



Е.В. Ганцгорн, Д.П. Хлопонин, Ю.С. Макляков

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. МЕСТО НООТРОПОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии.*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: strelez_alena@mail.ru

Разработка методов защиты головного мозга от повреждающего действия ишемии является приоритетным направлением современной фармакологии. В работе представлен обзор современных лекарственных препаратов для коррекции последствий ишемии головного мозга. На основании раскрытия основных патофизиологических механизмов церебральной ишемии определены наиболее важные направления нейропротекции. Среди различных механизмов гибели нейронов важнейшее значение придается развитию оксидантного стресса, возникающего в результате дисбаланса про- и антиоксидантных систем организма и чрезмерного образования активных форм кислорода в условиях нарушенного кровоснабжения головного мозга. В связи с этим перспективным и обоснованным направлением нейропротекции может считаться применение церебропротекторов из групп ноотропов и антиоксидантов, предотвращающих свободнорадикальные процессы, снижающих потребность головного мозга в кислороде, увеличивающих его толерантность к ишемической гипоксии. Кроме того, получены свидетельства, иллюстрирующие положительный эффект эндогенного антиоксиданта, мелатонина, в сокращении ишемического повреждения головного мозга. Результаты этих исследований указывают на потенциальную важность использования мелатонина для расширения возможностей нейропротекции при церебральной ишемии.

Ключевые слова: церебральная ишемия, оксидантный стресс, нейропротекция, ноотропы, мелатонин.

E.V. Gantsgorn, D.P. Khloponin, Yu.S. Maklyakov

PATHOPHYSIOLOGICAL BASICS OF ACUTE BRAIN ISCHEMIA MODERN PHARMACOTHERAPY. NOOTROPICS AND ANTIOXIDANTS' ROLE IN NEUROPROTECTION

Rostov State Medical University,

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology.

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: strelez_alena@mail.ru

The methodology of brain protection from acute ischemic damage is a primary aim of modern pharmacology. The paper represents a review of modern drugs diminishing brain ischemia subsequences. The most important directions of neuroprotection are determined by cerebral ischemia fundamental pathophysiological mechanisms. An oxidative stress is considered to be one of the keystones among various neural cells death mechanisms, which is caused by an imbalance between pro- and antioxidant organism's systems, and reactive oxygen species hyperproduction in the insufficient cerebral bloodflow conditions. Therefore the administration of cerebroprotective drugs of nootropic and antioxidant nature preventing free radical processes, decreasing an oxygen brain consumption and increasing brain tolerability to acute hypoxia and ischemia is regarded to be promising and feasible direction of neuroprotection. This paper also summarizes obtained evidences of beneficial effects of endogenously produced antioxidant melatonin in reducing brain ischemic damage. The investigation results indicate the potential importance of melatonin usage for the neuroprotective therapy improvement in cerebral ischemia.

Keywords: cerebral ischemia, oxidative stress, neuroprotection, nootropics, melatonin.



Четкое понимание механизмов повреждающего действия острой ишемии головного мозга (ИГМ) развивалось постепенно на протяжении последних десятилетий. Принято считать, что степень повреждающего действия ишемии определяется прежде всего глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока [1, 2]. При этом важная роль принадлежит медиаторному дисбалансу и генетическим факторам, определяющим степень переносимости кислородного голодания, темп и выраженность развития ишемических изменений [3–5]. Таким образом, возникновение инсульта всегда является результатом целого комплекса патофизиологических воздействий, ведущего к острой ИГМ в результате нарушения морфофункциональных свойств сосудов головного мозга (ГМ), дисрегуляции системной гемодинамики и гемостаза.

Независимо от причины в ходе ИГМ всегда развивается каскад патобиохимических изменений или «ишемический каскад», основными звеньями которого являются [6, 7]:

1. Снижение мозгового кровотока (энергетический дефицит).
2. Избыток глутамата, глутаматная «эксайтотоксичность».
3. Внутриклеточное накопление Ca^{2+} .
4. Активация внутриклеточных ферментов.
5. Повышение генерации активных форм кислорода (АФК), активация свободно-радикальных процессов (СРП) («оксидантный стресс»).
6. Экспрессия генов раннего реагирования.
7. «Отдалённые» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и др.).
8. Некроз, апоптоз и прочие формы гибели нейронов.

Инициаторным механизмом в запуске «ишемического каскада» является снижение мозгового кровотока с развитием дефицита O_2 , а, следовательно, и энергии. В аэробных условиях (т.е. при достаточном уровне O_2 , обеспечиваемом адекватным кровоснабжением) продукты гликолиза, окисления жирных кислот и аминокислоты окисляются с участием O_2 в дыхательной цепи митохондрий в цикле Кребса, а энергия аккумулируется в форме аденозинтрифосфата (АТФ), причем окисление 1 молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ [2, 6, 7]. При ишемии энергопродукция осуществляется путем анаэробного гликолиза, реакции которого завершаются образованием только 2 молекул АТФ и накоплением лактата. Клетка в этих условиях расходует гликоген, однако такая стабилизация обычно бывает недолгой и сопровождается достаточно быстрым истощением запасов последнего [6, 8]. Увеличение конечного продукта анаэробного гликолиза – лактата провоцирует внутриклеточный ацидоз. На ранних этапах ишемии его можно рассматривать в качестве защитной реакции, так как снижение водородного показателя (рН) оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны. Но прогрессирование ацидоза вызывает денатурацию некоторых белков и формирование в цитоплазме характерных включений, что проявляется в форме помутнения цитоплазмы («мутное набухание», «зернистая дистрофия»). Дальнейшая усиленная продукция лактата приводит к лимитирующей адаптации метаболическому лактацидозу. На этой стадии гипоксии в клетке формируется истинный дефицит АТФ, поскольку аэробный механизм не функционирует из-за кислородного дефицита, а анаэробный — из-за ацидоза [8].

Наибольшие нарушения возникают в градиент-создающих и сократительных системах клетки, в частности, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФазе}$. Дефицит энергии не дает этому ферменту нормально работать, что выражается в утрате $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -градиента. В результате клетки теряют ионы K^+ , а вне клетки возникает его избыток. Частичная утрата потенциала покоя делает клетки менее возбудимыми. Важнейшим из прямых последствий повреждения $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насоса является проникновение в клетку избытка Na^+ , вызывающего гипергидратацию и церебральный отек [1]. По своей сути локальный отек ГМ является адаптивным саногенетическим процессом, т.к. способствует снижению концентрации гистотоксических веществ в очаге и пограничной с ним зоне, а также обеспечивает свободный доступ иммуокомпетентных клеток в эти области. Одновременно, в связи с первичным повреждением сосудов и вторичным нарушением проницаемости сосудистой стенки начинают формироваться геморрагические очаги с распадом форменных элементов крови, образованием гемосидерина и фибрина [9].

На второй стадии «ишемического каскада», через 10–30 мин. с момента его возникновения, происходит высвобождение из пресинаптических нервных окончаний избыточных количеств глутамата, который оказывает цитотоксическое воздействие и является основной причиной разрушения клеточных мембран (феномен «глутаматной эксайтотоксичности») [9]. Возбуждение глутаматных N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов приводит к активации Ca^{2+} -каналов, усилению поступления внеклеточного Ca^{2+} в клетку и высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} из депо, активизируя различные ферментные системы. Это обуславливает нарушение фосфорилирования белков, расщепление фосфолипидов, высвобождение арахидоновой кислоты, образование токсичных продуктов, свободных радикалов (СР), повреждающих рибонуклеиновую кислоту (РНК) и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и оказывающих цитотоксическое, иммуно- и мутагенное действие. СР — это отдельные атомы, группы атомов или молекулы с неспаренным электроном, занимающим наружную орбиту, которая придает молекуле отчетливые химические и физические свойства: высокую реактивность и магнитный момент (магнетизм). Реакции и процессы, идущие с участием СР, называют СРП, при этом электронную потерю называют окислением. Наряду с набуханием митохондрий процесс смещается в цитоплазму и выходит на межклеточный уровень, делая гипоксию тканевой. Эти стадии «ишемического каскада» уже не могут быть реверсированы путем восстановления притока O_2 или реперфузией [3, 8].

Образование токсичных СР или продуктов, их генерирующих, обуславливает формирование пятой стадии «ишемического каскада», которая характеризуется повышенным синтезом NO, генерацией АФК, активацией СРП с развитием оксидантного стресса [1, 10]. В организме человека и животных выявлена сложная сеть СРП. Среди них особое место отводят образованию двух типов СР: АФК, а также радикалам органического происхождения, появляющимся при перекисном окислении липидов (ПОЛ) [2]. Основной механизм токсичности АФК заключается в их способности иницировать ПОЛ, основным субстратом которого являются полиненасыщенные жирные кислоты плазмолеммы [11]. Агрессивные метаболиты O_2 и продукты ПОЛ потенцируют нейротоксический эффект глутамата, ведут к постепенному нарастанию концен-



трации метаболитических ядов (эндогенной интоксикации) и включают механизмы гибели нервных клеток. При этом реакция тканей, граничащих с очагами деструкции, направлена на противостояние их повреждающим воздействиям, которые при неэффективности механизмов детоксикации обуславливают прогрессирование ИГМ [9].

Далее возникают отдаленные последствия «ишемического каскада», такие как реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, выраженные морфофункциональные нарушения ГЭБ и др. Они приводят к проникновению в кровь нейроспецифических белков, стимулирующих образование аутоантител, появление которых способствует еще более значимому повреждению нервной ткани и еще большему нарушению проницаемости ГЭБ с активацией уже вторичной аутоиммунной реакции [1, 6, 12, 13].

Таким образом, инсульт является не одномоментным событием, а многоступенчатым процессом, развивающимся во времени с эволюцией ишемии от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного повреждения ГМ [14]. Анализ динамики молекулярно-клеточных механизмов, запускаемых ИГМ, установил четкую временную последовательность их «включения». Каждый этап «ишемического каскада», тем самым, является потенциальной мишенью для фармакотерапевтических воздействий. Чем раньше прервется каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии. На этом базируется концепция «окна терапевтических возможностей» – периода времени после возникновения ишемического инсульта (ИИ), в течение которого проведение адекватной терапии может уменьшить степень повреждения ГМ, улучшить исход заболевания. При этом основной мишенью фармакотерапии является остающаяся жизнеспособной в зоне ишемии область «ишемической полутени» [10, 15]. В лечении инсульта принято выделять недифференцированную (базисную), не зависящую от характера инсульта (ишемический или геморрагический), и дифференцированную (специфическую) терапию, напротив, определяемую его характером [9].

Под базисной терапией подразумевают основные терапевтические стратегии, направленные на стабилизацию состояния тяжело больных пациентов и коррекцию тех нарушений, которые могут осложнить восстановление неврологических функций [16]. В остром периоде острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) базисная терапия включает поддержание функций дыхания и кровообращения, коррекцию метаболитических и волевых нарушений, контроль уровня артериального давления, купирование внутричерепной гипертензии и отека ГМ, профилактику и лечение вегетативно-трофических расстройств и осложнений (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.) [17].

В комплексной интенсивной терапии ОНМК особую важность приобретает назначение дифференцированного лечения, проводимого в соответствии с характером НМК, локализацией, распространенностью очага поражения и зависящего от патогенетических особенностей заболевания. Дифференцированная терапия ИИ включает, в первую очередь, реперфузию, предназначенную для нормализации кровоснабжения ГМ с помощью вазоактивных лекарственных препаратов (ЛП) и ЛП, влияющих на свертываемость крови. В настоящее время одним из наиболее эффективных методов реперфузионной терапии является тромболитическая, в частности, введение ЛП тканевого активатора плазминогена. Для предупреждения даль-

нейшего тромбообразования и кардиогенных эмболий в ранние сроки (в первые часы и дни) под строгим контролем показателей коагулограммы проводится также антикоагулянтная терапия [14, 18].

Еще одним важным направлением специфической терапии ИИ является нейропротекция. Нейропротекторная терапия сложна и вариабельна, так как отражает разнообразие механизмов ишемического повреждения тканей ГМ. Практически для каждого этапа «ишемического каскада» разработан и прошел испытания хотя бы один ЛП – нейропротектор [18, 19]. По данным многих экспериментальных и клинических исследований, раннее применение нейропротекторов позволяет: 1) увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди ОНМК по ишемическому типу; 2) значительно уменьшить размеры инфаркта мозга; 3) удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности для тромболитической терапии; 4) осуществлять защиту от реперфузионного повреждения [20].

Согласно Е.И. Гусеву и В.И. Скворцовой (2001–2006), условно выделяют два основных направления нейропротекторной терапии [6, 7, 12, 13]. **Первичная нейропротекция** направлена на прерывание острых механизмов гибели нейроцитов (реакций глутамат-кальциевого каскада, СРП), должна начинаться с первых минут ИГМ и продолжаться на протяжении первых 3–х суток инсульта, особенно активно в первые 12 ч. **Вторичная нейропротекция** направлена на уменьшение выраженности отсроченных последствий ИГМ (гиперпродукции NO, оксидативного стресса, активации микроглии, экспрессии провоспалительных цитокинов, локального воспаления, митохондриальной дисфункции, апоптоза), может начинаться спустя 3–6 ч после развития ИИ и должна продолжаться, по меньшей мере, 7 дней [19]. Вторичная нейропротекция имеет не только терапевтическую, но и профилактическую значимость. В целом, любое патогенетическое воздействие, направленное на торможение процессов протеолиза в очаге первичного повреждения и уменьшение выраженности вторичных нейродеструктивных факторов в перифокальной зоне, носит характер нейропротекторного [6, 12, 13, 20].

Фармакология ноотропов и их применение при ОИГМ

Нейропротекторы с трудом поддаются классификации: сотни ЛП имеют различное строение и неодинаковый механизм действия. Ряд авторов [19, 20] выделяют истинные ноотропы (ведущее свойство — улучшение когнитивных функций: внимания, памяти, способности к анализу ситуации, принятию решений, ориентации в пространстве) и ноотропоподобные средства, обладающие поливалентным комплексным нейропротекторным действием:

ИСТИННЫЕ НООТРОПЫ

1. Производные пирролидона (рацетамы): пирацетам (ноотропил), анироцетам, оксирацетам, фенотропил;
2. Препараты, усиливающие холинергические процессы: холина альфосцерат (глиатилин);
3. Нейропептиды и их аналоги, производные витаминов, нейроаминокислот: церебролизин, кортексин, семакс, энцефабол, ноопепт;



4. Препараты, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (ВАК): мемантин.

НООТРОПОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА

1. ГАМК–ергические ЛП: глицин, пикамилон, фенибут;
2. Церебральные вазодилататоры: винпоцетин (кавинтон), пентоксифиллин, ницерголин;
3. Антиоксиданты и мембранопротекторы: токоферол, мексидол;
4. Блокаторы Ca^{2+} –каналов: нимодипин, циннаризин;
5. Активаторы метаболизма ГМ: актовегин, инстенон, L–карнитин;
6. Разные: препараты женьшеня, лимонника, экстракт гинкго билоба.

Разработка и внедрение в практику в 70–80 гг. XX века ноотропных ЛП открыли принципиально новый этап в развитии психофармакологии. С появлением ноотропов, основной направленностью действия которых является активирующее влияние на интегративную деятельность ГМ и восстановление нарушений высшей нервной деятельности, впервые появилась возможность целенаправленного фармакологического воздействия на когнитивные функции, а также проявления психического и неврологического дефицита при органическом поражении ГМ [21]. В отличие от психостимуляторов мобилизующего типа ноотропы не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма и толерантности, не обладают эйфорогенным и наркогенным потенциалом. Для ноотропов также свойственна низкая токсичность и отсутствие выраженных нежелательных эффектов даже в субтоксических дозах (за исключением ряда холинергических ЛП). Известно, что основной характеристикой действия ноотропов является их специфическое активирующее влияние на высшие интегративные функции ГМ и восстановление нарушений ЦНС. Так, ноотропы приводят к улучшению памяти, внимания, мышления, пространственной ориентации, расширению объема восприятия, повышению способности к анализу и оценке ситуации, принятию решений, поэтому нейрометаболический эффект этой группы ЛС определяет их способность облегчать процессы обучения, способствовать усвоению новой информации и ее анализу, улучшению качества запоминания. В то же время антигипоксическое и адаптогенное действие ноотропов обуславливает повышение устойчивости ГМ к действию аверсивных факторов, особенно в случае возникновения стрессовых ситуаций (экстремальные физические нагрузки, гипоксия, интоксикация) [21, 22].

В основе терапевтического действия ноотропных ЛП лежит несколько механизмов [23]:

- **Улучшение энергетического статуса клеток ГМ:** ноотропы активируют аденилатциклазу, увеличивая синтез АТФ, повышают активность ферментов дыхательной цепи, гликолиз, утилизацию глюкозы.
- **Активация пластических процессов в ЦНС:** ноотропы увеличивают синтез РНК, белков, фосфолипидов клеточных мембран, что обеспечивает образование информационных макромолекул.
- **Активация важнейших нейромедиаторных процессов, играющих роль в обучении и памяти:** ноотропы стимулируют ГАМК–, глутамат–, ацетилхолин–, дофамин–, серотонин– и адренергические

влияния, что приводит к повышению когнитивных функций ГМ, процессов обучения и памяти.

- Следствием улучшения нейромедиаторных процессов в ЦНС является **улучшение процессов синаптической передачи** – облегчается обмен информацией между полушариями ГМ.
- **Улучшение мозгового кровообращения.**
- **Мембраностабилизирующее действие.**

Спектр клинического применения ноотропов чрезвычайно обширен и включает различные формы НМК (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, преходящие НМК), нейроциркуляторную дистонию, хронический алкоголизм, нейроинфекции, задержку психического развития у детей, а также возрастные нарушения интегративной функции ГМ и памяти, хронический психоэмоциональный стресс и т.п. [19, 20, 24].

Несмотря на почти 40 лет, прошедшие с момента открытия ноотропов, до настоящего времени этот класс психотропных ЛС остается наиболее дискуссионным. Относясь к группе психоаналептиков согласно принятой у нас в стране классификации психотропных ЛП, ноотропы не нашли отражения во многих учебниках по психиатрии и психофармакологии, изданных в других странах. Неоднозначный характер этой групп ЛС предопределил еще автор ноотропной концепции К. Giurgea (1972), который писал, что ноотропные средства фактически неэффективны в классических нейрорпсихофармакологических экспериментах и не имеют типичных психофармакологических показаний. А предложенное им определение ноотропов как препаратов, улучшающих не только мнестические, но и интеллектуальные функции у человека, скорее отражало идеалистические представления автора об этой группе ЛС. В последующие годы для выявления ноотропных свойств были предложены методы тестирования поведения животных, основанные на анализе влияния изучаемых ЛП на обучение и запоминание в норме и в условиях экспериментальных нарушений когнитивных функций. В то же время до сих пор не разработана методика проведения клинко–фармакологических исследований ноотропов, о чем свидетельствует отсутствие комплекса унифицированных квантифицированных методов оценки специфического ноотропного действия (по сравнению, например, с антидепрессантами, нейролептиками и транквилизаторами) [21, 24].

Дискуссионность этого класса ЛП также обусловлена недостаточностью данных, объясняющих специфические морфо–функциональные основы механизма их действия. Если принцип действия антидепрессантов базируется на их влиянии на норадреналин– и серотонинергическую, нейролептиков – на дофаминергическую, транквилизаторов – на ГАМК–ергическую нейротрансмиттерные системы, то эффект ноотропов обусловлен скорее комплексным воздействием на целый ряд нейромедиаторных (и не только) систем. Ноотропы, таким образом, имеют множественные точки приложения действия, вовлекая в его механизм большое число анатомо–функциональных систем – нейротрансмиттерных, сосудистых, метаболических, реологических и т.д. Мультикомпонентность действия этих ЛП тем самым расширяет компенсаторные возможности ГМ. Эта особенность механизма действия ноотропов определяет масштабность палитры показаний к их применению и отражается во множестве синонимов для их обозначения, которые приводятся в специальной литературе – нейрометаболические церебропротекторы,



нейрорегуляторные, нейрометаболические средства, нейропротекторы, ангиопротекторы и др. [24].

Термин «ноотропы» (греч. *noos* – мышление, разум, *tropos* – стремление) был принят в 1972 г., спустя два года после появления на мировом рынке пирацетама, разработанного бельгийской фирмой *UCB Pharma*. Основы ноотропной концепции сформировались к 80–м годам прошлого века, когда начали появляться и другие ЛП пирролидинового ряда. В настоящее время это семейство ноотропов включает более 10 оригинальных средств, из которых наиболее известным и распространенным остается пирацетам [20].

Благодаря своим свойствам пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, острого и хронического алкоголизма, травмы, дегенеративных поражений ГМ и т.п. Пирацетам применяется для стимуляции умственной деятельности человека, особенно в пожилом и старческом возрасте; восстановления задержки умственного развития у детей; лечения дизлексии, сосудистых заболеваний (ИБС, тромбоз, инсульт) и заболеваний крови (анемии), а также для повышения устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов, что нашло отражение во множестве исследований, проведенных за последние десятилетия. На сегодня ЛП пирацетама, в том числе комбинированного состава, составляют более половины номенклатуры европейского рынка ноотропов, причем их перечень продолжает неуклонно расширяться [20, 24].

Безусловно, при НМК целесообразным является применение ЛП, обладающих сбалансированным интегральным ноотропным и вазоактивным действием в рамках монотерапии. Одним из таких ноотропоподобных ЛП является церебральный вазодилататор винпоцетин. Основным показанием его применения являются хронические НМК, однако активно обсуждается вопрос его использования при ОНМК и нейродегенеративных заболеваниях. Основой сосудистого эффекта винпоцетина является торможение Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой фосфодиэстеразы 1-го типа, что приводит к преобладанию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) над циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ), способствуя релаксации сосудов ГМ, снижению агрегации тромбоцитов и патологически увеличенной вязкости крови, нормализации эластичности мембран эритроцитов. Важным представляется тот факт, что этот ЛП не вызывает феномена «обкрадывания», а, наоборот, улучшает кровоснабжение пораженной области, при этом кровоток в интактной зоне ГМ сохраняется неизменным [25]. Нейропротекторные эффекты винпоцетина, вероятно, опосредованы несколькими механизмами: АО эффектом, проявляющимся в редукции активности ПОЛ в синапсоммах (при этом в условиях ЭИГМ данный ЛП по АО активности превосходит пирацетам и пентоксифиллин); снижением эксайтотоксичности за счет блокады NMDA-рецепторов и уменьшения поступления Ca^{2+} в клетку [26]; увеличением пластичности нейронов, особенно в области гиппокампа; влиянием на нейромедиаторные системы ГМ путем усиления обмена норадреналина и серотонина, стимуляции восходящей норадренергической системы [25].

Глубокое знание механизмов действия церебропротекторов расширяет диапазон возможностей их применения в фармакотерапии НМК. Оптимальному выбору

ноотропа способствуют правильные представления о его фармакокинетике и фармакодинамике, а его эффективность определяется с позиций доказательной медицины и выражается в уменьшении клинических проявлений заболевания, улучшении качества жизни больного. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении ИГМ, эта проблема все еще остается актуальной, а арсенал современных нейропротекторов не в полной мере удовлетворяет требованиям современной медицины. В настоящее время четко прослеживается новая стратегия в использовании нейропротекторов: это, с одной стороны, оптимально высокие дозы ЛП, а с другой — широкое внедрение лекарственных форм усиленного, пролонгированного действия (форте).

Исходя из сложности патогенетических механизмов, лежащих в основе НМК, особенно актуальным представляется применение церебропротекторов, оказывающих комбинированное действие, назначение которых позволяет решать одновременно сразу несколько терапевтических задач. Необходимо отметить, что в целях эффективной нейропротекции одним из перспективных направлений фармакотерапии является, в частности, применение ноотропных средств метаболического действия в комбинации с ЛП, обладающими антиоксидантными (АО) свойствами [1, 2].

Антиоксиданты в фармакотерапии ОИГМ. Мелатонин как потенциальный церебропротектор

В условиях физиологической нормы свободнорадикальное окисление (СРО), находясь под контролем эндогенной защитной антиоксидантной системы (АОС), протекает на относительно низком уровне и участвует во многих процессах в организме: модуляции сосудистого тонуса, проведении возбуждения, регуляции роста и предупреждении трансформации клеток, секреции нейромедиаторов, разрушении поврежденных хромосом и т.д. [14, 27, 28].

Существующая в организме физиологическая АОС представляет собой совокупную иерархию защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание в пределах нормы реакций организма торможение деструктивных процессов, в том числе в условиях развития «ишемического каскада» [3, 6]. На биохимическом уровне АО защита осуществляется ферментативной и неферментативной системами контроля. При этом АО ферменты образуют метаболическую цепь, в которой продукт одного звена является субстратом последующего [29].

Одним из наиболее значимых ферментов АОС является супероксиддисмутаза (СОД) – Cu^{2+} -содержащий белок, катализирующий дисмутацию АФК – супероксида-аниона (O_2^-) в присутствии водорода до перекиси водорода (H_2O_2) и O_2 [2]. Предполагается, что внеклеточная СОД не высвобождается из клеток крови, а имеет эндотелиальное происхождение.

В клетке СОД действует синхронно с каталазой. Каталаза осуществляет реакцию нерадикального разложения H_2O_2 . Она эффективно функционирует при высокой концентрации H_2O_2 , а при низкой ($< 10 \text{ M}$) – проявляет свойства пероксидазы и способна в присутствии H_2O_2 окислять метанол, этанол и формальдегид. Кроме того, каталаза способна разлагать производные H_2O_2 и надуксусную кислоту [29].



Ингибирующее влияние на процессы ПОЛ оказывают также такие компоненты плазмы, как трансферин и церулоплазмин (ЦП). ЦП — Cu^{2+} -содержащий гликопротеид, обладающий целым набором ферментативных активностей, среди которых — супероксиддисмутирующая, ферроксидазная, оксидазная, полиаминооксидазная. В ингибировании ПОЛ ЦП примерно на два порядка менее эффективен, чем СОД, однако в связи с тем, что содержание последней в крови крайне мало, а ЦП — примерно на порядок выше, то главную АО функцию связывают именно с ЦП. Механизм действия фермента связан с прооксидантной ролью Fe^{2+} , которое катализирует СРО, отдавая или захватывая неспаренный электрон. ЦП лишает его свойства металла переменной валентности, переводя из восстановленной формы в стабильно окисленную ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$). На СРП, протекающие без участия Fe, ЦП влияния не оказывает [30].

Ферментативные антиоксиданты являются средством внутриклеточной защиты. Вместе с тем, во всех средах организма протекают СРП, в защите от которых важную роль играют водо- и жирорастворимые неферментативные антиоксиданты — витамины Е, К, триптофан, фенилаланин, аскорбиновая кислота, тиоловые соединения (аминокислоты — цистеин, метионин, глутатион), гистидин-содержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин), хелатные соединения, связывающие ионы металлов — ферритин и гемосидерин [29].

АОС организма обладает достаточно высокой метаболической емкостью. Однако повышенное образование продуктов ПОЛ приводит к дисбалансу между про- и антиоксидантной системами и истощению последней ниже критического порога, в результате чего наблюдается накопление токсических продуктов перекисаации, развитие структурно-функциональных нарушений [2]. Необходимо отметить, что для ГМ характерен низкий уровень АО защиты, что объясняет его высокую предрасположенность к индукции СРП *in vitro*. Составляя всего 2% от общей массы тела, ГМ утилизирует 20–25% получаемого организмом O_2 , поэтому переход в форму СР даже 0,1% метаболизируемого нейронами O_2 оказывается токсичным для ГМ [29]. Активное протекание процессов ПОЛ, по-видимому, обусловлено высоким содержанием в ГМ полиненасыщенных жирных кислот [3], высоким отношением липиды/белки, малым количеством витамина А, крайне низкой активностью GSH-пероксидазы и практически полным отсутствием каталазы. Очевидная недостаточность в ГМ АОС отчасти компенсируется значительным содержанием аскорбиновой кислоты.

Принимая во внимание тот факт, что оксидантный стресс взаимодействует с «ишемическим каскадом», и они обладают эффектом взаимного усиления, требуется детальное изучение как новых, так и уже хорошо известных нейропротекторов на предмет наличия АО свойств [12, 13]. Несмотря на более чем 30-летнюю историю изучения роли СРП в патогенезе различных заболеваний, поиск оптимального АО ЛС продолжается. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большой терапевтической эффективности применения антиоксидантов с различными механизмами действия.

Выделяют первичные антиоксиданты, препятствующие образованию новых СР, и вторичные, захватывающие уже образовавшиеся СР и предотвращающие накопление их избытка. Использование первых, преимущественно ферментативной природы, особенно актуально в усло-

виях перехода от ишемии к реперфузии тканей. Однако применение таких ЛП имеет существенные ограничения, связанные не только с их быстрой инактивацией, но и с высоким риском развития нежелательных эффектов, что обуславливает более широкое использование вторичных антиоксидантов, действующих по принципу «ловушек» — *scavenger* (англ.). В настоящее время в этих целях активно применяются, в частности, эмоксипин, мексидол, цитопластин [2, 8, 29].

Кроме того, согласно данным литературы, особый интерес в лечении нейродегенеративных заболеваний ГМ представляет гормон эпифиза мелатонин (МТ), который обладает выраженным АО действием, проявляющимся в организме повсеместно (так как МТ способен проникать во все органы и ткани) [19]. Потенциально велика роль МТ и в осуществлении защиты ГМ от инсульта. В рамках данной проблемы, опираясь на возможность прямого вмешательства МТ в мозговую деятельность с целью как предупреждения, так и ограничения патологического процесса, правомерно акцентировать внимание на 2 аспектах его действия: значимости ритморганизующих и нейропротекторных свойств [31].

Внимание мировой науки к эпифизу и МТ было привлечено сравнительно недавно, лишь во II половине XX века. До того времени эта крошечная мозговая железа (у людей — размером с горошину), расположенная в геометрическом центре ГМ, по ряду причин оказалась за пределами интересов мирового научного сообщества (прежде всего, по вине морфологов-эволюционистов, которые сочли эпифиз за рудиментарный третий глаз, к тому же почти утративший связи с остальным мозгом) и не была «удостоена» внимания исследователей [32].

МТ, секретлируемый пинеалоцитами, поступает в общее кровеносное русло через богатое капиллярами сплетение, окружающее эпифиз, а также в цереброспинальную жидкость III желудочка. Последнее обстоятельство имеет особое значение, поскольку позволяет гормону легко распределяться непосредственно в тканях ГМ, избегая метаболических превращений в печени. МТ высоко липофилен и хорошо проникает через ГЭБ, вследствие чего, попав в общий кровоток, быстро (спустя уже несколько минут) и в ощутимых количествах обнаруживается в ГМ [31, 33]. Согласно результатам радиоиммунного анализа в ГМ МТ, быстро проникает в нейроны и элементы глии, связываясь со специфическими рецепторами 1-го и 2-го типа на клеточных мембранах, а также диффузно распределяется внутри клеток [34, 35]. Цитозольный МТ может влиять на рецепторный аппарат клеточных ядер и непосредственно взаимодействовать с некоторыми биологическими субстратами и ферментами. Рецепторы МТ обнаружены в различных отделах ГМ, в том числе в значительных количествах — в структурах, участвующих в организации высшей нервной деятельности и поведения, эндокринных функций. Наиболее богаты ими кора больших полушарий, гипоталамус, амигдала, супрахиазматические ядра, ответственные за суточный периодизм [35]. Таким образом, эпифизарный МТ обладает достаточными возможностями для непосредственного вмешательства в деятельность клеток ГМ.

Прежде всего, следует выделить специфическую хронотропную активность МТ, связанную с его давно описанными ритморганизующими свойствами [32]. Сама выработка гормона происходит в четком суточном ритме с максимумом в темноте и подавлением секреции на свету.



Таким путём осуществляется синхронизация циркадных колебаний различных физиологических процессов, однако в патологических условиях гормон способен дополнительно обеспечивать защитного характера адаптивную регуляцию нарушенной функции многих органов и систем. Системные механизмы действия МТ связаны с синхронизацией активности кардио- и цереброваскулярных систем, предупреждением нарушений ночного сна и эмоциональной реактивности, его оптимизирующим влиянием на гемостаз и иммунный статус [32, 36]. Между тем следует отметить, что, с одной стороны, расстройства ЦНС неизменно сопутствует дезорганизация циркадных биологических ритмов, а с другой – первичная дизритмия может predispose к развитию таких нарушений. В частности, НМК проявляется в однообразной симптоматике, прежде всего, в форме ухудшения познавательной деятельности (расстройства памяти, восприятия, внимания), хронобиологического дефекта в виде инсомнии, соматических расстройств. С указанных позиций эффекты МТ очень важны при патогенетической и симптоматической терапии патологии ГМ, в том числе, ИИ [31].

К настоящему времени представлено значительное число экспериментальных доказательств зависимости церебральных ишемических явлений от деятельности эпифиза. Большая их часть получена в опытах на грызунах, у которых моделировали эпифизарную недостаточность посредством удаления железы. В частности, по наблюдениям, экстирпация железы потенцирует поведенческие и морфологические изменения, вызываемые у крыс с перманентной окклюзией общих сонных артерий (ОСА). Сочетание обоих вмешательств резко повышает число ошибок, совершаемых животными при обучении в лабиринте, что совпадает со значительным уменьшением количества пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа. Также на фоне эпифизэктомии выявляется атрофия мелких артерий ГМ и значимое уменьшение эластичности их стенок [37].

Существуют и другие указания на прямую заинтересованность эпифиза в формировании ИГМ. Убедительным подтверждением тому служат факты, полученные на экспериментальных моделях инсульта у животных – прежде всего на моделях глобального НМК при пережатии ОСА и фокальной ишемии при окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у грызунов. В обеих ситуациях как предварительное, так и введение гормона в ближайшие сроки после начала реперфузии/реоксигенации обеспечивает надёжный защитный эффект. По данным ядерно-магнитно-резонансной томографии ГМ животных, этому соответствует ограничение зоны инфаркта. Следует подчеркнуть, что ишемические повреждения и в равной степени протекторное действие МТ распространяются, в первую очередь, на структуры ГМ, участвующие в организации познавательной деятельности [32]. Принимая во внимание особую роль в обеспечении когнитивных процессов (в первую очередь, памяти) гиппокампа (поля СА1–СА4), необходимо подчеркнуть высокое содержание здесь различных типов МТ рецепторов. Так, МТ уменьшает последствия ИГМ у грызунов, ограничивая отек ГМ и зону инсульта, с одновременным снижением масштабов клеточной дегенерации в неокортексе, гиппокампе, полосатом теле. Это совпадает с нормализацией поведенческих (спонтанная двигательная активность, рабочая память, способность к обучению животных), биохимических и электрофизиологических сдвигов (ослабление ишемиче-

ской депрессии соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)) [33–35]. В последние годы мнемотропные свойства МТ были выявлены и в клинических исследованиях [32], показавших его способность ослаблять расстройства памяти в форме амнезии.

МТ–опосредованная нейропротекция, лежащая в основе улучшения им познавательной деятельности ГМ, обеспечивается разными путями, ведущую роль среди которых играет, очевидно, АО активность гормона. МТ способен первично ограничивать выраженность как самих СРП, так и провоцируемых ими разрушительных для клеток последствий. При этом природа фактора, запускающего генерацию СР, не имеет принципиального значения. За счет уникальных физико–химических свойств МТ и его метаболитов (например, окси–МТ) их действие по эффективности не уступает, а порой и превосходит действие известных антиоксидантов типа аскорбиновой кислоты. В частности, он способен прямо нейтрализовать СР, выступая в роли их своеобразной «ловушки» [35]. В экспериментах *in vitro* показано, что МТ является более мощным ингибитором высокотоксичных гидроксильного и пероксильного радикалов, чем известные природные антиоксиданты – глутатион и витамин Е, а также высокоактивен в отношении пероксильного радикала ($\text{ROO}\cdot$) [37]. Он ингибирует пероксинитритрадикал и индуцибельную NO–синтазу в культуре астроцитов, усиливает экспрессию генов, ответственных за синтез СОД, а также синтез противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина–10 [19].

К вышеперечисленному необходимо добавить ряд других немаловажных свойств МТ: ослабление глутаматной эксайтотоксичности в тканях ГМ, агрессивности NO, активации экспрессии факторов роста нейронов и антиапоптотический эффект в отношении нервных клеток.

МТ вносит весьма существенный вклад в сдерживание глутаматной нейротоксичности. В экспериментах на культуре кортикальных нейронов установлено, что глутамат– и NMDA–индуцированное их повреждение существенно ослабляется при добавлении в инкубационную среду МТ в широком диапазоне концентраций. *In vivo* МТ также ограничивает эффекты глутамата и прочих близких по структуре ВАК (каината, аспартата, квинолината) в тканях ГМ [35]. Примечательно, что функциональная эпифизэктомия ведет к усилению реакций ПОЛ в гиппокампе, что сопровождается ростом числа ряда субъединиц NMDA–рецептора в то время, как ингибирование ПОЛ в ГМ на фоне МТ непосредственно связано с улучшением им когнитивных функций. Так, МТ ограничивает постишемический отек мозга и повреждение пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа параллельно снижению уровня малонового диальдегида. Он восстанавливает синаптическую передачу в изолированных гиппокампальных срезах с уменьшением числа супероксид–генерирующих клеток [37]. Гормональному торможению ПОЛ, описанному *in vivo* и *in vitro* у животных, содействует и стимулирующее влияние МТ на ферменты, участвующие в образовании эндогенного антиоксиданта – глутатиона. В конечном счёте баланс между АО и прооксидантными системами в зоне глобальной или локальной ИГМ отчётливо смещается в пользу первых. В том, что весомый вклад в такое положение вещей вносит МТ, убеждает наличие корреляции между тотальной АО активностью крови и секреторной деятельностью эпифиза по мере ее возрастного спада и отчетливого сглаживания



пика ночной секреции МТ снижаются и АО возможности организма в целом [32, 34, 36].

Еще одним механизмом МТ–зависимой нейропротекции, как уже отмечалось выше, следует признать его антагонизм по отношению к нейрхимическим эффектам NO – эндогенного соединения, играющего большую роль в регуляции деятельности нейронов как в норме, так и при патологии. Гиперпродукция NO, среди прочего, потенцирует и глутаматную нейротоксичность. В то же время различного рода агенты, обладающие свойствами ингибиторов NO–синтазы, способны предупреждать токсический эффект ВАК [33].

Антиапоптогенные свойства МТ могут быть связаны с повышением экспрессии в нервной ткани белков–ингибиторов апоптоза, из семейства Bcl–2, а также с подавлением активности ключевых для реализации апоптоза ферментов из семейства каспаз [35].

Кроме перечисленных моментов, определяющих нейропротекторный потенциал МТ, существенное значение для ноотропной активности может иметь его оптимизирующее влияние на церебральные нейромедиаторные системы. Особую роль среди них в организации когнитивной деятельности играют холинергические пути, восходящие из основания мозга к фронтальным отделам коры, норадренергические проекции из голубого пятна ствола к ростральным структурам (прежде всего к гиппокам-

пу) и нигростриатные дофаминергические пути. Иными словами, МТ осуществляет медиаторный контроль функциональной активности структур ГМ, с одной стороны, непосредственно ответственных за адекватное приспособительное поведение, с другой – неизменно страдающих при патологии ГМ. Подобные свойства гормона в сочетании с его иммуномодулирующей активностью обуславливают необходимость активного использования МТ для улучшения познавательной деятельности ГМ в качестве оригинального ноотропа [32, 38].

Исходя из вышеизложенного фактического материала, полученного в экспериментальных и клинических исследованиях, резонно ставится вопрос о возможности и целесообразности клинического использования МТ при самых различных заболеваниях. Это диктует необходимость дальнейшего, более углубленного и детализированного изучения влияния МТ на ЦНС, в том числе, в условиях ОНМК [39, 40]. В нашей стране решение указанной проблемы стало реальным после того, как несколько лет назад на отечественный фармацевтический рынок поступил ЛП МТ под названием «Мелаксен», производимый компанией «Unipharm» (США). Тщательное изучение его клинико–фармакологических свойств, несомненно, позволит существенно расширить границы практического применения данного ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №3. – С. 64–68.
2. Силина Е.В., Румянцев С.А., Болевич С.Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2011. – №12. – С. 36–42.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М., 1989. – 386 с.
4. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. – М., 2003. – 200 с.
5. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol. 179. – S1–2. – P. 1–33.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М: Медицина, 2001. – 328 с.
7. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт / Под ред. Скворцовой В.И., Евзельман М.А. – Орел, 2006. – 404 с.
8. Федин А.И., Румянцев С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. – М.: Медицинская книга, 2004. – 284 с.
9. Шанько Ю.Г., Танин А.Л., Наледько А.Н., Грига Т.Н., Василевич Э.Н. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии // ARS MEDICA. – 2009. – № 3 (13). – С. 97–105.
10. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. – 2007. – №4. – С. 4–8.
11. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 220–224.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта I. Первичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – Вып. 5. – С. 3–16.
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта II. Вторичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – Вып. 6. – С. 3–18.
14. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 27–30.
15. Geoffrey A. Donnan, Jean-Claude Baron, Stephen M. Davis, Frank R. Sharp. The Ischemic Penumbra: Pathophysiology, Imaging and Therapy. – Informa Healthcare. – New York, USA. – 2007. – 324 p.
16. Leys D., Ringelstein E.B., Kaste M., Hacke W. The main components of stroke unit care: Results of a european expert survey // Cerebrovasc Dis. – 2007. – №23. – P. 344–352.
17. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Пер. Скворцовой В.И. и Шамалова Н.А. – 2008. – 114 с.
18. Хеннерици М.Дж., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. Инсульт. Клиническое руководство / Под общей ред. В.И. Скворцовой. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 224 с.
19. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
20. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А. Современные возможности терапии мозгового инсульта. В прицеле — нейропротекция // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 98–102.
21. Воронина Т.А. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – 8 с.
22. Авруцкий Г.Я., Нисс А.И. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – 112 с.
23. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград: Ниж.-Волжск. изд-во, 1990. – 368 с.
24. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.И. Ноотропил в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 178–184.



25. Касаткин Д.С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства // Ліки України proNEURO. – 2010. – №9 (145). – С. 70-73.
26. Nyakas C., Felszeghy K., Szabor R. et al. Neuroprotective Effects of Vinpocetine and its Major Metabolite Cis-apovincaminic Acid on NMDA-Induced Neurotoxicity in a Rat Entorhinal Cortex Lesion Model // CNS Neurosci. Ther. – 2009. – Vol. 15. – P. 89-99.
27. Луцкий М.А., Фролов В.М., Бочарникова Н.М. Некоторые особенности этиологии и патогенеза ишемического инсульта // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. Т. 10, № 3. – С. 652-655.
28. Smith E.E., Pan W., Olson D., Reeves M.J., Ovbiagele B., Peterson E.D., Fonarow G.C., Schwamm L.H. Frequency and determinants of lipid testing in ischemic stroke and transient ischemic attack: findings from get with the guidelines-stroke // Stroke. – 2010. – Vol. 41 (2). – P. 232-238.
29. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А., Бекман Э.М., Асейчев А.В., Федин А.И., Азизова О.А. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №6. – С. 34-35.
30. Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C. Potential markers of oxidative stress in stroke // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – №39 (7). – P. 841-852.
31. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, №4. – С. 10-16.
32. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин – Ставрополь, 2007. – 399 с.
33. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin // Sleep Med Rev. – 2005. – Vol. 9. – P. 11-24.
34. Комаров Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К.. – М., 2004. – 307 с.
35. Hardeland R., Poeggeler B. Melatonin beyond its classical functions // Open Physiol J. – 2008. – Vol. 1. – p. 1-23.
36. Yolanda E., Soriento E. Melatonin, sleep and insomnia: Endocrinology research and clinical developments. – Nova Biomedical Books New York, 2010. – 397 p.
37. Russel J. Reiter, Dun-xian Tan, Josefa Leon, ULkan Kilic and Ertugrul Kilic. When Melatonin Gets on Your Nerves: Its Beneficial Actions in Experimental Models of Stroke // Exp Biol Med. – 2005. – N. 230. – P. 104-117.
38. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, №4. – С. 269-273.
39. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Инсульт и эпифиз // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №12 (Вып. 2). – С. 67-74.
40. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. Неврология. – 2010. – Т. 18, №6. – С. 57-61.

ПОСТУПИЛА: 16.03.2013