромиалгический синдром с генерализованной мышечной болью удаётся более успешно ликвидировать при сочетании подпороговых для анальгезии доз МТ и флуоксетина [45]. Предварительное введение МТ перед операцией по удалению катаракты под местной анестезией ослабляло тревожность пациентов и даже снижало внутриглазное давление с одновременным повышением болевого порога, оптимизируя тем самым условия для вмешательства и уменьшая послеоперационное потребление диклофенака [46]. Следует отметить, что во всех описанных случаях аддитивный эффект достигался у человека при разовом использовании относительно невысоких (5 – 6 мг) доз МТ.

Таким образом, согласно результатам экспериментальных и клинических наблюдений в комбинации с МТ по-

тенцируется специфическая активность нейротропных препаратов разных фармакологических групп (психотропных, антиконвульсантов, анальгетиков). Сходное явление показано при комплексной фармакотерапии различных видов заболеваний внецеребральной локализации.

МТ в сочетании со средствами терапии соматических заболеваний

Исходя из универсальности биологической роли МТ (см. ниже), его терапевтические возможности, по-видимому, могут быть востребованы при разной патологии, но, пожалуй, особый интерес вызывает использование в практике лечения болезней сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и злокачественных опухолей.

Участие МТ в регуляции нормального сосудистого тонуса и работы сердца, а также способность гормона ослаблять проявления артериальной гипертензии и кардиальных нарушений представляются сегодня вполне очевидными положениями. Подтверждение тому можно найти в серии обзорных публикаций [8, 14, 68]. Отсюда уже а priori должна быть столь же очевидна заинтересованность МТ в фармакотерапии, в том числе комплексной, сердечно-сосудистых расстройств.

Действительно, при длительном сочетанном введении МТ и антиоксиданта пикногена спонтанно гипертензивным крысам достигается более устойчивое снижение артериального давления и ограничение эндотелиальной дисфункции [68]. Впрочем, как установлено на изолированной аорте, вызываемая гормоном вазодилатация не меняется в случае комплексного использования с атропином или пропранололом [82].

Обладея одновременно с антигипертензивной и кардиопротекторной активностью, МТ совместно с каптоприлом успешнее защищал сердечную мышцу от оксидантного стресса, ослаблял экспрессию ангиотензин-превращающего фермента в миокарде и патологическое ремоделирование левого желудочка. Гормональный препарат в сочетании с изопротеренолом оказался способен устранять его кардиотоксичность в виде ограничения сердечного выброса и диастолической дисфункции [60, 72].

Убедительные доказательства несомненных достоинств комбинированной фармакотерапии с использованием МТ представлены на весьма репрезентативном клиническом материале у больных артериальной гипертензией. В отличие от традиционной монотерапии антигипертензивными средствами введение гормонального препарата в схему лечения гипертонической болезни (3 – 6 мг перед сном), особенно у пожилых пациентов, существенно оптимизирует лечение. В этом случае раньше наступает стойкий гипотензивный эффект, значительно увеличивается степень снижения систолического и диастолического давления. Одновременно с нормализацией суточной динамики системного артериального давления у больных восстанавливается ночной сон, стабилизируется психоэмоциональный статус. Знаменательно, что такого рода положительные результаты не зависят от происхождения специфической активности антигипертензивного препарата. Они показаны при сочетании МТ с центрально действующими веществами (моксонидин),

ингибиторами АПФ (эналаприл), антагонистами ангиотензиновых рецепторов (козаар, теветен) и др. [11, 12, 13]. Правда, есть наблюдение, в котором обращается внимание на необходимость суточного мониторинга сосудистой реакции до и в ходе комбинированного лечения, поскольку у отдельных пациентов под влиянием МТ одновременно с ночным снижением артериального давления отмечен его подъём в дневные часы [67].

Наряду с оптимизацией антигипертензивной терапии, МТ обнаруживает лечебные возможности и у больных с коронарной недостаточностью. Комбинированная терапия стенокардии с его участием позволяет уменьшить частоту ангинозных приступов, снизить дозы нитратов и антагонистов кальциевых каналов [13].

Защитные свойства МТ распространяются и на деятельность желудочно-кишечного тракта. Посредством различных механизмов эпифизарный гормон, а также МТ, вырабатываемый на месте непосредственно энтерохромаффинными клетками, обеспечивают протекторную функцию и в нормальных условиях, но особенно чётко при патологии. Судя по экспериментальным и клиническим данным, МТ участвует в борьбе с поражениями практически всех частей пищеварительной системы (желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы) [15, 30, 55 и др.].

Как самостоятельное лечебное средство МТ востребован в первую очередь при лечении разных форм желудочной патологии, а потому, разумеется, к его помощи прибегают с целью её комбинированной фармакотерапии. В частности, в сочетании с омепразолом и противомикробными препаратами (амоксциллином, кларитромицином) он обеспечивает более успешную терапию язвенного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке. Благодаря собственному антихеликобактерному действию, дополняя специфическую активность таких веществ, МТ увеличивает масштабы элиминации микрофлоры, скорее восстанавливает число эпителиоцитов в слизистой, в более короткие сроки и у большего числа пациентов облегчает рубцевание язвы [16, 18]. Любопытно, что по экспериментальным наблюдениям противоязвенный эффект достигается не только при его приеме внутрь, но и интрацеребровентрикулярном введении [25].

Сочетание в механизме клеточного действия МТ антиоксидантных свойств и способности обеспечивать накопление простагландинов в периферических тканях объясняет его защиту от поражения слизистой нестероидными противовоспалительными средствами. Назначение МТ на фоне терапии, например, аспирином предупреждает у людей изъязвление слизистой оболочки желудка, вызываемое салицилатом. Противоязвенная защита показана и в эксперименте на крысах при одновременном использовании МТ с индометацином либо этиловым спиртом [31, 51, 58].

Изолированно или в комбинации с омепразолом МТ успешно используется для лечения гастроэзофагальной рефлюксной болезни, а также может быть внедрён в практику комплексной терапии язвенного колита и синдрома раздраженной толстой кишки [30, 47, 71]. Наконец, в опытах на животных сочетанием МТ с ацетилсалициловой кислотой удаётся ограничивать оксидантное по-

ражение печёночной ткани, которое провоцируют желчные кислоты, в комплексе с констриктом — надёжнее ограничить зону панкреонекроза при токсическом повреждении поджелудочной железы [36, 41].

Благодаря выраженному антиоксидантному действию и участию в реализации противоопухолевого иммунитета, МТ на различных моделях *in vitro* и *in vivo* демонстрирует давно известную онкостатическую активность [1, 3 и др.]. Отсюда следует вполне очевидная целесообразность его включения в комбинированную терапию онкологических заболеваний. В пользу этого говорят результаты серии работ, выполненных в недавнее время.

Большинство данных, полученных преимущественно в эксперименте, может быть сведено в две основные группы доказательств. Во-первых, сочетание с МТ позволяет усилить противоопухолевый эффект целого ряда современных противобластомных средств, а во-вторых, за счёт эпифизарного гормона ослабляются негативные последствия химиотерапии опухолей.

Не обладая собственной цитотоксичностью, МТ на клеточной модели промиелоцитарной лейкемии (клетки HL-60), будучи добавлен в культуральную среду, значительно потенцировал цитотоксический эффект пуромидина со снижением экспрессии антиапоптотических белков (типа Bcl-2) и повышением активности каспазы-3 [50]. Возрастанием в первую очередь апоптоза, по-видимому, объясняется усиливающее влияние МТ на противоопухолевое действие доксорубина в отношении клеток гепатомы человека (линии HepG2) и винкристина на саркоматозные элементы костной ткани [27, 39]. Точно так же МТ обнаруживает синергизм с антагонистами холецистокининовых рецепторов (девазепидом и проглумидом), *in vitro* ограничивая рост клеток рака толстого отдела кишечника человека (HT-29) [40].

В опытах *in vivo* МТ потенцировал способность метформина снижать риск развития и ограничивать рост аденокарциномы молочной железы у трансгенных мышей. Существенно, что при этом он обеспечивал дополнительную защиту от озлокачествления клеток здоровых тканей [21]. Как установлено в экспериментах на крысах, за счёт своих антиоксидантных свойств МТ увеличивал противоопухолевый потенциал ликопена с ограничением оксидантного стресса и карциногенеза, обусловленных системным применением диметилбензантрацена. Стимулируя апоптоз, в сочетании с циклофосфамидом МТ заметно уменьшал размеры перевиваемой карциносаркомы Уолкера [17, 59].

Столь обнадеживающие результаты, полученные в экспериментальных условиях, разумеется, должны быть подтверждены в клинике. К сожалению, пока таких работ в последние годы проводилось явно недостаточно. Впрочем, появилось исследование, выполненное на ограниченном контингенте больных хронической лимфоцитарной лейкемией, согласно которому при сочетании алкилирующих цитостатиков с МТ достигалась более продолжительная ремиссия [78].

По данным экспериментов, комбинация с МТ не только оптимизирует специфическую активность, но и ограничивает побочные реакции в ответ на противобластомные средства. Так, лечение цисплатином, как известно,

сопровождается поражениями стенок сосудов. В опытах на изолированной аорте крыс показано, что добавление МТ к этому препарату заметно ограничивает зону эндотелиальной деструкции. Подобным сочетанием удаётся также существенно уменьшить размеры язв на коже животного, вызываемых доксорубицином, и повысить ослабленный веществом антиоксидантный статус кожных покровов [23, 49].

Таким образом, как показано на примере лишь нескольких, притом фармакологически различных групп лекарственных средств (нейротропные, сердечно-сосудистые, гастроэнтеральные, противоопухолевые препараты), сегодня имеется достаточно фактических доказательств целесообразности их использования в сочетании с одновременным применением МТ. О каком бы виде комбинированной фармакотерапии ни шла речь во всех случаях приходится констатировать, на первый взгляд, парадоксальное однообразие эффектов: присоединение МТ к любому веществу, как правило, усиливает его специфическую активность и ослабляет побочные свойства. Объяснение такой парадоксальности надо скорее всего искать в природе тех механизмов, которые лежат в основе аддитивных возможностей МТ.

Происхождение аддитивных свойств МТ

В первую очередь полагаем целесообразным обратить внимание на то, что универсальный характер взаимодействия МТ с разными типами фармакологических препаратов во многом согласуется с современным пониманием биологической роли естественного гормона эпифиза, который обладает поистине уникальной способностью вмешиваться практически в любые физиологические процессы. При этом, никогда не определяя ни один из них, МТ в случае отклонения того или иного процесса от нормы неизменно обеспечивает его универсальную поправочную регуляцию адаптивного характера [3]. Данная особенность, по-видимому, в значительной мере объясняет происхождение синергизма МТ в комбинации с различными препаратами. И такое взаимодействие базируется как на фармакодинамических, так и на фармакокинетических механизмах.

С фармакодинамических позиций, на наш взгляд, необходимо различать сдвиги, происходящие на системном и клеточном уровнях. В первом случае ведущее значение должно иметь кардинальное свойство МТ — обеспечивать восстановление, синхронизацию биологических ритмов разной частоты. За счёт этого любая функция приобретает большую устойчивость к патогенным воздействиям, что в свою очередь должно неизбежно оптимизировать специфическую фармакологическую активность всякого генеза.

Другим важным слагаемым фармакодинамического взаимодействия системного характера надо, очевидно, признать комплексное влияние МТ на высшую нервную деятельность человека и животных. Уникальный профиль психофармакологической активности гормона складывается из одновременной нормализации системы сон-бодрствование, эмоциональной реактивности, аффективной и когнитивной сфер [4]. В конечном счёте это определяет своеобразную стабилизацию психической

деятельности. В сочетании с ритморганизующими свойствами МТ таким путём достигается оптимизация не только специфической активности психотропных средств, но и повышение общей резистентности организма, а у людей ещё и улучшение самочувствия. Не вызывает сомнений, что указанные моменты одинаково важны для успешной медикаментозной борьбы с любыми формами патологии.

На клеточном уровне фармакодинамическую природу аддитивного эффекта МТ также, вероятно, следует оценивать в двух аспектах. Синергизм может зависеть как от специфических (рецепторных), так и от неспецифических (вне рецепторных) свойств гормона. Специфическая активность реализуется через МТ рецепторы разных типов, имеющих преимущественно мембранную локализацию. Они идентифицированы практически во всех органах и тканях. Функциональный смысл их существования, по-видимому, определяется необходимостью модуляции физиологических процессов. Так, в головном мозге с их помощью МТ вмешивается в активность нейромедиаторных систем и функцию эмоциогенных структур, в сосудистой стенке регулирует образование вазоактивных факторов, в миокарде обеспечивает кардиопротекцию, в желудочно-кишечном тракте — коррекцию синтеза хлористоводородной кислоты, через иммуномодуляцию контролирует противоопухолевую защиту тканей и т.п.

С другой стороны, минуя специфические рецепторы, МТ вносит существенный вклад в антиоксидантный статус тканей. За счёт своей уникальной способности инактивировать внутриклеточные свободные радикалы и ограничивать процессы перекисного окисления липидов он осуществляет универсальную защиту любых живых клеток от повреждения оксидативным стрессом. Согласно современным представлениям, последний на клеточном уровне может определять происхождение разных видов патологии независимо от того, затрагивает ли она мозговую ткань, сердечную мышцу, печень или какой-либо иной орган.

С этим биологическим свойством МТ, очевидно, прежде всего связана его универсальная способность ослаблять побочные эффекты разнообразной фармакотерапии. Отсюда же он показан при всевозможных (не только лекарственных) видах интоксикации. В частности, его надёжное антиоксидантное действие продемонстрировано при отравлении разного рода промышленными ядами, солями тяжёлых металлов [10].

Важным слагаемым обсуждаемого синергизма, наряду с фармакодинамическим фактором, может служить фармакокинетический механизм. Сложные варианты медикаментозного взаимодействия в первую очередь складываются на уровне микросомальных энзимов гепатоцитов, а здесь главным объектом взаимодействия, скорее всего, являются ферменты семейства цитохрома P450. Как установлено на изолированных клетках печени человека и животных, и МТ, и многие лекарственные средства меняют активность цитохромов, подобных CYP1A2 и CYP2C9 [38, 52, 81]. Аддитивный эффект возникает, когда один элемент комбинации ингибирует энзиматические превращения другого. Причём, некоторые вещества (например, антидепрессант флувоксамин или ингибитор

протонового насоса омепразол) таким путём способны обеспечивать вторичное накопление в плазме крови самого МТ или мелатонинергических агентов типа рамелтеона [38, 62]. Кстати, вопрос о такого рода (обратном) воздействии фармакологических средств на функцию самого эпифиза представляет несомненный интерес, заслуживающий отдельного обсуждения.

С другой стороны, в некоторых условиях, связанных, в частности, с хронической лекарственной интоксикацией, МТ, очевидно, может выступать в роли индуктора активности микросомальных ферментов и, следовательно, протолерантного фактора. По крайней мере, согласно нашим уже цитированным экспериментальным наблюдениям [2], ослабление в сочетании с ним ответов на хроническое введение ряда психотропных препаратов совпадало с повышением содержания в печени крыс цитохрома P450 и активацией с-редуктазы. Не исключено, что в этом кроется ещё одна причина корригирующего влияния эпифизарного гормона на негативные последствия разных видов лекарственной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно многочисленным экспериментальным и клиническим данным преимущественно последних лет, сочетание препарата эпифизарного гормона МТ с лекарственными веществами из различных фармакологических групп позволяет, как правило, универсально усиливать их специфическую активность и ограничивать выраженность побочных реакций. Столь распространённый синергизм может быть обусловлен уникальными биологическими свойствами естественного МТ. Сегодня представляется очевидным, что это достоинство малотоксичного и относительно безопасного средства должно быть шире востребовано в практике комплексной фармакотерапии многих заболеваний. Однако, коль скоро многие из приведённых фактов получены в условиях опыта, они, безусловно, нуждаются в надёжном клиническом обосновании.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике*, СПб. (2007).
2. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(1), 59 – 65 (1995).
3. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2007).
4. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(6), 55 – 60 (2007).
5. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(3), 35 – 39 (2010).
6. Э. Б. Арушанян, *Рус. мед. журн.*, **18**(6), 57 – 62 (2010).
7. Э. Б. Арушанян, *Журн. неврол. и психиат.*, **110**(1), 100 – 106 (2010).
8. Э. Б. Арушанян, О. А. Мастягина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(3), 65 – 71 (2008).
9. Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, *Буков. мед. вестник*, **13**(4), 10 – 16 (2009).
10. Э. Б. Арушанян, К. С. Эльбекьян, *Биомед. химия*, **52**(6), 547 – 555 (2006).
11. Ю. Н. Замотаев, А. Х. Еникеев, Н. М. Коломоец, *Клин. мед.*, **87**(6), 46 – 49 (2009).
12. Р. М. Заславская, Э. А. Щербань, Г. В. Лилица, *Клин. мед.*, **88**(3), 26 – 30 (2010).
13. Р. М. Заславская, Э. А. Щербань, С. И. Логвиненко, *Клин. мед.*, **86**(9), 64 – 67 (2008).
14. Н. К. Малиновская, Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт и др., *Мелатонин в норме и патологии*, М., Медпрактика, 85 – 101 (2004).
15. Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт, *Мелатонин в норме и патологии*, М., Медпрактика, 102 – 113 (2004).
16. Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт, Н. К. Жернакова, *Клин. мед.*, **85**(3), 40 – 43 (2007).
17. Е. В. Овсянко, Е. Л. Лужникова, П. М. Ларионов и др., *Бюл. экспер. биол. и мед.*, **148**(4), 650 – 655 (2009).
18. Ф. М. Осадчук, Ф. И. Комаров, М. А. Осадчук и др., *Клин. мед.*, **88**(2), 50 – 53 (2010).
19. Т. А. Савина, О. А. Балашова, Т. Г. Щипакина, *Бюл. экспер. биол. и мед.*, **142**(5), 601 – 604 (2006).
20. M. Ambriz-Tufuti, H. Rocha-Gonzalez, S. L. Cruz, et al., *Life Sci.*, **84**, 489 – 498 (2009).
21. V. N. Anisimov, P. A. Egormin, T. S. Piskunova, et al., *Cell Cycle*, **9**, 188 – 197 (2010).
22. C. D. Antegluer, I. M. Fernandez-Bachiller, I. M. Rodriguez-Franco, *Neurotox. Res.*, **17**, 421 – 431 (2010).
23. K. E. Atalik, B. Keles, Y. Uyar, et al., *Indian J. Exp. Biol.*, **48**, 1188 – 1193 (2010).
24. K. K. Borowicz, R. Kaminski, Z. Kleinrok, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **9**, 185 – 190 (1999).
25. I. Brzozowska, A. Ptak-Belowska, M. Pawlik, et al., *J. Physiol. Pharmacol. Suppl.*, **7**, 47 – 56 (2009).
26. L. A. Carvalho, C. Gorenstein, R. Moreno, et al., *J. Psychopharmacol.*, **23**, 315 – 321 (2009).
27. S. Casado-Zapico, J. Rodriguez-Blanco, G. Garsia-Santos, et al., *J. Pineal Res.*, **48**, 72 – 80 (2010).
28. W. Caumo, R. Levandovski, M. P. Hidalgo, *J. Pain*, **10**, 100 – 108 (2009).
29. M. Cetinkaya, T. Alkan, F. Ozyener, et al., *Neonatology*, **99**, 302 – 310 (2010).
30. F. Y. Chang, C. L. Lu, *J. Chin. Med. Assoc.*, **72**, 294 – 300 (2009).
31. R. Colucci, M. Fornai, L. Antonioli, et al., *Deg. Liver Dis.*, **41**, 495 – 405 (2009).
32. E. De Lima, L. J. M. Soares, Y. del Carmen Sanabria, et al., *Brain Res.*, **1043**, 24 – 31 (2005).
33. S. L. Dubovsky, C. Warren, *Exper. Opin. Investig. Drug*, **18 Eur. J. Pharmacol.**, 1533 – 1540 (2009).
34. H. A. Elkhayat, S. M. Hassanein, H. Tomour, et al., *Pediatr. Nephrol.*, **42**, 249 – 254 (2010).
35. G. H. El-Sokkary, *Cell Prolif.*, **41**, 168 – 176 (2008).
36. M. H. Emre, A. Polat, M. Esrefoglu, et al., *Acta Physiol. Hung.*, **95**, 349 – 363 (2008).
37. Y. Ergun, F. O. Orhan, M. Karaaslan, *Eur. J. Pharmacol.*, **591**, 159 – 163 (2008).
38. G. Facciola, M. Hiberstrand, C. Von Bahr, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 881 – 888 (2001).
39. L. L. Fan, G. P. Sun, W. Wei, et al., *World J. Gastroenterol.*, **16**, 1473 – 1481 (2010).
40. C. Gonzalez-Puga, A. Garcia-Navarro, G. Escames, et al., *J. Pineal Res.*, **39**, 243 – 250 (2005).
41. K. Guben, H. Ozdemir, U. Berberoglu, et al., *Dig. Dis. Sci.*, **55**, 941 – 946 (2010).
42. M. Gupta, Y. K. Gupta, S. Agarwal, et al., *Epilepsia*, **45**, 1636 – 1639 (2004).
43. Y. K. Gupta, M. Gupta, G. Chaudhary, *Methods Find. Clin. Pharmacol.*, **26**, 99 – 102 (2004).
44. R. Hardeland, B. Poeggeler, V. Srinivasan, et al., *Arzneimittelforschung*, **58**, 1 – 10 (2008).

45. S. A. Husain, I. I. Al-Khalifa, N. A. Yasim *J. Pineal Res.*, **50**, 267 – 276 (2011).
46. S. A. Ismail, H. A. Mowafi, *Anesth. Analg.*, **108**, 1058 – 1061 (2009).
47. T. S. Kandil, A. A. Mousa, A. A. El-Gendy, *BMC Gastroenterol.*, **10**, 7 – 9 (2010).
48. M / L. Kelso, N. N. Scheff, S. W. Scheff, *Neurosci. Lett.*, **488**, 60 – 64 (2011).
49. V. Kesik, B. Kurt, T. Tunc, et al., *Ann. Plast. Surg.*, **65**, 250 – 253 (2010).
50. W. Koh, S. J. Jeong, J. Lee, et al., *J. Pineal Res.*, **45**, 125 – 130 (2011).
51. P. C. Konturek, K. Celinski, M. Slomka, et al., *J. Physiol. Pharmacol.* **59**, Suppl. 2, 67 – 75 (2008).
52. F. S. La Bella, L. J. Brandes, *Semin. Cancer Biol.*, **10**, 47 – 53 (2000).
53. Z. Q. Li, G / B. Liang, Y. X. Xue, *Brain Res.*, **1264**, 98 – 103 (2008).
54. F. Loiseau, C. Le Bihan, M. Hamon, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **16**, 417 – 428 (2006).
55. A. M. Mathes, *World J. Gastroenterol.*, **16**, 6087 – 6097 (2010).
56. A. Mickle, M. Sood, Z. Zhang, et al., *Pain*, **149**, 554 – 564 (2010).
57. M. J. Milan, *Neurotherapeutics*, **6**, 53 – 77 (2009).
58. L. Moezi, S. Naskipoor, V. Mohajer, et al., *Pathophysiology*, **17**, 65 – 70 (2010).
59. S. S. Moselhy, M. A. Almisimani, *Mol. Cell. Biochem.*, **319**, 175 – 180 (2008).
60. D. Mukherjee, S. G. Ray, A. Bandyopadhyay, et al., *J. Pineal Res.*, **48**, 251 – 262 (2010).
61. A. A. Nierenberg, *Psychopther. Psychom.*, **78**, 391 – 393 (2009).
62. R. S. Obach, F. T. Ryder, *Drug Metab. Dispos.*, **38**, 1381 – 1391 (2010).
63. S. Otmani, A. Demazieres, C. Staner, et al., *Hum. Psychopharmacol.*, **23**, 693 – 705 (2008).
64. E. Peles, T. Hetzroni, R. Bar-Homburger, et al., *Addiction*, **12**, 1947 – 1953 (2007).
65. N. S. Philip, L. L. Carpenter, A. R. Tyrka, *Exp. Opin. Pharmacother.*, **11**, 709 – 722 (2010).
66. M. A. Raskind, B. L. Burke, N. J. Crites, et al., *Neuropsychopharmacology*, **32**, 284 – 288 (2007).
67. T. Rechcinski, E. Trzos, K. Wiezbowska-Drabik, et al., *Hypertens. Res.*, **33**, 56 – 61 (2010).
68. R. J. Reiter, Tan D. X., S. D. Parades, *Ann. Med.*, **42**, 276 – 285 (2010).
69. R. Rezzani, E. Porteri, C. Deliuccis, et al., *Hypertension*, **55**, 1373 – 1380 (2010).
70. A. Romero, J. Egea, A. G. Garcia, *J. Pineal Res.*, **49**, 141 – 148 (2010).
71. E. J. Sanchez-Barcelo, H. Mediavilla, D. X. Tan, *Curr. Med. Chem.*, **17**, 2070 – 2096 (2010).
72. F. Simko, O. Pechanova, V. Pelouch, et al., *J. Hypertens.*, **28**, S13 – S18 (2010).
73. O. J. Simon-Padilla, C. De Linares, P. Golden, et al., *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, **44**, 233 – 234 (2008).
74. I. Solmaz, D. Gurkanlar, C. Goksoy, et al., *Neurol. Res.*, **31**, 489 – 495 (2009).
75. V. Srinivasan, S. R. Pandi-Perumal, G. J. Maestroni, et al., *Neurotox. Res.*, **7**, 293 – 318 (2005).
76. V. Srinivasan, S. R. Pandi-Perumal, D. W. Spence, et al., *Brain Res. Bull.*, **81**, 362 – 371 (2010).
77. S. Tengatti, R. J. Reiter, D. X. Tan, et al., *J. Pineal Res.*, **44**, 16 – 35 (2008).
78. M. Todisco, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **24**, 353 – 355 (2009).
79. F. H. Vissers, P. G. Knipschild, H. F. Crebolder, *Pharm. World. Sci.*, **29**, 641 – 646 (2007).
80. S. Wang, L. Zhang, G. Lim, et al., *Brain Res.*, **1288**, 42 – 49 (2009).
81. B. Wang, S. F. Zhou, *Curr. Med. Chem.*, **16**, 4066 – 40218 (2009).
82. L. B. Weekley, *J. Pineal Res.*, **19**, 133 – 138 (1995).
83. M. H. Yoon, H. C. Park, W. Kim, et al., *Life Sci.*, **83**, 845 – 850 (2008).
84. N. Zisapel, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **21**, 605 – 616 (2001).

Поступила 22.04.11

PINEAL HORMONE MELATONIN IN COMPLEX PHARMACOTHERAPY OF CEREBRAL AND SOMATIC DISORDERS

E. B. Arushanyan

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

Pineal hormone melatonin is a low-toxicity agent that can be used in complex therapy with different kinds of pharmacological agents (neurotropic, cardiovascular, gastrointestinal, oncostatic, etc.) so as to potentiate their specific activity and attenuate side effects. It is concluded that the use of melatonin as supplement may be recommended in order to optimize the pharmacotherapy of many diseases.

Key words: Melatonin, complex pharmacotherapy, cerebral and somatic pathology