

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕЛАТОНИНА

Э. Б. Арушанян

Кафедра фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России

Представлены современные данные о лечебных возможностях гормона мелатонина при различных соматических заболеваниях, базирующиеся на понимании его биологической роли и механизмов протективного действия. Авторы подчеркивают необходимость учета ряда условий для получения клинически надежных результатов при использовании мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, лечебные свойства, механизм защитного действия

UNIVERSAL THERAPEUTIC PROPERTIES OF MELATONIN

E.B. Arushanyan

Stavropol State Medical Academy

A review of current data on the therapeutic potential of melatonin for the treatment of various somatic diseases is presented with reference to its biological role and mechanism of protective action. A number of factors and conditions need to be taken into consideration to ensure clinical efficacy of melatonin therapy.

Key words: melatonin, clinical efficacy, mechanism of action

Биологические и фармакологические свойства мелатонина (МТ) — основного гормона шишковидной железы (эпифиза) — в последние годы все чаще привлекают внимание исследователей. Среди прочего это объясняется найденной у МТ способностью вмешиваться в функцию самых разных органов и систем, проявлением чего служит его достаточно универсальные терапевтические свойства, которые определяются своеобразием его биологической роли.

Биологические особенности мелатонина

В середине XX века МТ был впервые выделен из эпифиза животных и позднее идентифицирован в качестве специфического эпифизарного гормона. Благодаря совместным усилиям специалистов в самых разных областях знаний на сегодняшний день во многом стали известны процессы, которые сопутствуют формированию гормона и определяют необычайно широкий диапазон его биологической активности. Эти сведения подробно освещены в серии обзорных публикаций [1—3] и кратко их можно свести к двум главным положениям.

Во-первых, синтез индольного соединения МТ в секреторных клетках эпифиза пинеалоцитах — происходит в несколько этапов. Начальным звеном служит триптофан, который через серотонин и N-ацетилсеротонин превращается в конечный гормон. Ключевыми ферментами синтеза служат N-ацетилтрансфераза и гидроксиндол-O-метилтрансфераза. Образовавшийся МТ секретируется преимущественно в цереброспинальную жидкость, откуда поступает в сосудистое русло, а затем током крови разносится по всему организму. В различных мозговых структурах и периферических органах эффекты гормона реализуются посредством специфических рецепторов (преимущественно типа МТ1 и МТ2).

Во-вторых, образование эпифизарного МТ вне зависимости от видовых особенностей животных максимально выражено в темный и минимально — в светлый

период суток. Это обстоятельство позволило считать эпифиз важной хронотропной железой, обеспечивающей за счет тесных морфофункциональных связей с водителем суточного ритма — супрахиазматическими ядрами гипоталамуса — циркадианные колебания различных физиологических функций. Общепризнано, что МТ естественный организатор биологических ритмов — хронобиотика и универсального адаптогенного гормона.

Описанные представления сформировались на основе многолетнего изучения физиологии эпифиза и секретируемых им биологически активных соединений (кстати, не только индольной, но и пептидной природы). Между тем уже в 70-е годы минувшего века иммуногистохимическая техника позволила установить наряду с эпифизарным МТ существование собственного МТ в различных периферических тканях. Содержащие его в большинстве своем энтерохромаффинные клетки, принадлежащие к разряду апудоцитов, наиболее полно представлены в различных элементах желудочно-кишечного тракта, в том числе в поджелудочной железе и гепатобиллиарной системе [4, 5].

Как и в эпифизе, такой МТ проходит аналогичные этапы синтеза при участии тех же ферментов. Замечательно, что его общее количество в ткани этих органов в десятки раз превосходит уровень плазменного МТ эпифизарного происхождения. После удаления эпифиза исчезают суточные колебания содержания гормона в плазме крови, но за счет периферических клеточных элементов в дневные часы он продолжает в определенном количестве удерживаться в сосудистом русле.

Считается, что внеэпифизарный МТ может играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для региональной координации клеточных функций. Циркулирующий в крови МТ за счет своей высокой липофильности может, действуя как типичный гормон, достигать далеко расположенных клеток-мишеней [6,7]. Поскольку МТ оказывается мощным эндогенным «поглотителем» свободных радикалов, успешным иммуномодулятором и антиоксидантом (см. ниже), он,

по-видимому, способен обеспечивать универсальную защиту клеток центральной нервной системы и периферических органов, вмешиваясь в патологические процессы любого происхождения.

Эффекты как периферического (регионального), так и центрального (эпифизарного) МТ реализуются посредством специфических МТ-рецепторов обоих типов, идентифицированных практически во всех органах желудочно-кишечного тракта, а также в сердечной мышце, сосудах, клетках крови и др. Впрочем, порой между указанными рецепторами существуют топографические и функциональные различия. Например, если в слизистой оболочке желудка и в ткани поджелудочной железы плотность МТ1-рецепторов и экспрессия их протеинов обнаруживают четкий суточный ритм с максимальными значениями в темновом периоде, то подобная ритмика отсутствует у МТ2-рецепторов [8, 9].

Спектр лечебных возможностей мелатонина

Действительно, анализ обширной литературы последних лет позволяет очертить поразительно широкий круг самых разных заболеваний, при которых экспериментально и отчасти в клинических условиях обоснованы лечебные достоинства МТ. Среди прочего представлены убедительные доказательства его эффективности при функциональных (инсомния, неврозы, психогенная депрессия) и органических (черепно-мозговая травма, болезнь Альцгеймера и Паркинсона, эпилепсия) поражениях головного мозга с целью потенцирования обезболивания в хирургической практике, в дерматологии (экзема), офтальмологии (глаукома и катаракта), при комплексном лечении некоторых онкологических и ряда других заболеваний.

Для терапии особый интерес, естественно, представляет возможность использования МТ при различных соматических расстройствах. В частности, показана способность МТ оказывать модуляторное влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы [10—12]. Благодаря этому в качестве одного из регуляторов системного артериального давления и работы сердца МТ оказался востребован при гипертонической болезни [13—16], острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения [17]), стенокардии и кардиальной аритмии [18, 19].

Точно так же сравнительно давно МТ нашел применение в гастроэнтерологии в терапии различных поражений желудка и кишечника. И в этом случае использование гормона оправдано его участием в регуляции нормальной и патологически измененной деятельности желудочно-кишечного тракта [5, 20, 21]. Действительно, применение МТ повышает эффективность обычной лечебной тактики в случае язвенной болезни желудка [22, 23], синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита и болезни Крона [24—27], рефлюксной болезни [28].

С учетом изложенного несомненный практический интерес представляет вопрос об эффективных дозах и схемах применения МТ. Будучи естественным метаболитом, он достаточно безопасен в качестве фармакологического препарата, не дающего токсических эффектов даже в высоких дозах. Известны случаи длительного применения МТ у людей в ежедневной дозе по 100—150 мг без каких-либо серьезных последствий. Между тем, судя по приведенным данным литературы, отчетливые клинические результаты удается получить при повторных приемах препарата в достаточно низких дозах (3—5 мг) перед сном. Указанные дозы, кстати, близки к тем, какие рекомендуют для борьбы с инсомнией. Лечение обычно проводится курсами, их длительность варьирует от нескольких недель до 3—4 мес. Как показывает анализ результатов клинических исследований, достичь большего успеха позволяет комбинированная терапия, когда МТ включают в обычную схему назначения традиционных лекарственных средств [29].

Системные и клеточные механизмы терапевтической активности мелатонина

Чем же определяются довольно универсальные лечебные возможности МТ? По-видимому, в первую очередь они обусловлены своеобразием биологической роли естественного гормона эпифиза, который обладает поистине уникальной способностью вмешиваться практически в любые физиологические процессы. Знаменательно, что, никогда не определяя ни один из них, МТ в случае отклонения того или иного процесса от нормы неизменно обеспечивает его универсальную поправочную регуляцию адаптивного характера [2]. При этом с фармакодинамических позиций, на наш взгляд, необходимо четко различать сдвиги, вызываемые МТ на системном и клеточном уровнях, в происхождение которых центральный (эпифизарный) и периферический (региональный, паракринный) МТ вносят неодинаковый вклад.

С точки зрения системных механизмов ведущее значение должно иметь кардинальное свойство МТ — обеспечивать восстановление, синхронизацию биологических ритмов разной частоты и формирование в первую очередь более четкого суточного периодизма. На этом, очевидно, базируется способность экзогенного МТ оказывать гипногенное действие, ликвидировать проявления широтного десинхроноза [30, 31]. Стабилизация ритмических процессов служит одной из причин устойчивости к различным патогенным воздействиям, коль скоро дезорганизация биоритмов служит обязательным аккомпанементом любого заболевания, а также слагаемым лечебного действия многих фармакологических средств [32].

Другим важным составным элементом всякой успешной терапии системного характера, как полагаем, следует признать комплексное влияние МТ на высшую нервную деятельность у человека и животных. Уникальный профиль психофармакологической активности гормона складывается из одновременной нормализации системы сон—бодрствование, эмоциональной реактивности, аффективной и когнитивной сфер. В конечном счете это определяет своеобразную стабилизацию психической деятельности [33]. В сочетании с ритморганизующими свойствами МТ таким путем достигается не только усиление специфической активности психотропных средств разных классов, но и повышение общей резистентности организма, а у людей — еще и субъективное улучшение самочувствия. Не вызывает сомнения, что оптимальный психоэмоциональный настрой пациентов важен для успешной медикаментозной борьбы с любыми формами патологии.

У эпифизарного МТ показана способность вмешиваться в деятельность периферических эндокринных желез. Отчасти проявлением его глобальных антистрессорных эффектов может служить, например, модуляция выработки гормонов корой надпочечников. Как свидетельствует проведенный нами ранее анализ собственных наблюдений и данных литературы, в условиях патологической адренокортикальной гиперактивности начинают выходить на первый план тормозные влияния эпифиза на секрецию кортикостероидов, замаскированные в условиях физиологической нормы [34].

Терапевтическим фактором одновременно системного и регионального значения следует признать иммунотропную активность МТ. Между тем слабость иммунной защиты, по современным представлениям, является патогенетическим фактором не только инфекционных, но и ряда соматических заболеваний. Знаменательно, что иммунотропные свойства МТ часто отличает модуляторный характер в виде усиления иммунной реактивности на фоне ее предшествующего снижения и, напротив, ограничение в условиях исходной гиперактивности иммунной системы. При этом гормональный контроль может осуществляться над деятельностью и централь-

ных аппаратов управления ее функцией, и периферических клеточных элементов гуморального и тканевого звеньев иммунитета [35—38].

На клеточном уровне фармакодинамическую природу защитного эффекта МТ также, вероятно, следует оценивать в двух аспектах. Синергизм может зависеть и от специфических (рецепторных), и от неспецифических (внерецепторных) свойств гормона. Уже отмечалось, что специфическая активность реализуется через МТ-рецепторы разного типа, имеющие преимущественно мембранную локализацию. Они идентифицированы практически во всех органах и тканях. Функциональный смысл их существования, по-видимому, определяется необходимостью универсальной модуляции любых физиологических процессов. В частности, в головном мозге рецепторные механизмы определяют вмешательство МТ в активность нейромедиаторных систем и деятельность эмоциогенных структур, в сосудистой стенке регулируют образование вазоактивных факторов, в миокарде обеспечивает кардиопротекцию, в желудочно-кишечном тракте — коррекцию синтеза соляной кислоты, через иммуномодуляцию контролируют противоопухолевую защиту тканей и т. п.

В то же время, минуя специфические рецепторы, МТ вносит существенный вклад в антиоксидантную защиту тканей. За счет своей уникальной способности инактивировать внутриклеточные свободные радикалы и ограничивать процессы перекисного окисления липидов он обеспечивает универсальную защиту любых живых клеток от повреждения. Согласно современным представлениям, последний на клеточном уровне может определять происхождение самых разных видов патологии независимо от того, затрагивает ли она мозговую ткань, сердечную мышцу, печень или какой-либо иной орган.

С этим биологическим свойством МТ, очевидно прежде всего связана его универсальная способность ослаблять побочные эффекты разнообразной фармако-терапии. Отсюда же он показан при различных видах медикаментозной и нелекарственной интоксикации. В частности, его надежное антиоксидантное действие продемонстрировано при передозировке самых разных медикаментов, отравлении промышленными ядами, солями тяжелых металлов [39—41].

Вместе с тем МТ обеспечивает антиоксидантную защиту не только путем нейтрализации свободных радикалов кислорода и азота, но также увеличивая антиоксидантный статус организма в целом, причем существенно превосходя по этому критерию другие известные антиоксиданты, подобные аскорбиновой кислоте и токоферолу. Его антиоксидантная роль включает в себя повышение активности антиоксидантных ферментов (пирувоксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы), усиление синтеза глутатиона и ослабление роли прооксидантных энзимов [42—44]. В качестве дополнительного терапевтически ценного следствия ограничения МТ оксидантного стресса, следует, по-видимому, рассматривать его способность ликвидировать митохондриальную дисфункцию, возникающую при кардиоваскулярной, возрастной, нейродегенеративной патологии. Достаточно селективно воздействуя на мембраны митохондрий, он выступает в роли регулятора их биоэнергетической функции [45—46].

К перечисленным моментам защитного действия МТ на клеточном уровне необходимо добавить еще ряд факторов. Так, в центральной нервной системе и на периферии гормон проявляет отчетливую противовоспалительную активность с нарушением выработки провоспалительных цитокинов и повышением прочности соединительной ткани [47, 48]. Нельзя также игнорировать сдерживающее влияние МТ на апоптоз с одновременным усилением репаративных процессов [49].

Согласно представленным фактам, с одной стороны, введение препаратов МТ обеспечивает отчетливый те-

рапевтический эффект при многих видах соматических заболеваний. С другой стороны, эпифизарный и региональный гормон на системном и клеточном уровнях посредством многих и достаточно надежных механизмов стабилизирует функцию внутренних органов, обеспечивая их защиту от патогенных воздействий.

Между тем в клинической практике препараты МТ востребованы гораздо меньше, чем этого можно было бы ожидать на основе изложенного. При знакомстве с данными литературы очевиден явный разрыв между большим числом экспериментальных исследований, в которых обосновывается эффективность МТ на моделях патологических состояний, и сравнительно малым количеством плацебо-контролируемых масштабных клинических наблюдений. В чем же следует искать причины такого несоответствия?

Проблемы клинического применения мелатонина и возможные пути их решения

Помимо недостаточной информированности клиницистов о терапевтических достоинствах МТ, за этим может стоять целый ряд вполне объективных факторов, несомненно способных разочаровывать исследователей из-за не всегда высокой стабильности получаемых результатов. На наш взгляд, эти факторы обязательно следует принимать в расчет, приступая к практическому использованию его препаратов.

Одним из очевидных, но в то же время непростых моментов служит применяемая доза МТ. Необходимость ее учета при назначении любых медикаментов ни у кого не вызывает сомнения, однако в приложении к экспериментальной и клинической фармакологии МТ это обстоятельство приобретает особую значимость. Во-первых, потому, что в силу своего натурального происхождения гормональный препарат, как отмечалось, нетоксичен и не провоцирует серьезных побочных эффектов, что позволяет использовать его в чрезвычайно широком диапазоне доз. Действительно, в отдельных экспериментальных работах порой можно встретить труднообъяснимые указания на способность МТ едва ли не с равным успехом обеспечивать защиту животных, например от черепно-мозговой травмы, при введении, с одной стороны, в сравнительно умеренных (1—1,5 мг/кг), а с другой — в просто гигантских, по нашему мнению, дозах (200—300 мг/кг).

Во-вторых, в отличие от большинства фармакологических средств, для МТ характерна не типичная линейная зависимость доза—эффект, а так называемая U-образная кривая ответа, когда с увеличением дозы эффект подчас не нарастает, но, напротив, уменьшается и может даже принимать отрицательное значение. Так, в одном из исследований на крысах [50] хроническое введение МТ в более низких дозах (5 и 15 мг/кг) уменьшало проявления оксидантного стресса, тогда как под влиянием высокой дозы (150 мг/кг) установлен обратный сдвиг с усилением стрессовых проявлений.

Получивший распространение в нашей стране препарат МТ выпускается в таблетках, содержащих 3 мг вещества, и в такой начальной дозе он рекомендован для клинического применения, в том числе в качестве гипнотика. Между тем, по отдельным сведениям [51], более отчетливый гипногенный эффект порой удается получить при дозе МТ, меньшей на порядок (0,3 мг). Можно также сослаться на результаты другой работы, авторы которой описали у крыс антиоксидантное действие при дозе лишь 5 мг/кг, но не 1 или 10 мг/кг [52]. Сложно объяснить столь узкий диапазон возможностей МТ, но такого рода факты, очевидно, нельзя игнорировать.

Далее для оптимального применения препаратов МТ, имеющего четкий суточный и сезонный ритм естественной секреции, немаловажен выбор адекватного времени приема. В большинстве клинических исследований прием МТ справедливо приурочен к поздним вечерним

часам, однако необходимость варьирования доз в зависимости от сезона года редко принимают в расчет.

Кроме того, на выраженности эффекта фармакологического МТ у отдельных субъектов уже априори должен заметно сказываться исходный гормональный фон, на котором он используется. Важен учет не только абсолютных величин содержания гормона в биологических жидкостях (крови, моче, слюне) у конкретного больного, но и кривой суточной выработки у него МТ собственным эпифизом. Это подчеркивает необходимость дополнительного включения в терапевтическую тактику при лечении МТ, дополнительных лабораторных методов контроля.

Все перечисленные моменты, несомненно, побуждают с особой тщательностью подходить к индивидуальному подбору эффективных доз МТ.

Наконец, следует принимать в расчет, что терапия препаратами МТ оказывается особенно успешной в случае его сочетания с традиционными лекарственными сред-

ствами [29]. Выполняя в организме адаптогенную, модуляторную функцию, МТ чаще выступает в роли аддитивного лечебного фактора, к тому же способного ограничивать нежелательные побочные реакции других веществ.

Таким образом, естественный гормон мелатонина, вырабатываемый эпифизом и клетками периферических тканей, согласно многочисленным данным современных экспериментальных и клинических наблюдений, открывает большие лечебные возможности. Они обусловлены совокупностью системных и клеточных механизмов, благодаря чему среди прочего могут быть востребованы для изолированной либо комплексной терапии различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Получение надежных клинических результатов при использовании препаратов мелатонина, однако, нуждается в соблюдении ряда условий, которые могут существенно отразиться на его эффективности.

Сведения об авторе:

Арушанян Эдуард Бениаминович; e-mail: eduard.arush@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система; 2007.
2. Арушанян Э. Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь; 2006.
3. Reiter R. J. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone. *News Physiol. Sci.* 1991; 6: 223—227.
4. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. APUD-система (общебиологические и онкологические аспекты). Обнинск; 1993.
5. Bubenik G. A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 33—51.
6. Кветной И. М., Кветная Т. В., Райхлин Н. Т. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза. В кн.: Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика; 2004. 34—47.
7. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V. et al. Melatonin — a pleotropic, orchestrating regular molecule. *Progr. Neurobiol.* 2011; 93: 350—384.
8. Ishii H., Tanaka N., Kobayashi M. et al. Gene structures, biochemical characterization and distribution of rat melatonin receptors. *J. Physiol. Sci.* 2009; 59: 37—47.
9. Pandi-Perumal S. R., Trakht I., Srinivasan V. et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progr. Neurobiol.* 2008; 85: 335—353.
10. Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции. *Экспер. и клин. фармакол.* 2008; 71 (3): 65—71.
11. Малиновская Н. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. В кн.: Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика; 2004: 85—101.
12. Reiter R. J., Tan D. X., Parades S. D. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular diseases. *Ann. Med.* 2010; 42: 276—285.
13. Заславская Р. М., Щербань Э. А., Логвиненко С. И. Оценка различных методов лечения больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией по данным эхокардиографии. *Клин. мед.* 2007; 85 (8): 40—43.
14. Рапопорт С. И., Смирнова А. В., Наумчева Н. Н. и др. Первый опыт применения мелатонина (мелаксена) в профилактике воздействия магнитных бурь у больных с сердечно-сосудистой патологией. *Клин. мед.* 2007; (8): 33—36.
15. Kozirog M., Poliwczak A., Duchnowicz P. et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 261—266.
16. Tengattini S., Reiter R. J., Tan D. X. et al. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J. Pineal Res.* 2008; 44: 16—36.
17. Арушанян Э. Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения. *Рус. мед. журн.* 2010; 18: 57—61.
18. Заславская Р. М., Щербань Э. А., Лилица Г. В. Мелатонин в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин. мед.* 2010; 88 (3): 26—30.
19. Rechcinski T., Trzos E., Wierzbowska-Drabnik K. et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res.* 2010; 33 (1); 56—61.

20. Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. В кн.: Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика; 2004. 102—113.
21. Konturek S. J., Konturek P. C., Brzozowska I. et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58: 381—405.
22. Осадчук А. М., Комаров Ф. И., Осадчук М. А. и др. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни. *Клин. мед.* 2010; 88 (2): 50—53.
23. Konturek P. C., Celinski K., Slomka M. et al. Melatonin and its precursor l-tryptophan prevent acute gastric mucosal damage induced by aspirin in humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 67—75.
24. Рахимова О. Ю. Использование мелатонина в комплексном лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Тер. арх.* 2010; 12: 64—68.
25. Choinacki C., Wisniewska-Jarosinska M., Walecka-Kapica E. et al. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 62: 327—334.
26. Mozaffari S., Rahimi R., Abdollahi M. Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systemic review. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16: 3646—3655.
27. Sanchez-Barcelo E. J., Mediavilla H., Tan D. X. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 2070—2096.
28. Kandil T. S., Moursa A. A., El-Gendy A. A. The potential therapeutic effect of melatonin in gastro-esophageal reflux disease. *B. M. C. Gastroenterol.* 2010; 10: 7—10.
29. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин в комбинированной фармакотерапии заболеваний головного мозга и соматической патологии. *Экспер. и клин. фармакол.* 2011; 74 (9): 39—45.
30. Arendt J., Skene D. J. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 25—39.
31. Zawilska J. B., Skene D. J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61: 383—410.
32. Арушанян Э. Б. Хронофармакология на рубеже веков. Ставрополь; 2005.
33. Арушанян Э. Б. Мелатонин — универсальный стабилизатор психической деятельности. *Журн. высш. нервн. деят.* 2011; 61 (6): 645—659.
34. Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г., Эльбекьян К. С. Место эпифизарно-адренортикальных отношений в поправочной регуляции поведения. *Успехи физиол. наук* 1993; 24: 12—28.
35. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина. *Экспер. и клин. фармакол.* 2002; 65 (Б): 73—80.
36. Carriello-Vico A., Guerrero J. M., Lardone P. J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005; 27: 189—200.
37. Reiter R. J., Calvo J. R., Karbownik M. et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 917: 376—386.
38. Srinivasan V., Maestroni G. J., Cardinali D. P. et al. Melatonin, immune function and aging. *Immune Aging* 2005; 2: 17—27.
39. Арушанян Э. Б. Участие эпифиза в организации устойчивости

- к психотропным веществам. Экспер. и клин. фармакол. 1995; 58 (7): 59—65.
40. **Арушанян Э. Б., Эльбекьян К. С.** Иммунотоксичность солей металлов и защитная роль эпифизарных факторов. Биомед. химия 2006; 52 (6): 547—555.
41. **Reiter R. J., Tan D. X., Sainz R. M.** et al. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. J. Pharm. Pharmacol. 2002; 54: 1299—1321.
42. **Allegra M., Reiter R. J., Tan D. X.** et al. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. J. Pineal Res. 2003; 34: 1—10.
43. **Kumar A., Singh A.** Possible involvement of GABAergic mechanism in protective effect of melatonin against sleep deprivation-induced behavior modification and oxidative damage in mice. Fund. Clin. Pharmacol. 2009; 23: 439—448.
44. **Reiter R. J., Tan D. X., Jou M. J.** et al. Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites. Neuro Endocrinol. Lett. 2008; 29: 391—398.
45. **Andrabi S. A., Sayeed I., Siemen D.** et al. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. FASEB J. 2004; 18: 869—871.
46. **Srinivasan V., Spence D. W., Pandi-Perumal S. R.** et al. Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. Int. J. Alzheimer's Dis. 2011; 21: 234—245.
47. **Esposito E., Cuzzocrea S.** Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. Curr. Neuropharmacol. 2010; 8: 228—242.
48. **Radogna F., Diederich M., Ghibelli L.** Melatonin: a pleotropic molecule regulating inflammation. Biochem. Pharmacol. 2010; 80: 1844—1852.
49. **Munoz-Casares F. G., Padillo F. J., Briceno L.** et al. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas. J. Pineal Res. 2006; 40: 195—203.
50. **Lee S., Jadhov V., Ayer R.** et al. The antioxidant effects of melatonin in surgical brain injury in rats. Acta Neurochir. 2008; 102: 367—371.
51. **Ковальзон В. М., Вейн А. М.** Мелатонин и сон. В кн.: Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика; 2004. 182—191.
52. **Beni S. M., Kohen R., Reiter R. J.** et al. Melatonin-induced neuroprotection after close head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kappaB and AP-1. FASEB J. 2004; 18: 144—151.

Поступила 14.03.12

Уважаемые читатели!

Стоимость подписки на журнал снижена со 2 полугодия 2013 г. Цена номера по каталогу Роспечать для индивидуальных подписчиков составляет 198 руб., для предприятий и организаций 429 руб.

Индивидуальные подписчики могут подписаться на журнал и получать его непосредственно в ОАО «Издательство «Медицина» без наценок за доставку (для жителей Москвы и Подмосковья).

Тел. для справок: 8 (499) 264 52 97.

Подписные индексы на журнал

в каталоге «Роспечать»:

Индекс 71444

для индивидуальных подписчиков

Индекс 71445

для предприятий и организаций

в каталоге «Пресса России»:

Индекс 27881

для индивидуальных подписчиков

Индекс 27882

для предприятий и организаций

Электронная подписка на архивные номера журнала (начиная с выпусков 2012 г.) осуществляется через сайт Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru. Там же можно подписаться на отдельные статьи из номеров текущего года.