

Терапевтический потенциал мелатонина при заболеваниях нервной системы

И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, Н.В. Цыган, С.Н. Иллариошкин

В основе патогенеза многих неврологических заболеваний лежат окислительный стресс и дисфункция митохондрий. Доказанное возрастное снижение синтеза мелатонина и связанное с этим повышение уровня окислительного стресса заставляют исследователей взглянуть на это вещество не только как на генератор циркадных ритмов. Большое количество публикаций посвящено коррекции расстройств сна при помощи мелатонина, однако он является также регулятором антиоксидантных ферментов, акцептором свободных и блокаторм митохондриальных радикалов, влияет на процессы воспаления, обладает иммуномодулирующим и нейропротективным эффектом. В статье представлены возможности применения мелатонина в терапии болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, заболеваний периферической нервной системы и эпилепсии.

Ключевые слова: мелатонин, заболевания нервной системы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз.

Введение

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), впервые обнаруженный в 1958 г., – эволюционно древнее, высококонсервативное и широко распространенное в живой природе соединение, выполняющее в организме многоклеточных эукариот большое количество рецепторнезависимых и рецепторопосредованных функций, включая функцию биологических часов и календаря. Как известно, основные структуры регуляции циркадных ритмов локализованы в различных регионах головного мозга. Главным водителем упомянутых ритмов служит супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса. Основным синхронизатором биологических часов организма является свет, достигающий СХЯ от фоторецепторов сетчатки через специализированную систему проводящих путей [1]. Дальнейшая реализация регуляторных хронобиологических процессов осуществляется через вовлечение в этот процесс другого ядра гипоталамуса – паравентрикулярного; от него проводящие пути идут к эпифизу, где осуществляется синтез и продукция “гормона сна” мелатонина – главного фактора гуморальной

регуляции цикла сон–бодрствование и одного из ключевых факторов, определяющих адаптационные возможности центральной нервной системы и всего организма.

Способность мелатонина играть роль блокатора прооксидантов была обнаружена в 1993 г. [2]. Было установлено следующее:

- мелатонин синтезируется в различных органах и тканях человека, его уровень существенно превышает содержание глутатиона в клетках эпителия, непосредственно контактирующих с внешней средой;

- в отличие от витаминов-антиоксидантов, будучи амфифильным соединением, мелатонин способен восстанавливать свободные радикалы как в полярной (цитозоль), так и в неполярной (липидный бислой мембран) среде и легко преодолевать различные биологические барьеры;

- мелатонин в 2 раза эффективнее, чем α -токоферол, ингибирует пероксидацию липидов биомембран, в 5 раз активнее, чем глутатион, нейтрализует гидроксильный радикал, особенно надежно он защищает от свободнорадикальных повреждений ДНК, а также дозозависимым образом снижает активность теломеразы, что проявляется противоопухолевыми эффектами и увеличением продолжительности жизни;

- помимо гидроксильных и пероксильных радикалов мелатонин эффективно восстанавливает супероксидный анион-радикал, синглетный кислород, пероксид водорода и гипохлорит-анион;

- мелатонин и некоторые из его метаболитов блокируют продукцию свободнорадикального оксида азота (NO•) и, следовательно, подавляют генерирование пероксинитрита, оказывая ингибирующее воздействие на активность NO-синтазы, особенно эффективно снижая активность митохондриальной изоформы NO-синтазы;

- в отличие от витаминов-антиоксидантов мелатонин при восстановлении прооксидантов передает сразу два электрона и в последующем не трансформируется в свободнорадикальные продукты; первичные и вторичные ок-

Игорь Вячеславович Литвиненко – докт. мед. наук, профессор, нач. кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург.

Игорь Вячеславович Красаков – канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, рук. центра экстрапирамидных заболеваний ФГБУ “Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова” МЧС РФ, Санкт-Петербург.

Николай Васильевич Цыган – докт. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург.

Сергей Николаевич Иллариошкин – член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Контактная информация: Литвиненко Игорь Вячеславович, litvinenkoiv@rambler.ru

сипроизводные мелатонина также обладают выраженными антиоксидантными свойствами; в результате окислительных превращений одной молекулы мелатонина может быть восстановлено до 10 молекул прооксидантов;

- мелатонин избирательно накапливается в мембранах митохондрий, где, взаимодействуя с комплексами I и IV электрон-транспортной цепи, блокирует утечку электронов и образование прооксидантов, предотвращая тем самым пероксидацию кардиолипина – критически важного фосфолипиды для обеспечения оптимального функционирования комплексов III и IV цепи переноса электронов;

- рецепторопосредованным путем (вероятно, с участием в трансдукции сигнала плазмомембранных и ядерных рецепторов нейрого르몬а) под влиянием фармакологических доз мелатонина индуцируется активность антиоксидантных энзимов, при этом наиболее значимо (в 4–8 раз) повышается активность митохондриальной глутатионпероксидазы;

- мелатонин, стимулируя экспрессию лимитирующего синтез глутатиона энзима (γ -глутамилцистеинсинтазы), увеличивает объем продукции глутатиона, обеспечивая поддержание оптимального его уровня в клетках;

- блокируя активацию, транслокацию в ядро и связывание с промоторными участками ДНК провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor κ B), мелатонин оказывает противовоспалительное действие, ингибируя экспрессию индуцибельной циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы (iNOS);

- контролируя тонус гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, мелатонин способен минимизировать неблагоприятные последствия хронических стрессорных воздействий;

- мелатонин влияет на функциональное состояние иммунной системы;

- мелатонин обладает радиопротективной активностью, способностью подавлять пролиферативную, мета-статическую активность клеток злокачественных опухолей и ингибировать мутагенное действие канцерогенов [3, 4].

Таким образом, традиционное представление о мелатонине как физиологическом регуляторе цикла сон–бодрствование в настоящее время существенно расширяется. По-новому рассматриваются данные о роли десинхроноза в развитии не только сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, но и аутоиммунных, нейродегенеративных заболеваний. Появляются данные о риске дебюта и обострений рассеянного склероза (РС) в определенные периоды года и в определенном возрасте, что связано с сезонными и возрастными изменениями синтеза и секреции мелатонина [5].

Обладая столь широким терапевтическим потенциалом, мелатонин привлекает пристальное внимание неврологов и исследователей, занимающихся патологией нервной системы.

Возможности применения мелатонина при болезни Паркинсона

Стресс эндоплазматического ретикула и дисфункция митохондрий играют особую роль в инициации и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, способствуя появлению белков с неправильным конформационным состоянием. При этом митохондриальные изоформы iNOS в условиях оксидативного/нитрозативного стресса могут запускать генерацию целого каскада цитотоксических производных. Дыхательная цепь митохондрий становится источником супероксидного радикала, который, взаимодействуя с NO \cdot , образует высокотоксичный пероксинитрит. При этом структурные компоненты митохондрий подвергаются интенсивному оксидативному/нитрозативному стрессу. Ситуация усугубляется тем, что митохондриальная ксантиноксидоредуктаза, рециклируя нитрит- и нитрат-анионы в монооксид азота, резко увеличивает объем продукции пероксинитрита. В таких условиях клетка без блокирования активности митохондриальной NO-синтазы обречена на гибель. В этой ситуации пристальное внимание привлекают митохондрий-таргетированные ингибиторы iNOS, к числу которых можно отнести мелатонин, подавляющий экспрессию и активность митохондриальной iNOS, а также, по-видимому, ингибирующий мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных депо. По мнению некоторых исследователей, расшифровка механизмов конформации и последующего распространения α -синуклеина и факторов нарушения обмена железа являются главными ключами в раскрытии причин болезни Паркинсона (БП).

Исходя из представлений о том, что при нейродегенеративных заболеваниях наиболее значимым источником прооксидантов и критически важной мишенью их повреждающего действия являются митохондрии, активность которых стимулируется ионами кальция и железа, эффективными направлениями метаболической терапии представляются:

- поддержание кальциевого гомеостаза в клетке;
- блокирование продукции и детоксикация прооксидантов в митохондриях;
- ингибирование форсирования митохондриальной транзитной проницаемости;
- подавление стресса эндоплазматического ретикула.

В последнее время в экспериментальной и клинической неврологии активно изучаются возможности препаратов, замедляющих прогрессирование нейродегенеративных заболеваний. Поиск таких средств ведется до сих пор, и в его эволюции были этапы как больших надежд, так и горьких разочарований. Основные направления, по которым развивалась нейропротекция при БП, отражают развитие наших представлений о механизмах этого нейродегенеративного заболевания [6, 7]. В начале 1990-х годов были опубликованы результаты исследования DATATOP, в кото-

ром оценивалось влияние терапии ингибитором МАО-В (моноаминоксидаза типа В) селегилином и антиоксидантом витамином Е (α -токоферолом) на прогрессирование БП [8]. Первоначально наблюдалось замедление прогрессирования заболевания, однако при последующем анализе было установлено, что это связано с симптоматическим эффектом селегилина. Антиоксидант витамин Е не оказал никакого влияния на течение БП [9]. Влияние другого антиоксиданта, глутатиона, на свободнорадикальные механизмы повреждения клеток, несмотря на убедительные экспериментальные данные [10], также не нашло клинического подтверждения в проведенном коротком исследовании [11]. Необходимы более длительные наблюдения для оценки возможного нейропротективного эффекта глутатиона.

Процессы, связанные с эксайтотоксическими механизмами, метаболизмом нейротрансмиттеров и нарушением функций митохондрий, как правило, не протекают изолированно, и более того, могут усиливать влияние друг друга. В исследованиях, в которых использовалась МФТП-модель (МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) развития БП, назначение мелатонина способствовало снижению МФТП-индуцированного перекисного окисления липидов в стриатуме, гиппокампе и среднем мозге [12]. На этой же модели была выявлена возможность мелатонина препятствовать клеточной гибели в нигростриатном пути [13]. Данное соединение реализует свое нейротоксическое действие, увеличивая содержание NO за счет iNOS [14]. Мелатонин способен осуществлять регуляцию iNOS и предотвращать выделение NO. Нейропротективный эффект мелатонина был отмечен и на моделях БП с использованием токсинов 6-OHDA (6-hydroxydopamine) и ротенона [13, 15].

Оксидативный стресс является основным механизмом развития манеб- и паракватиндуцированного паркинсонизма. На этих моделях установлен протективный потенциал мелатонина в отношении черной субстанции. Прием мелатонина в дозе 30 мг/кг в течение 9 нед тормозил дегенеративный процесс, что проявлялось повышением уровня дофамина в стриатуме, снижением количества поврежденных нейронов, уменьшением перекисного окисления липидов и содержания нитритов [16]. Представленные результаты свидетельствуют о том, что мелатонин характеризуется нигростриатной дофаминергической нейропротекцией при манеб- и паракватиндуцированном паркинсонизме за счет модуляции оксидантного стресса и апоптоза. Более того, получены данные, которые могут иметь принципиальное значение для реализации нейропротективного эффекта мелатонина при БП. Так, в экспериментальной модели было продемонстрировано, что мелатонин ингибирует индуцированную α -синуклеином цитотоксичность, препятствует олигомеризации и образованию агрегатов синуклеина в нейронах – ключевому патологическому молекулярному процессу при этом заболевании [17].

Кроме антиоксидантного и противовоспалительного эффектов, основная функция гормона мелатонина как регулятора биологических ритмов может иметь непосредственное отношение к развитию БП. Обсуждение циркадных аспектов БП является сложной проблемой в связи с влиянием на цикл сон–бодрствование моторных проявлений этого заболевания [18]. Нарушения сна представляют хорошо известные немоторные проявления БП и обнаруживаются у 80–90% таких больных. Нарушения сна могут быть вторичными и являться следствием ночной акинезии и ригидности, быть связанными с ночными “выключениями”, депрессией, галлюцинациями. В этих случаях терапия должна быть направлена на устранение причин, приводящих к расстройствам сна. Первичные нарушения сна при БП представлены фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью, нарушениями поведения в фазу быстрого сна (ФБС). Они могут задолго предшествовать манифестации двигательной фазы болезни и нарастают по мере прогрессирования заболевания. Эти нарушения затрагивают весь цикл сон–бодрствование и значительно снижают качество жизни больных. Фрагментация сна при БП встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания.

За последнее время выполнено много исследований, посвященных изучению молекулярных механизмов регуляции циркадных ритмов [19–21]. Основное внимание в этих исследованиях было направлено на главный циркадный пейсмекер – СХЯ переднего гипоталамуса [19]. Было идентифицировано несколько циркадных генов, известных как “clock genes” – “часовые гены”. Среди них гены *Per1* и *Bmal1* рассматриваются как основные маркеры биологических часов. Повреждение этих генов у мышей вызывает нарушение циркадного поведения [22]. Указанные “часовые гены” были выявлены также в человеческих лейкоцитах [20]. Попытки определения этих генов предпринимались также у больных БП; у них в темное время суток отмечалось снижение экспрессии гена *Bmal1*, при этом экспрессия гена *Per1* была сохранена. Данные изменения рассматриваются как маркер повреждения молекулярного циркадного механизма при паркинсонизме. Снижение экспрессии гена *Bmal1* при БП коррелирует с показателями шкалы двигательных нарушений UPDRS (United Parkinson’s Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона) [23].

Снижение экспрессии “часовых генов” может являться причиной многих циркадных расстройств при БП. Также при БП отмечается снижение экспрессии мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов в черной субстанции и миндалине [24]. В этой работе проведен анализ экспрессии MT_1 - и MT_2 -рецепторов в миндалине и черной субстанции аутоптата головного мозга больных БП с использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Было выявлено статистически значимое снижение

экспрессии MT_1 -рецепторов как в черной субстанции ($FC = 5,11$; $p < 0,05$), так и в миндалине ($FC = 3,11$; $p < 0,001$) по сравнению с контролем. Экспрессия MT_2 -рецепторов также была значительно снижена в черной субстанции ($FC = 3,90$; $p < 0,0001$) и в миндалине ($FC = 1,91$; $p < 0,001$).

Нарушение ФБС с атонией часто наблюдается на домоторной стадии БП, и при наличии этого варианта нарушений сна следует учитывать его негативное влияние на прогноз заболевания. Имеются работы, в которых сообщается об успешной терапии мелатонином нарушения поведения в ФБС у пациентов с синуклеинопатией, болезнью Альцгеймера (БА) и при синдроме обструктивного апноэ сна, причем количество побочных эффектов выгодно отличает этот препарат от клоназепама [25–29]. При полисомнографии на фоне лечения мелатонином отмечено снижение числа эпизодов ФБС без атонии и в отличие от клоназепама уменьшение фрагментации ночного сна [26, 27].

В терапии первичных нарушений сна при БП рассматриваются возможности назначения клоназепама, короткодействующих снотворных гипнотиков и, в некоторых случаях, центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Клоназепам следует крайне осторожно назначать пациентам с деменцией, нарушением ходьбы и при синдроме обструктивного апноэ сна [30–32]. Также при терапии клоназепамом отмечено развитие повышенной дневной сонливости, а она часто сопровождает нарушения ночного сна у пациентов [31, 33]. Дозу клоназепама следует подбирать постепенно и осторожно. В этой ситуации для терапии нарушений сна при БП следует рассматривать назначение мелатонина. В проведенном нами сравнительном исследовании клоназепама и мелатонина при нарушениях сна у пациентов с БП без деменции был продемонстрирован ряд преимуществ последнего [34]. Прежде всего это отсутствие повышенной дневной сонливости и негативного влияния на когнитивные функции, которые наблюдались при приеме клоназепама.

Таким образом, существуют веские аргументы в пользу того, что мелатонин способен нормализовать циркадные ритмы и улучшать сон при БП.

Помимо положительного влияния на суточную структуру сна, мелатонин при БП и других нейродегенеративных заболеваниях характеризуется более направленным действием на молекулярные основы нейродегенеративного процесса. При этом опосредуемая мелатонином нейропротекция определяется не только указанными выше антиоксидантными свойствами молекулы, но и более специфическими эффектами, например снижением выраженности астроглиоза и апоптоза – одного из ключевых триггеров апоптозного патогенетического каскада при БП, травмах центральной нервной системы и других патологических процессах [35, 36].

Такая мультимодальность механизмов действия мелатонина, по-видимому, может объяснять и некоторые другие

(ценные для пациентов с БП) клинические эффекты препарата – его противотревожную и анксиолитическую активность, а также корректирующее влияние на синдром хронической усталости [37–39].

В России наиболее хорошо изученным мелатонином является Мелаксен («Юнифарм»). Так, на базе кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) с целью определения эффективности Мелаксена при БП было проведено открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование [34]. В исследование было включено 38 пациентов, которых случайным образом разделили на 2 группы: в 1-й группе (20 человек) дополнительно к предшествующей дофаминергической терапии был назначен Мелаксен в дозе 3 мг за 30 мин до сна в течение 6 нед; во 2-й группе (18 человек) был назначен клоназепам в дозе до 2 мг на ночь (с постепенным титрованием дозы в течение 4 нед начиная с 0,5 мг). Через 6 нед пациенты, принимавшие Мелаксен, отмечали выраженные улучшения качества сна в виде снижения времени, необходимого для засыпания, увеличения продолжительности сна, уменьшения количества пробуждений. Пациенты, принимавшие клоназепам, также отмечали сходную положительную динамику нарушений ночного сна, однако они предъявляли жалобы на развившуюся в результате терапии повышенную дневную сонливость, снижение концентрации внимания и настроения. Еще в одном исследовании, проведенном на кафедре неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и в московском Центре экстрапирамидных заболеваний, изучалось влияние Мелаксена на выраженность первичных нарушений сна и бодрствования у больных с ранними и развернутыми стадиями БП ($n = 30$) [40]. Кроме того, изучалось влияние Мелаксена на аффективные нарушения (депрессивный и тревожный синдромы), показатели качества жизни и повседневной активности больных, оценивался спектр побочных эффектов. На фоне ежедневного приема препарата Мелаксен 3 мг/сут перед сном на протяжении 6 нед отмечались улучшения качества и продолжительности сна у больных с разными стадиями БП; отмечалось также достоверное уменьшение депрессии по шкале Гамильтона и нарушений сна по Питтсбургской шкале оценки сна. Дневная сонливость у больных с разными стадиями БП на фоне приема Мелаксена значительно уменьшилась. По итогам исследования был сделан вывод, что Мелаксен нормализует циркадные ритмы, обладает снотворным эффектом, хотя и не является снотворным препаратом в привычном смысле.

Возможности применения мелатонина при БА

Эффективность применения мелатонина продемонстрирована и при БА, причем как через призму его антиоксидантной активности, так и в качестве корректора циркад-

ных ритмов. Выявлено снижение токсичности β -амилоида, особенно на уровне митохондрий, при применении мелатонина. Более того, на модели трансгенных мышей установлено, что введение мелатонина приводит к снижению агрегации β -амилоида [41]. Агрегированный β -амилоид генерирует реактивные формы кислорода, приводящие к гибели нейронов за счет повреждения липидов, белков и нуклеиновых кислот у пациентов с БА. В исследовании на трансгенных мышках APP/PS1, получавших в течение 1 мес мелатонин, отмечено снижение на 25–50% уровня β -амилоида в митохондриях [42]. Применение мелатонина не только приводит к снижению таких проявлений апоптоза, как уплотнение клетки и формирование апоптозных телец – мембранных пузырьков, но также проявляет антиамилоидное действие через несколько механизмов. β -амилоид, индуцируя окислительный стресс, повреждает митохондриальную ДНК, образует белковые карбонилы, индуцирует перекисное окисление липидов и влияет на структуру митохондриальной мембраны. Каждое из этих действий, которые вызывают митохондриальную дисфункцию, предотвращается при введении мелатонина. Мелатонин также ингибирует образование амилоидных фибрилл [43, 44]. Расстройства сна встречаются у 45% больных БА. Большинство этих нарушений (повышенная дневная сонливость, трудность засыпания вечером, фрагментация ночного сна и раннее утреннее пробуждение) встречаются и при физиологическом старении, однако при БА они имеют более драматический характер и значительно снижают качество жизни как самого больного, так и людей, ухаживающих за ним.

В настоящее время существенно возрос интерес к оценке потенциального влияния нарушений сна на патофизиологические процессы, вовлеченные в развитие БА. Как известно, накопление нейротоксических β -амилоидных бляшек (в связи с повышением уровня β -амилоида в интерстициальной жидкости) играет центральную роль в патогенезе БА. Орехсин, или гипокретин – это главный нейротрансмиттер, регулирующий бодрствование. Были проведены экспериментальные работы с использованием микродиализа, в которых было выявлено повышение уровня β -амилоида в интерстициальной жидкости на фоне недосыпания (депривации сна), а также введения орехсина у мышей. В то же время введение антагониста орехсина приводило к снижению уровня β -амилоида в интерстициальной жидкости. Таким образом, было высказано предположение, что хроническое недосыпание может играть роль в патогенезе БА [45]. Это предположение было подтверждено при помощи функциональной нейровизуализации. При проведении РiВ-ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография с питтсбургским лигандом В) была обнаружена корреляционная связь между меньшей продолжительностью сна и повышенным содержанием β -амилоида у 70 пожилых людей [46]. Рассматривается вопрос о взаимосвязи между

аллелем $\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е (АроЕ4) и развитием расстройств сна. Взаимосвязь наличия АроЕ4 и расстройств сна (в том числе снижение общей длительности ФБС) выявлена у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией [47]. Высказано предположение, что это может быть связано со снижением содержания мелатонина у носителей АроЕ4, причем его содержание достоверно ниже у пациентов с наличием этого гена в гомозиготном состоянии (4/4), чем в гетерозиготном [48].

Перспективными представляются исследования по оценке влияния на течение БА гибридных соединений мелатонина с другими активными веществами, такими как такрин, куркумин, N,N-дибензил(N-метил)амин, сульфорафан, мептазинол, феруловая кислота и даже донепезил [49]. Мелатонин может быть также полезен и при активно обсуждаемом сейчас применении клеточных регенеративных технологий (стволовых клеток) при нейродегенеративных заболеваниях. Одной из существенных причин, ограничивающих применение такого лечения, остается низкая выживаемость введенных стволовых клеток. Предполагается, что мелатонин выполняет важную роль в регулировании пролиферации, миграции и дифференциации стволовых клеток и его применение может повысить эффективность проводимой регенеративной терапии [50].

Таким образом, в настоящее время накоплены убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии у мелатонина существенного нейропротективного потенциала при возрастной нейродегенеративной патологии на примере БП и БА. Имеющиеся результаты клинических исследований позволяют рекомендовать это средство для терапии первичных расстройств сна (фрагментации и нарушений поведения в ФБС) у пациентов с БП уже на ранних стадиях заболевания.

Возможности применения мелатонина при заболеваниях и травмах периферической нервной системы

Отдельного внимания заслуживает возможность применения мелатонина при повреждении периферических нервов. Известно, что для восстановления нерва важное значение имеет активация пролиферации шванновских клеток. В работе Н.М. Chang et al. была показана возможность стимуляции мелатонином пролиферации шванновских клеток и улучшение регенерации нервов после их повреждения [51]. Терапевтический потенциал мелатонина при травматической невропатии продемонстрирован на модели с выполнением пинеалэктомии. В 2005 г. были представлены результаты работы по изучению влияния неонатальной пинеалэктомии на структуру периферических нервов [52]. Выявлено, что при перерезке седалищного нерва у крыс, которые перенесли пинеалэктомию, повышается содержание коллагена и усиливается формирование невромы, при этом введение экзогенного мелатонина приводит к снижению коллагена и активации регенерации нерва. Кроме того, при-

менение мелатонина способствует активизации спрутинга [53]. Продemonстрировано также болеутоляющее действие мелатонина при дегенерации периферических нервов [54]. Отмечено, что применение мелатонина приводит к снижению активности NO-синтазы и уровня свободных радикалов в клетках ядра подъязычного нерва при его пересечении [55]. G. Shokouhi et al. в результате оценки нейропротективного действия мелатонина при травме седалищного нерва установили, что применение низких доз приводит к уменьшению разрушения аксона и миелиновой оболочки за счет снижения перекисного окисления липидов [56].

Таким образом, данные представленных исследований дают весомые основания предполагать, что применение мелатонина при повреждении периферических нервов значительно повышает возможности их восстановления.

Возможности применения мелатонина при РС

В настоящее время активно обсуждается возможность использования мелатонина в терапии РС [57]. Уже выявлена его эффективность в купировании депрессии и офтальмопатии при РС, главным образом за счет антиоксидантных эффектов гормона [58, 59]. Кроме того, мелатонин, как отмечалось выше, является эффективным нейропротектором, способным в том числе тормозить процесс демиелинизации нервных волокон и даже стимулировать их миелинизацию [60, 61]. Также имеются сообщения о положительном действии мелатонина на течение РС [62]. В настоящее время проводится двойное слепое плацебоконтролируемое исследование мелатонина у больных РС с оценкой его влияния на никтурию и повышенную утомляемость при этом заболевании [63]. Однако, несмотря на такое большое количество обнадеживающих результатов исследований, существуют весомые основания полагать, что иммунорегуляторная активность мелатонина может помешать реализации его нейропротективного действия при РС. Так, Е.М. Куклина установила, что мишенью действия мелатонина при РС является субпопуляция Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокин интерлейкин-17 (Th17) [57]. Именно активация Th17 провоцирует нейровоспаление, а сдвиг баланса между Th17 и регуляторными Т-клетками приводит к срыву иммунной толерантности и, как следствие, к развитию аутоиммунных процессов. Таким образом, мелатонин-зависимая регуляция дифференцировки Th17 может являться механизмом индукции и/или прогрессирования РС.

Возможности применения мелатонина при эпилепсии

Эпилепсия – одно из самых распространенных хронических неврологических расстройств. Несмотря на доступность большого количества противоэпилептических препаратов, у 30% пациентов невозможно справиться с эпилептическими приступами и достичь медикаментозного контроля над болезнью. Этой группе пациентов необходимо назначение политерапии, которая часто приводит к ряду неже-

лательных эффектов. Проблема улучшения переносимости противоэпилептических препаратов является весьма актуальной. С целью оценки эффективности и переносимости мелатонина в качестве дополнительного препарата в лечении эпилепсии был подготовлен кокрановский обзор, который продемонстрировал отсутствие возможности обобщения результатов исследования в метаанализ в связи с недостаточным количеством работ с должным дизайном [64]. В то же время ни в одном из исследований не было отмечено отрицательного влияния мелатонина на течение эпилепсии. Несмотря на отсутствие работ с требующимся дизайном, всё же имеются сообщения о купировании приступов на фоне внутрибрюшинного введения высоких доз мелатонина у крыс [65]. Есть данные об улучшении качества сна при эпилепсии на фоне терапии мелатонином за счет снижения длительности засыпания и частоты пробуждений, а также о снижении частоты приступов у пациентов с расстройствами сна [66, 67]. В лабораторных условиях установлено, что применение мелатонина при эпилепсии приводит к снижению судорожной готовности головного мозга: пинеалэктомия повышает, а экзогенное введение мелатонина снижает отрицательное влияние эпилептической активности во время беременности на мозжечок у потомства крыс [68].

Учитывая значимость митохондриального оксидативного стресса в формировании биоэнергетических нарушений и реализации апоптотического варианта гибели клеток, не вызывает сомнений то, что митохондриотропные антиоксиданты займут достойное место в качестве базисных элементов патогенетически обоснованной фармакологической коррекции различных заболеваний нервной системы. К настоящему времени осознана потребность в таких препаратах, установлены пути предупреждения митохондриальной дисфункции, поэтому перечень митохондриотропных препаратов, безусловно, будет расширяться, и мы вправе ожидать появления в арсенале клинической медицины новых лекарственных средств. При этом на сегодняшний день реально доступными в клинической практике средствами, кроме мелатонина, мы не располагаем.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. Русский медицинский журнал 2005;13(26):1755-60. [Arushanyan EB. Pineal hormone melatonin and its therapeutic opportunities. Russian Medical Journal 2005;13(26):1755-60 (In Russian)].
2. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. Endocrine Journal 1993;1:57-60.
3. Анисимов В.Н. Влияние мелатонина на процесс старения. В кн.: Мелатонин в норме и патологии. Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И., Малиновской Н.К., Анисимова В.Н. М.: Медпрактика-М; 2004: 223-46. [Anisimov VN. Influence of melatonin on the aging process. In: Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK, Anisimov VN, editors. Melatonin in norm and pathology. Moscow: Medpraktika-M; 2004: 223-46 (In Russian)].
4. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство. Под ред. Хурцилавы О.Г., Плужникова Н.Н., Накаписа Я.А. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2012. 340 с. [Oxidative stress and inflammation: a pathogenetic

- partnership. Khurtsilava OG, Pluzhnikov NN, Nakatis JaA, editors. Saint Petersburg, Russia: North-Western State Medical University named after Mechnikov II; 2012. 340 p. (In Russian)].
5. Wataf A, Azrielant S, Bragazzi NL, Sharif K, David P, Katz I, Aljadeff G, Quaresma M, Tanay G, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. Seasonality and autoimmune diseases: the contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 2017 Aug;82:13-30.
 6. Schapira AH, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA* 2004 Jan;291(3):358-64.
 7. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2015;20(4):4-13. [Illarioshkin SN. Modern view on etiology of Parkinson's disease. *Neurological Journal* 2015;20(4):4-13 (In Russian)].
 8. LeWitt PA. Clinical trials of neuroprotection in Parkinson's disease: long-term selegiline and alpha-tocopherol treatment. *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 1994 Jan;43:171-81.
 9. Ward CD. Does selegiline delay progression of Parkinson's disease? A critical re-evaluation of the DATATOP study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1994 Feb;57(2):217-20.
 10. Zeevalk GD, Manzano L, Sonsalla PK, Bernard LP. Characterization of intracellular elevation of glutathione (GSH) with glutathione monoethylester and GSH in brain and neuronal cultures: relevance to Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 2007 Feb;203(2):512-20.
 11. Hauser RA, Lyons KE, McClain T, Carter S, Pelmutter D. Randomized, double-blind, pilot evaluation of intravenous glutathione in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009 May;24(7):979-83.
 12. Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Gaia MM, Ortiz GG, Reiter RJ. Melatonin is protective against MPTP-induced striatal and hippocampal lesions. *Life Sciences* 1997;60(2):PL23-9.
 13. Thomas B, Mohanakumar KP. Melatonin protects against oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the mouse nigrostriatum. *Journal of Pineal Research* 2004 Jan;36(1):25-32.
 14. Terzioglu M, Galter D. Parkinson's disease: genetic versus toxin-induced rodent models. *The FEBS Journal* 2008 Apr;275(7):1384-91.
 15. Saravanan KS, Sindhu KM, Mohanakumar KP. Melatonin protects against rotenone-induced oxidative stress in a hemiparkinsonian rat model. *Journal of Pineal Research* 2007 Apr;42(3):247-53.
 16. Singhal NK, Srivastava G, Agrawal S, Jain SK, Singh MP. Melatonin as a neuroprotective agent in the rodent models of Parkinson's disease: is it all set to irrefutable clinical translation? *Molecular Neurobiology* 2012 Feb;45(1):186-99.
 17. Ono K, Mochizuki H, Ikeda T, Nihira T, Takasaki J, Teplow DB, Yamada M. Effect of melatonin on α -synuclein self-assembly and cytotoxicity. *Neurobiology of Aging* 2012 Sep;33(9):2172-85.
 18. Литвиненко И.В., Красаков И.В. Терапевтический потенциал мелатонина при болезни Паркинсона: от нормализации циркадианных ритмов к нейропротекции. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология* 2012;1:15-8. [Litvinenko IV, Krasakov IV. Therapeutic potential of melatonin in Parkinson's disease: from normalization of circadian rhythms to neuroprotection. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology* 2012;1:15-8 (In Russian)].
 19. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology* 2010;72:517-49.
 20. Fukuya H, Emoto N, Nonaka H, Yagita K, Okamura H, Yokoyama M. Circadian expression of clock genes in human peripheral leukocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007 Mar;354(4):924-8.
 21. Massironi G, Galluzzi S, Frisoni GB. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *International Psychogeriatrics* 2003 Dec;15(4):377-83.
 22. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Vykhovanets OV, Antoch MP. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes & Development* 2006 Jul;20(14):1868-73.
 23. Cai Y, Liu S, Sothern RB, Xu S, Chan P. Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2010 Apr;17(4):550-54.
 24. Adi N, Mash DC, Ali Y, Singer C, Shehadeh L, Papapetropoulos S. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease. *Medical Science Monitor* 2010 Feb;16(2):BR61-7.
 25. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Medicine* 2003 Jul;4(4):281-4.
 26. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Movement Disorders* 1999 May;14(3):507-11.
 27. Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, Mukai M, Etoh Y, Yamamoto K, Kotorii T, Ohshima H, Ohshima M, Maeda H. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001 Jun;55(3):267-9.
 28. Anderson KN, Shneerson JM. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009 Jun;5(3):235-9.
 29. Anderson KN, Jamieson S, Graham AJ, Shneerson JM. REM sleep behavior disorder treated with melatonin in a patient with Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110(5):492-5.
 30. Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *The American Journal of Medicine* 1996;100(3):333-7.
 31. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000 Feb;123(Pt 2):331-9.
 32. Schulz A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder. *Journal of Sleep Research* 1999 Dec;8(4):321-2.
 33. Grace JB, Walker MP, McKeith IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000 Nov;15(11):1028-33.
 34. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройство сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(12):26-30. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disorders in Parkinson's disease without dementia: a comparative randomized controlled study of melatonin and clonazepam. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(12):26-30 (In Russian)].
 35. Babae A, Eftekhari-Vaghefi SH, Asadi-Shekaari M, Shahrokhi N, Soltani SD, Malekpour-Afshar R, Basiri M. Melatonin treatment reduces astrogliosis and apoptosis in rats with traumatic brain injury. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2015 Sep;18(9):867-72.
 36. Yan J, Fu Q, Cheng L, Zhai M, Wu W, Huang L, Du G. Inflammatory response in Parkinson's disease (Review). *Molecular Medicine Reports* 2014 Nov;10(5):2223-33.
 37. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.Н. Нарушения сна в неврологической практике: роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна и бодрствования у пациентов с болезнью Паркинсона. *Клиницист* 2013;1:70-4. [Fedorova NV, Nikitina AV, Gubanova EN. Sleep disorders in neurological practice: the role of melatonin in the treatment of primary disorders of sleep and wakefulness in patients with Parkinson's disease. *Clinicist* 2013;1:70-4 (In Russian)].
 38. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Amisnoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Medicine* 2005 Sep;6(5):459-66.
 39. Датиева В.К., Росинская А.В., Левин О.С. Применение мелатонина для коррекции синдрома хронической усталости и нарушений циркадного ритма при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(7-2):77-81. [Datieva VK, Rosinskaia AV, Levin OS. The use of melatonin in the treatment of chronic fatigue syndrome and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(7-2):77-81 (In Russian)].
 40. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.В. Роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна у пациентов с болезнью

- Паркинсона. Consilium Medicum. Неврология и ревматология 2012;2:84-90. [Fedorova NV, Nikitina AV, Gubanova EV. The role of melatonin in the treatment of primary sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology 2012;2:84-90 (In Russian)].
41. Olcese JM, Cao C, Mori T, Mamcarz MB, Maxwell A, Runfeldt MJ, Wang L, Zhang C, Lin X, Zhang G, Arendash GW. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *Journal of Pineal Research* 2009 Aug;47(1):82-96.
 42. Dragicevic N, Copes N, O'Neal-Moffitt G, Jin J, Buzzeo R, Mamcarz M, Tan J, Cao C, Olcese JM, Arendash GW, Bradshaw PC. Melatonin treatment restores mitochondrial function in Alzheimer's mice: a mitochondrial protective role of melatonin membrane receptor signaling. *Journal of Pineal Research* 2011 Aug;51(1):75-86.
 43. Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco Quinto J, Henry TL, Poeggeler B, Herbert D, Cruz-Sanchez F, Chyan YJ, Smith MA, Perry G, Shoji M, Abe K, Leone A, Grundke-Ikbal I, Wilson GL, Ghiso J, Williams C, Refolo LM, Pappolla MA, Chain DG, Neria E. Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 2003 Jun;85(5):1101-8.
 44. Cheng X, van Breemen RB. Mass spectrometry-based screening for inhibitors of beta-amyloid protein aggregation. *Analytical Chemistry* 2005 Nov;77(21):7012-5.
 45. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009 Nov;326(5955):1005-7.
 46. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu M, Simonsick EM, Bilgel M, Zhou Y, Wong DF, Ferrucci L, Resnick SM. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurology* 2013 Dec;70(12):1537-43.
 47. Hita-Yañez E, Atienza M, Cantero JL. Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. *Sleep* 2013 Sep;36(9):1327-34.
 48. Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 Jan;84(1):323-7.
 49. Ramos E, Egea J, de Los Ríos C, Marco-Contelles J, Romero A. Melatonin as a versatile molecule to design novel multitarget hybrids against neurodegeneration. *Future Medicinal Chemistry* 2017 May;9(8):765-80.
 50. Zhang S, Chen S, Li Y, Liu Y. Melatonin as a promising agent of regulating stem cell biology and its application in disease therapy. *Pharmacological Research* 2017 Mar;117:252-60.
 51. Chang HM, Liu CH, Hsu WM, Chen LY, Wang HP, Wu TH, Chen KY, Ho WH, Liao WC. Proliferative effects of melatonin on Schwann cells: implication for nerve regeneration following peripheral nerve injury. *Journal of Pineal Research* 2014 Apr;56(3):322-32.
 52. Turgut M, Uysal A, Pehlivan M, Oktem G, Yurtseven ME. Assessment of effects of pinealectomy and exogenous melatonin administration on rat sciatic nerve suture repair: an electrophysiological, electron microscopic, and immunohistochemical study. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2005 Jan;147(1): 67-77.
 53. Turgut M, Kaplan S. Effects of melatonin on peripheral nerve regeneration. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2011;5(2):100-8.
 54. Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M. Anti-hyperalgesic, but not antialloodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sciences* 2006 Mar;78(14):1592-7.
 55. Chang HM, Ling EA, Lue J, Wen CY, Shieh JY. Melatonin attenuates neuronal NADPH-d/NOS expression in the hypoglossal nucleus of adult rats following peripheral nerve injury. *Brain Research* 2000 Aug;873(2):243-51.
 56. Shokouhi G, Tubbs RS, Shoja MM, Hadidchi S, Ghorbanihaghjo A, Roshangar L, Farahani RM, Mesgari M, Oakes WJ. Neuroprotective effects of high-dose vs low-dose melatonin after blunt sciatic nerve injury. *Child's Nervous System* 2008 Jan;24(1):111-7.
 57. Куклина Е.М. Мелатонин как фактор индукции рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;116(5):102-5. [Kuklina EM. Melatonin as an inducing factor for multiple sclerosis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(5):102-5 (In Russian)].
 58. Akpinar Z, Tokgöz S, Gökbel H, Okudan N, Uğuz F, Yılmaz G. The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. *Psychiatry Research* 2008;161(2):253-7.
 59. Sandyk R. Diurnal variations in vision and relations to circadian melatonin secretion in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience* 1995 Nov;83(1-2):1-6.
 60. Daglioglu E, Serdar Dike M, Kilinc K, Erdogan D, Take G, Ergunçor F, Okay O, Biyikli Z. Neuroprotective effect of melatonin on experimental peripheral nerve injury: an electron microscopic and biochemical study. *Central European Neurosurgery* 2009 Aug;70(3):109-14.
 61. Villapol S, Fau S, Renolleau S, Biran V, Charriaut-Marlangue C, Baud O. Melatonin promotes myelination by decreasing white matter inflammation after neonatal stroke. *Pediatric Research* 2011 Jan;69(1):51-5.
 62. Kang JC, Ahn M, Kim YS, Moon C, Lee Y, Wie MB, Lee YJ, Shin T. Melatonin ameliorates autoimmune encephalomyelitis through suppression of intercellular adhesion molecule-1. *Journal of Veterinary Science* 2001 Aug;2(2):85-9.
 63. Delgado D, Canham L, Cotterill N, Cottrell D, Drake MJ, Inglis K, Owen D, White P. Protocol for a randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial of Melatonin for treatment of Nocturia in adults with Multiple Sclerosis (MeNiMS). *BMC Neurology* 2017 Mar;17(1):63.
 64. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Aug;8:CD006967.
 65. Mevissen M, Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neuroscience Letters* 1998 Nov;57(1):13-6.
 66. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, Glauser TA. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Medicine* 2015 May;16(5):637-44.
 67. Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlemann G, Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biological Signals and Receptors* 1999 Jan-Apr;8(1-2):105-10.
 68. Uyanikçil Y, Turgut M, Ateş U, Baka M, Yurtseven ME. Beneficial effects of melatonin on morphological changes in postnatal cerebellar tissue owing to epileptiform activity during pregnancy in rats: light and immunohistochemical study. *Brain Research. Developmental Brain Research* 2005 Oct;159(2):79-86.

Therapeutic Potential of Melatonin in Neurological Disorders

I.V. Litvinenko, I.V. Krasakov, N.V. Tsygan, and S.N. Illarionshkin

Many neurological disorders have oxidative stress and mitochondrial dysfunction as the basis of their pathogenesis. Age-related decrease of melatonin levels and associated activation of oxidative stress suggest that this substance is not merely a circadian rhythms generator. A substantial number of publications are devoted to the potential of this substance to correct sleep disorders; however, it may serve as a regulator of antioxidative enzymes, free radicals acceptor and mitochondrial radicals antagonist. Melatonin may also modulate inflammation and immune system activity, and may demonstrate neuroprotective effect. We review the usage of melatonin in the treatment of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, disorders of peripheral nervous system and epilepsy.

Key words: melatonin, disorders of nervous system, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis.

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ

Рег. уд. П N015325/01 от 29.08.2008. Представительство Корпорации «Юнифарм, Инк.» (США).
115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс: +7 (495) 995 7767. www.unipharm.ru
на правах рекламы



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ