

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕЛАТОНИН КАК ЛЕЧЕБНОЕ СРЕДСТВО: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА СЕГОДНЯ И ГРЯДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Э. Б. Арушанян¹

Мелатонин, продуцируемый мозговой железой эпифизом и клетками периферических тканей, обладает широким спектром фармакологической активности и по экспериментальным данным обеспечивает универсальную защиту центральной нервной системы и внутренних органов от повреждения. Эти свойства мелатонина могут быть успешно использованы при лечении многих заболеваний, однако, по ряду причин недостаточно обоснованы в клинической практике. В работе обсуждаются условия выявления терапевтических возможностей мелатонина, в том числе перспективы его комбинированного использования с традиционными средствами.

Ключевые слова: мелатонин; лечебные свойства; условия применения.

Лишь сравнительно недавно (в 50-е гг. минувшего века) было открыто ранее неизвестное науке гормональное вещество мелатонин (МТ), продуцируемое мозговой железой эпифизом. Это крошечное (у человека размером с горошину) образование, затерявшееся в недрах головного мозга по милости морфологов-эволюционистов (рудиментарный третий глаз!) было надолго вычеркнуто из числа привлекательных для исследователей объектов. Однако, как ни странно, очень скоро, всего лишь через 15 – 20 лет после его обнаружения в эпифизе МТ оказался в центре внимания учёных самых различных специальностей, в научном мире начался своего рода эпифизарный “бум”. Причиной возникновения последнего, несомненно, явились удивительные биологические и лечебные возможности имеющего индольную природу самого МТ, который идентифицирован позднее не только в мозговой железе, но и в клетках периферических тканей.

У МТ обнаружен чрезвычайно широкий диапазон фармакологической активности, что позволяет порой говорить о нём как о крупнейшем открытии в фармакологии XX века. Описанию терапевтических свойств МТ, а также вероятному клиническому использованию гормона неоднократно уделялось внимание и на страницах журнала “Экспериментальная и клиническая фармакология”. Между тем лечебные возможности МТ, несмотря на существование официальных препаратов и отсутствие серьёзных возражений против его применения, в силу ряда обстоятельств востребованы явно недостаточно. Потому, на наш взгляд, назрела необходимость, чтобы сегодня попытаться выяснить

причины такого, как полагаем, нелепого положения дел и шире распахнуть незаслуженно узкие двери для МТ в лечебную практику.

Уже на начальном этапе изучения эпифиза и его основного гормона было установлено два важных для фундаментальной науки положения. Железу признали в качестве одного из аппаратов управления биологическими ритмами, а за МТ укрепилась репутация естественного гипногенного агента, коль скоро он секретруется эпифизом лишь в тёмное время суток [1, 3]. Указанные положения в значительной мере наложили свой отпечаток на современную клиническую судьбу препаратов МТ.

В настоящее время для лечебных целей используется уже около десятка таких средств, среди которых вита-мелатонин, апики мелатонин, мелатонин плюс и некоторые другие, включая распространяемый в нашей стране мелаксен (Unipharm, США). Все они выпускаются в виде таблеток и содержат 2 или 3 мг вещества, порой в сочетании с пиридоксином. Создана и новая лекарственная форма медленно высвобождающегося МТ, обеспечивающая более продолжительный эффект. Кроме того, после обнаружения у МТ антидепрессивных свойств на его основе было получено несколько мелатонинергических веществ, подобных вальдоксану (агомелатину) или рамелтеону. Они предложены в первую очередь для лечения бессонницы и психической депрессии [33, 40].

Если ориентироваться на показания для применения самого МТ, изложенные, например, в аннотации к мелаксену, то их круг сейчас представляется на удивление узким. В него входят лишь борьба с инсомнией и нарушениями биоритмов, чаще обусловленными широтным десинхронозом. Между тем многочисленные результаты разноплановых преимущественно экс-

¹ Кафедра фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира 310.

периментальных исследований, выполненных уже в XXI веке, настоятельно побуждают к более широкому внедрению МТ в практику лечения самых различных заболеваний центральной нервной системы и периферических органов.

Диапазон лечебных свойств МТ. По данным опытов на животных и пока немногочисленных наблюдений в клинике, препараты МТ могут быть эффективны при самых разных видах патологии, о чём свидетельствует значительное число публикаций, в том числе обзорного характера, коротко цитируемых далее. Сюда относятся в первую очередь функциональные и органические поражения головного мозга. В частности, у МТ довольно рано была выявлена противотревожная, антистрессорная активность, близкая в эквивалентных дозах действию эталонных анксиолитиков бензодиазепинового ряда [2, 35].

Экспериментально и в рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность при депрессии самого МТ и созданных на его основе стимуляторов МТ рецепторов, в частности, антидепрессанта вальдоксана (агомелатина) [7, 47]. Кроме того, влияние МТ на психическую сферу дополняется его способностью улучшать когнитивные функции. В результате сочетание всех трёх психотропных эффектов (анксиолитического, антидепрессивного и ноотропного) обеспечивает состояние своеобразной психостабилизации, придавая действию МТ уникальный психофармакологический профиль [8].

Вместе с тем, в настоящее время представлены доказательства эффективности МТ при разнообразных формах органических поражений головного мозга. Так, экспериментально и отчасти клинически обосновано использование МТ при нейродегенеративных заболеваниях, подобных болезни Альцгеймера и паркинсонизму [4, 5, 42, 48]. Доказана целесообразность включения препаратов МТ также в практику лечения острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе инсульта, черепно-мозговой травмы [6, 22].

Защитное влияние МТ распространяется и на разные виды соматической патологии. В первую очередь это касается поражений желудочно-кишечного тракта, начиная с ротовой полости и заканчивая толстой кишкой. Сюда входят рефлюксная болезнь и язва желудка, хронический панкреатит и синдром раздражённой кишки и т.п. [10, 20, 26, 30, 32, 36]. Лечебные свойства МТ в эксперименте и клинике показаны и при многих расстройствах в деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензии или стенокардии [17, 21, 24, 27, 31, 49].

Если к этому перечню добавить ещё целый ряд экспериментально и клинически обоснованных свойств МТ, то станет понятным, в силу чего некоторые исследователи сегодня склонны рассматривать его в качестве универсального лечебного агента [14, 37, 45, 46]. Действительно, препаратам МТ дополнительно присущи иммуномодуляторное, онкостатическое, противо-

судорожное, обезболивающее действие, нормализующее влияние на систему крови, процессы воспаления, противомикробная, одонтогенная и другие виды фармакологической активности.

Чем определяются столь универсальные лечебные возможности МТ и почему же они до сих пор широко не используются в клинической практике?

Происхождение уникальных свойств МТ и обуславливающие их факторы в прошлом обсуждались неоднократно [3, 13, 15, 23, 34, 43]. Эпифизарный гормон, обладая высокой липофильностью и диффузной активностью, легко проникает практически во все органы, включая головной мозг, и распределяется внутри любых клеточных элементов. Здесь он обеспечивает свой универсальный защитный эффект рецепторным (с помощью мембранных и внутриядерных рецепторов разного типа) и внерецепторным путём.

В основе указанного действия МТ лежит целый комплекс клеточных и системных механизмов. Среди первых главную роль, несомненно, играет вызываемое им ограничение окислительного стресса, определяющего происхождение по существу всевозможных патологических процессов. Ведущим системным механизмом следует признать способность МТ стабилизировать ритмическую функцию органов, неизменно дезорганизирующуюся при любых заболеваниях. Как известно, дизритмия, неадекватная перестройка биоритмики тканей (в ответ на всякую патологию, либо предопределяя её развитие) служит их распространённым патогенетическим фактором.

И, несмотря на всё это, препараты МТ, как ни странно, остаются мало востребованными, практически отсутствуют мотивированные рекомендации для их применения в клинике при конкретных формах патологии. Объяснением служит, по нашему мнению, несколько объективных причин, которые определяют порой его мнимую неэффективность при лечении больных, а потому требуют специального обсуждения.

Значение дозы и схемы введения. Необходимо сразу подчеркнуть, что, будучи естественным метаболитом, МТ по праву может быть отнесён к разряду наименее опасных лекарственных средств. У взрослого человека для восполнения гормонального дефицита достаточно регулярного применения 1 – 2 мг вещества. Между тем известны случаи, когда пациенты ежедневно получали его по 600 – 800 мг на протяжении нескольких недель без каких-либо нежелательных явлений. Высокую устойчивость к нему демонстрируют и экспериментальные животные при введении даже до 1000 мг/кг массы тела (при эффективных 1 – 5 мг/кг). И всё-таки банальный вопрос о величине используемой дозы и схеме введения с целью получения лечебного эффекта для препаратов МТ имеет, отнюдь, не меньшее значение, чем для сильнодействующих средств.

Прежде всего, необходимо учитывать, что ответ на МТ может не подчиняться обычной линейной зависи-

мости доза – эффект. Реакция на него порой носит U-образный характер, когда при меньшей дозировке достигается иной результат, чем в случае более высокой, и лишь дальнейшее наращивание дозы приводит к ответу исходной направленности. Примером могут служить данные одного из наших ранних исследований, когда в дозах 0,01 и 1 мг/кг МТ вызывал сходное удлинение гексеналового наркоза у мышей, а в промежуточной дозе (0,1 мг/кг), напротив — его укорочение [19]. В другой экспериментальной работе на крысах, если в низких дозах МТ (5 и 15 мг/кг) оказывал предсказуемое ингибирующее влияние на окислительный стресс, то в высоких, напротив, обуславливал его парадоксальное усиление [38]. Ещё более необычные результаты, приведены Veni и соавт. [28], описавшими антиоксидантный эффект МТ у крыс в очень узком диапазоне доз: только от 5, но не 1 или 10 мг/кг вещества.

У людей также показаны заметные вариации эффективных доз МТ. Поскольку, как отмечалось выше, в обычной таблетированной форме различных препаратов МТ содержится 2 – 3 мг вещества, то для лечения инсомнии и борьбы с десинхронозом традиционно показано назначение 1 – 2 таблеток перед сном. Однако при анализе литературных источников, посвящённых клиническому применению МТ, бросается в глаза, что к аналогичному и не всегда оправданному подходу, к сожалению, зачастую прибегают и в практике лечения разного рода психоневрологических и соматических заболеваний. Результатом оказываются вполне предсказуемые нормализация ночного сна и улучшающая общее самочувствие психостабилизация, но при этом остаётся открытым вопрос о вероятности терапии с помощью МТ самого заболевания, специфичности возникающих сдвигов. А потому зачастую резонно ставят под сомнение его истинные лечебные возможности при разных видах патологии.

Между тем шаблонное применение МТ, на наш взгляд, вряд ли правомерно даже при лечении инсомнии. Дело в том, что имеются указания на вероятность достижения гипногенного эффекта от доз МТ на порядок ниже рекомендуемого стандарта, больше того, уверенное снотворное действие описывают и после разового приёма 0,1 мг вещества [25]. По нашим наблюдениям, и у молодых здоровых людей без нарушений в когнитивной сфере двухнедельное использование 1/4 стандартной таблетки мелаксена (0,75 мг) сопровождалось достоверным улучшением слуховой памяти [16].

Следовательно, применение минимально эффективных доз может быть одним из условий успешности терапии МТ. С другой стороны, адекватность дозирования определяется схемой лечения и особенностями патологического процесса. В эксперименте и в клинических условиях лучший результат достигается, естественно, в ответ не на однократное, а на хроническое введение МТ. При инсомнии рекомендуются, на-

пример, плохо обоснованные короткие 2 – 3 недельные курсы лечения. Однако известны работы, когда больные получали МТ по несколько месяцев и даже лет при отсутствии признаков толерантности и заметных побочных реакций, что, несомненно, придаёт его препаратам дополнительную привлекательность. Это обстоятельство иллюстрирует, в частности, успешное назначение пациентам с болезнью Альцгеймера по 6-9 мг МТ ежедневно на протяжении почти 3 лет [29].

Выбор адекватной дозы МТ, разумеется, во многом должен зависеть от типа патологического процесса. Вариации в чувствительности к МТ в зависимости от патологической модели убедительно демонстрирует уже экспериментальная практика, когда психотропный эффект у грызунов, например, достигается от 0,1 мг/кг, а нейропротекторный или антиоксидантный — от 3 – 5 мг/кг вещества. Аналогичным образом у людей определяющим условием для подбора необходимой дозировки препаратов МТ является тяжесть исходной патологии. Так, хороший клинический результат с улучшением гематологических показателей и ограничением кожных поражений давало ежедневное применение МТ в обычной дозе 2 – 2,5 мг у больных с герпетической инфекцией. В тоже время тромбоцитопению при злокачественных опухолях удавалось ослабить только после длительного, на протяжении нескольких месяцев лечения большими (20 – 30 мг в день) дозами МТ [39, 41].

Роль дополнительных переменных факторов. Помимо очевидной и вместе с тем неоднозначной роли дозы МТ для его лечебного действия на характере фармакологического ответа может существенно отразиться игнорирование некоторых переменных факторов.

Для оптимального применения препаратов гормона, имеющего чёткий суточный и сезонный ритм естественной секреции эпифизом, немаловажен, например, выбор адекватного момента приёма, коль скоро с такой же периодичностью меняются число и чувствительность специфических МТ рецепторов тканей [50]. В большинстве клинических исследований назначение МТ справедливо приурочено к поздним вечерним часам, однако необходимость варьирования дозировок в зависимости от сезона года практически никогда не принимается в расчёт.

Кроме того, на выраженности эффекта фармакологического МТ у отдельных субъектов должен заметно сказываться исходный гормональный фон, на котором используют вещество. Кривая плазменной концентрации МТ в крови обнаруживает значительные индивидуальные вариации, связанные не только с возрастом людей. Сегодня имеются доступные лабораторные методы исследования уровня МТ в слюне, либо его метаболита 6-оксиМТ в моче. Однако следует учитывать, что важен не просто учёт абсолютных значений показателя, но и оценка конфигурации кривой (амплитуда пика секреции, положение его акрофазы) суточной вы-

работки МТ у конкретного человека. Это подчёркивает необходимость предельно индивидуализированного подхода при лечении МТ с обязательным включением в терапевтическую тактику соответствующих лабораторных критериев.

Пренебрежение указанными моментами может служить источником неоправданно скептических оценок результативности терапии с помощью препаратов МТ. Однако, на наш взгляд, есть ещё один, едва ли не самый главный фактор для объяснения истоков расхождения между экспериментальными и клиническими данными при его применении, фактор, который никак нельзя упускать из вида в лечебной практике, чтобы ошибочно не констатировать его неэффективность.

Речь идёт о правильной трактовке биологической роли МТ. Дело в том, что она носит весьма своеобразный — адаптивный характер и определяется биологическими свойствами самого эпифиза как эндокринной железы. В организме человека и животных он выполняет функцию всего лишь модулятора самых разных физиологических процессов, ни один из них не определяя полностью. С помощью МТ эпифиз вносит только некоторую поправку в их динамику, если та выходит за пределы нормы. Это подтверждает изучение по существу любых эффектов МТ, идёт ли речь о его ритмоорганизующих, иммуномодулирующих, антиоксидантных и прочих терапевтически ценных свойствах.

Понимание данной ситуации даёт право рассматривать МТ в качестве универсального естественного адаптогена, способного преимущественно обеспечивать поправочную регуляцию нарушенной функции, но никак не полное устранение заболевания [18]. Отсюда следует, что нельзя однозначно рассчитывать на хороший лечебный эффект монотерапии препаратами одного МТ, особенно в случаях далеко зашедшей патологии. Иными словами, вряд ли правомерно придавать МТ статус панацеи, несмотря на очень широкий круг его возможностей по данным экспериментальных наблюдений.

Из приведённых сведений вытекает один практически важный вывод: для получения надёжных результатов при лечении любых заболеваний с помощью МТ целесообразно воспользоваться его модуляторным, адаптогенным действием. С этой точки зрения есть все основания для комплексного вмешательства в патологический процесс путём сочетания традиционной, специфической фармакотерапии с препаратами МТ.

Комбинированная фармакотерапия заболеваний с МТ как реальный путь использования его препаратов. Справедливость сделанного вывода целиком подтверждает проведённый нами ранее анализ результатов большого числа комплексных исследований, направленных на выявление клинических возможностей МТ [9]. На этом основании можно вкратце остановиться лишь на нескольких группах доказательств успешности комбинированного лечения с помощью МТ

как психоневрологических, так и соматических заболеваний.

В частности, его гипногенная активность удачно дополняет снотворные свойства бензодиазепиновых препаратов, позволяя снизить их дозировку, а в сочетании с золпидемом МТ ограничивает характерные для последнего утренние нарушения когнитивной деятельности. В сочетании с МТ или мелатонинергическими средствами (типа вальдоксана) повышается эффективность лечения резистентных форм психической депрессии специфическими антидепрессантами. На фоне экстрапирамидной патологии в виде поздней дискинезии, обусловленной длительным назначением нейролептиков, МТ демонстрирует антипаркинсонический эффект, препятствуя дальнейшему прогрессированию нейродегенерации и нормализуя моторику пациентов. В педиатрической практике дополнительное включение в схему терапии препаратов МТ ограничивает частоту эпилептических приступов и в ряде случаев способствует преодолению фармакорезистентности при лечении утратившими силу традиционными антиконвульсантами (фенобарбитал, клоназепам). Болевой синдром у больных, страдающих фибромиалгией или мигренью, успешнее ликвидируется сочетанием МТ с болеутоляющими средствами при минимизации побочных явлений последних. Усиливает он также действие местных анестетиков при оперативном вмешательстве.

Наряду с психоневрологической патологией, та же закономерность показана и в практике лечения заболеваний внутренних органов. Убедительные доказательства несомненных достоинств комбинированной фармакотерапии с использованием МТ представлены, в частности, на репрезентативном клиническом материале у больных гипертонической болезнью. В отличие от традиционного использования одних только антигипертензивных средств добавление гормонального препарата, особенно у пожилых пациентов существенно оптимизирует лечение. Точно также МТ обнаруживает дополнительные лечебные возможности у больных с коронарной недостаточностью. Комбинированная терапия стенокардии позволяет уменьшить частоту ангинозных приступов, снизить дозы нитратов и антагонистов кальция. Как вспомогательное лечебное средство МТ широко востребован при разных формах патологии желудочно-кишечного тракта, а потому к его помощи прибегают, когда нужно повысить результативность вмешательства. Так, в сочетании с омепразолом и антибактериальными препаратами он обеспечивает более успешное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. То же положение относится к синдрому раздражённой кишки, язвенному колиту, хроническому панкреатиту и др. За счёт его онкостатической активности МТ предлагается вводить и в практику борьбы с некоторыми онкологическими заболеваниями, например, путём сочетания с циклофосфамидом.

Приведённый перечень наблюдений нет необходимости продолжать, коль скоро очевиден основной вывод: комплексное лечение заболеваний, независимо от их вида и характера используемых специфических средств, оказывается гораздо успешнее при дополнительном введении в схему терапии МТ. Такой подход целесообразен ещё по одной причине, поскольку эпифизарный гормон обладает также крайне ценными антиоксидескими свойствами. В силу этого он способен ослаблять побочные реакции практически при любом виде фармакотерапии, вероятно, в первую очередь, за счёт своей антиоксидантной активности [44]. Наконец, комбинированная фармакотерапия — ещё и путь к снижению доз основных препаратов, а значит и частоты их побочных реакций.

Изложенные сведения хорошо согласуются с представлениями о биологической роли МТ в организме, подчёркивая его адаптогенный характер, и одновременно объясняют порой ограниченную эффективность монотерапии его препаратами в клинической практике.

Дальнейшие перспективы (вместо заключения). Естественное гормональное соединение мелатонин (МТ), продуцируемый клетками мозговой железы эпифиза и периферических тканей, судя по многочисленным экспериментальным данным, обладает чрезвычайно широким спектром фармакологической активности. Он демонстрирует явные защитные свойства при самых различных поражениях центральной нервной системы и внутренних органов. Несмотря на это, описание успешной реализации клинических возможностей МТ встречается гораздо реже, чем можно было бы ожидать. Представленный в настоящей работе анализ причин сложившейся, по своему парадоксальной ситуации, как полагаем, должен привлечь внимание практических врачей и способствовать в будущем поиску эффективных путей решения вполне актуальной проблемы использования МТ в медицинской практике в качестве лечебного средства.

Во-первых, надёжная монотерапия самых различных заболеваний с помощью препаратов МТ невозможна без строгого учёта целого ряда обстоятельств (выбор адекватной дозы вещества, времени использования, учёт исходного гормонального статуса организма и др.). Во-вторых, следует принимать в расчёт особый модуляторный, адаптогенный характер фармакологического эффекта гормонального соединения. Это обстоятельство делает перспективным сочетанное применение МТ и традиционных средств специфической терапии заболеваний. Убедительные подтверждения эффективности такого подхода в различных ситуациях были уже получены.

Если ставить вопрос о необходимости более активной экстраполяции экспериментальных доказательств лечебных возможностей МТ на клиническую медицину, то, разумеется, в первую очередь должна быть решена проблема безопасности вещества. Правда, как уже подчёркивалось, будучи естественным метаболи-

том, он лишён токсичности, к тому же отсутствуют описания каких-либо серьёзных побочных реакций даже после длительного применения его у людей. Кстати, в США, известных своими жёсткими требованиями к лекарственным средствам, МТ до сих пор имеет статус пищевой добавки и свободно распространяется через обычную торговую сеть.

И, тем не менее, признавая это, многие исследователи справедливо подчёркивают целесообразность дополнительного проведения многоцентровых рандомизированных и плацебо контролируемых испытаний препаратов МТ (либо комбинаций с другими веществами) прежде, чем широко рекомендовать их использование в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике*, Санкт-Петербург (2007).
2. Э. Б. Арушанян, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 198 – 222.
3. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь, (2006).
4. Э. Б. Арушанян, *Рус. мед. журн.*, **18**(6), 57 – 62 (2010).
5. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(3), 35 – 39 (2010).
6. Э. Б. Арушанян, *Журн. неврол. и психиат.*, **110**, 100 – 106 (2010).
7. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(3), 41 – 45 (2011).
8. Э. Б. Арушанян, *Журн. высш. нервн. деят.*, **61**, 645 – 659 (2011).
9. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(9), 39 – 45 (2011).
10. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(3), 35 – 40 (2012).
11. Э. Б. Арушанян, *Журн. неврол. и психиат.*, **112**, 73 – 78 (2012).
12. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(4), 42 – 48 (2012).
13. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(5), 44 – 49 (2012).
14. Э. Б. Арушанян, *Клин. мед.*, **91**(2), 4 – 8 (2013).
15. Э. Б. Арушанян, *Мед. Вестн. Сев. Кавказа*, **8**(1), 116 – 122 (2013).
16. Э. Б. Арушанян, О. А. Байда, С. С. Мастягин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **69**(1), 21 – 23 (2006).
17. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Мед. Вестн. Сев. Кавказа*, (22), 90 – 95 (2011).
18. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Успехи физиол. наук*, **43**(3), 83 – 100 (2012).
19. Э. Б. Арушанян, П. Ботвев Орхий, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(5), 7 – 10 (1991).
20. Э. Б. Арушанян, К. Г. Караков, К. С. Эльбекьян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(6), 48 – 52 (2012).
21. Э. Б. Арушанян, О. А. Мастягина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(3), 65 – 71 (2008).
22. Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов *Журн. неврол. и психиат.*, **109** (12), 67 – 74 (2009).
23. И. С. Джериева, Н. И. Волкова, *Мелатонин: перспективы применения в клинике*, Импакт, Москва (2012), сс. 125 – 134.
24. Р. М. Заславская, Э. А. Щербань, Г. В. Лилица, *Клин. мед.*, **88**(3), 26 – 30 (2010).

25. В. М. Ковальзон, А. М. Вейн, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 182 – 197.
26. А. М. Осадчук, Ф. И. Комаров, М. А. Осадчук и др., *Клин. мед.*, **88**(2), 50 – 53 (2010).
27. С. И. Рапопорт, А. В. Смирнова, Н. Н. Наумчева и др., *Клин. мед.*, **85**(8), 33 – 36 (2007).
28. S. M. Beni, R. Kohen, R. J. Reiter, et al., *FASEB J.*, **18**, 144 – 151 (2004).
29. L. I. Brusco, M. Marquez, D. P. Cardinali, *Neuroendocrinol. Lett.*, **21**, 39 – 42 (2000).
30. F. Y. Chang, C. L. Lu, *J. Chin. Med. Assoc.*, **72**, 294 – 300 (2009).
31. A. Domínguez-Rodríguez, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, **21**, 1593 – 1596 (2012).
32. G. Gomez-Moreno, J. Guardia, M. J. Ferrera, et al., *Oral. Dis.*, **16**, 242 – 247 (2010).
33. R. Hardeland, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **5**, 341 – 354 (2009).
34. R. Hardeland, D. P. Cardinali, V. Srinivasan, et al., *Progr. Neurobiol.*, **92**, 952 – 958 (2011).
35. B. Isik, O. Baygin, H. Bodur, *Paediatr. Anaesth.*, **18**, 635 – 641 (2008).
36. T. S. Kandel, A. A. Mousa, A. A. El-Gendy, *BMC Gastroenterol.*, **10**, 7 – 9 (2010).
37. M. Karasek, K. Winczyk, *J. Physiol. Pharm.*, **57**, 19 – 39 (2006).
38. S. Lee, V. Jadhov, R. Ayer, et al., *Acta Neurochir.*, **102**, 367 – 371 (2008).
39. P. Lissoni, R. Bucovec, A. Bonfanti, et al., *J. Pineal. Res.*, **30**, 123 – 126 (2001).
40. K. A. Lyseng-Williamson, *Drugs Aging*, **29**, 911 – 923 (2012).
41. O. S. Nunes, R. S. Pereira, *J. Pineal. Res.*, **44**, 373 – 378 (2008).
42. S. A. Pandi-Perumal, A. Bahamman, G. W. Brown, et al., *Neurotoxic. Res.*, **23**, 267 – 300 (2013).
43. R. J. Reiter, L. C. Manchester, D. X. Tan, *Curr. Neuropharmacol.*, **8**, 194 – 210 (2010).
44. R. J. Reiter, D. X. Tan, R. M. Sainz, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 1299 – 1321 (2002).
45. E. J. Sanchez-Barselo, M. D. Mediavilla, D. X. Tan, *Curr. Med. Chem.*, **17**, 2070 – 2095 (2010).
46. E. J. Sanchez-Barselo, M. D. Mediavilla, R. J. Reiter, *Int. J. Pediatr.*, **201**, 892 – 899 (2011).
47. M. A. Serfaty, D. Osborn, M. J. Buszewicz et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **25**, 132 – 142 (2010).
48. V. Srinivasan, S. R. Pandi-Perumal, G. J. Maestroni, et al., *Neurotox. Res.*, **7**, 293 – 318 (2005).
49. S. Tengattini, R. J. Reiter, D. X. Tan, et al., *J. Pineal Res.*, **44**, 16 – 35 (2008).
50. C. Venegas, J. A. Garcia, C. Doerrier, et al., *J. Pineal Res.*, **54**, 313 – 321 (2013).

Поступила 03.05.14

MELATONIN AS A DRUG: PRESENT STATUS AND PERSPECTIVES

E. B. Arushanian

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

Melatonin, a hormone secreted by the pineal gland and peripheral cells, has very wide spectrum of the pharmacological activity and, as shown by experimental data, may provide universal protection of central nervous system and internal organs from damage. These protective properties of melatonin can be successfully used in therapy of many diseases. However, for some reasons, the use of melatonin in clinical practice is not well founded. In this paper, conditions for establishing therapeutic possibilities of melatonin are discussed, including its complex use with traditional drugs.

Keywords: melatonin, therapeutic properties, conditions of administration