

© Э.Б. Арушанян, 2009
УДК 615.015.615.851

ПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭПИФИЗАРНОГО ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Э.Б. Арушанян

Ставропольская государственная медицинская академия

Начиная с 80-х годов минувшего века, в мире возник и продолжает устойчиво удерживаться вплоть до настоящего времени своеобразный «эпифизарный бум» в виде масштабного и всестороннего изучения функциональной роли маленькой мозговой железы эпифиза. Во многом это связано с обнаружением у основного эпифизарного гормона мелатонина уникальной способности оптимизировать функцию разных органов и систем. Свидетельством тому служит огромный фактический материал, полученный в опытах на животных и исследованиях на людях. Исходя из таких сведений, резонно ставится вопрос о возможности клинического использования гормона при самых различных заболеваниях [1, 6].

В нашей стране решение указанной проблемы стало реальным после того, как несколько лет назад на отечественный фармацевтический рынок начал поступать препарат мелатонина под названием мелаксен, производимый фирмой Unipharm Inc (США). Тщательное изучение его фармакологии в ряде отечественных лабораторий и клиник, несомненно, позволило существенно расширить границы лечебного применения мелатонина [13].

Ранее мы уже пытались суммировать сведения о терапевтических возможностях гормона в различных областях неврологии и привлечь к этому вопросу внимание практических врачей [7]. В настоящей работе сделан акцент на целесообразность использования мелатонина преимущественно для борьбы с чрезвычайно распространёнными и весьма актуальными формами неврологической патологии, в основе которых лежат нарушения мозгового кровообращения.

Арушанян Эдуард Бениаминович,
доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель
науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии СтГМА.
Тел.: (8652) 35-48-81. E-mail: arushanyan@inbox.ru

Не останавливаясь подробно на данной проблеме и заведомо упрощая ситуацию, все варианты цереброваскулярной патологии можно, как известно, подразделить на хронические, медленно прогрессирующие и острые нарушения мозговой гемодинамики. К первым относят различные виды так называемой дисциркуляторной энцефалопатии (атеросклеротического, гипертензивного, нейротоксического генеза).

Вторые представлены временными, преходящими расстройствами кровообращения, сопровождаемыми разной степени обратимости очаговыми и общемозговыми симптомами как следствием черепно-мозговой травмы либо инсульта.

Углублённое изучение природы ишемических поражений мозга и поиск путей их эффективной фармакотерапии в последние годы приобретает особую медико-социальную значимость. В развитых странах мира наблюдается одна и та же неблагоприятная тенденция в виде повышения частоты такого рода заболеваний (в первую очередь, инсульта) с резким учащением смертности, которая опережает смертность даже от злокачественных заболеваний. И в этой связи настоятельно изучение лечебных возможностей мелатонина, в том числе в форме мелаксена, вполне оправданно, коль скоро эпифиз с помощью своего гормона выполняет в организме универсальную защитную роль, препятствуя возникновению и ограничивая динамику разнообразных патологических процессов.

Возрастные нарушения мозгового кровообращения

Известно, что с возрастом эпифиз людей и животных, подобно тимусу, подвергается инволюции. Падает число активных секреторных элементов железы (пинеалоцитов) с ограничением выработки мелатонина. К 45 годам в крови человека содержится лишь половина того количества гормона, которое вырабатывается в юношестве. Одновременно у пожилых меняются амплитуда

и динамика суточной секреции мелатонина [14, 27, 32].

Старение и ослабление эпифизарной деятельности идут рука об руку и, по-видимому, связаны тесными причинно-следственными отношениями. Изменения в работе железы являются не только результатом прогрессирования комплексных системных нарушений в организме, но и сами по себе служат вероятным источником возникновения ряда характерных для старости расстройств с поражением мозга, внутренних органов, системы иммунитета, развитием онкологических заболеваний и т.д. Между тем, согласно большому фактическому материалу, обобщённому в серии обзорных публикаций, эпифизарный мелатонин активно участвует в поддержании нормальной работы мозга и сердечно-сосудистой системы, за счёт иммуномодулирующих свойств оптимизирует иммунный статус, обеспечивает ограничение опухолей и т.п. Иными словами, гормон способен выступать в роли универсального протективного механизма для всего организма в целом [2, 8, 9, 30, 33].

Сегодня становится очевидным, что среди прочего дефицит мелатонина обуславливает также развитие церебральных нарушений на почве ухудшения мозгового кровообращения вследствие атеросклеротического поражения мозговых сосудов и дистрофических процессов нервной ткани. При этом физиологическое ослабление секреторных процессов эпифиза, очевидно, несёт ответственность как за формирование самой патологии, так и возникающую на её основе симптоматику.

Эпифизарная недостаточность в роли патогенетического фактора возрастного ухудшения цереброваскулярной гемодинамики может определяться ослаблением антиоксидантных, нейрорегенеративных, антитоксических, иммунотропных и ряда описываемых далее свойств мелатонина, на которых базируется его защита и от других видов мозговой сосудистой патологии. Что касается последствий нарушения кровообращения, то и они проявляются в однообразной симптоматике, прежде всего, в форме ухудшения познавательной деятельности мозга (расстройства памяти, восприятия, внимания), хронобиологического дефекта в виде инсомнии, соматических расстройств.

С указанных позиций настало время привлечь внимание исследователей и врачей к целесообразности использования препаратов мелатонина, например, мелаксена в качестве средства патогенетической и симптоматической терапии возрастной патологии головного мозга. В первом случае речь идёт о профилактическом использовании гормона стареющими людьми, начиная с 45-50-летнего возраста, периодическими курсами. Для поддержания нормальной физиологической концентрации мелатонина в крови человека достаточно вводить 0,1-0,5 мг вещества, которое, будучи принято через рот, уже через 10-15 мин обнаруживается в мозговой ткани, сохраняясь в плазме крови в течение

3-7 часов. Считается возможным на протяжении года прибегать к коротким (2-4 недели) курсам превентивной терапии, пользуясь всего лишь четвертой частью таблетки того же мелаксена (содержит 3 мг гормона), не забывая в то же время о вероятности, хоть и немногочисленных, побочных реакций [1, 29].

Наряду с профилактическим использованием, мелатонин может рассматриваться в качестве лечебного средства, поскольку оптимизирует нарушенную когнитивную деятельность мозга. У экспериментальных животных и пожилых людей, как в норме, так и особенно чётко при различных формах церебральной патологии, в том числе сосудистого характера, под действием гормона улучшаются процессы памяти, зрительного и слухового восприятия, концентрация внимания. Этим определяются лечебные возможности мелатонина в качестве потенциального ноотропного агента [4, 7].

В то же время круг официально признанных показаний для назначения мелаксена включает разные по происхождению расстройства сна. Хотя для этой цели рекомендуются стандартные дозировки таблетированного препарата (3-5 мг), необходимо отметить, что в качестве снотворного, на наш взгляд, вполне оправдано использование более низких (до 1 мг) доз вещества [12, 15]. Впрочем, подобно любому гипнотику, мелаксен, разумеется, не предназначен для постоянного применения.

Помимо ноотропных и ритморганизующих свойств мелатонина, нельзя сбрасывать со счетов его оптимизирующее влияние на деятельность различных внутренних органов, которая в большинстве случаев страдает в пожилом возрасте. В том числе речь идёт о нарушениях со стороны работы сердца и системной гемодинамики. В эксперименте и клинике на примере мелаксена показано, что регулярные приёмы гормонального препарата ослабляют различные сердечно-сосудистые расстройства и потенцируют активность обычных кардиотропных средств [9].

Черепно-мозговая травма

Как свидетельствует ряд экспериментальных наблюдений, мелатонин оказывает защитное действие при нарушениях мозгового кровообращения, вызванных травматическим повреждением черепа. У мышей при закрытой травме мозга применение гормона в течение недели ускорило нормализацию поведения животных и восстановительные процессы в очаге повреждения в виде уменьшения его размеров с повышением плазменного содержания ряда антиоксидантов, включая аскорбиновую кислоту [16, 22].

Эти сведения совпадают с предварительными результатами, недавно полученными в нашей лаборатории на крысах (опыты С.С. Наумова и В.А. Пономарёвой). После нанесения механической травмы в области теменного отдела больших полушарий регулярное введение мелаксена облегчало восстановление памяти животных с укорочением латентности пассивно-оборонительного

условнорефлекторного избегательного навыка, а также локомоторной активности в открытом поле. Одновременно, согласно морфологическим данным, наблюдалось более быстрое (в сравнении с контрольными животными) течение репаративных процессов в зоне мозговой деструкции. Знаменательно, что на эффективности гормонального препарата сказывалось состояние суточного периодизма: защитное действие было сильнее выражено в вечерние часы, совпадая с фазой ночного подъёма естественной секреторной активности эпифиза.

При этом следует обратить внимание на интересную особенность фармакологии мелатонина, связанную с отсутствием обычной дозо-зависимой реакции на вещество. По одним данным, надёжная нейропротекция отмечается только от 1,2 мг/кг, но не 0,6 или 2,5 мг/кг вещества [22], по другим – лишь при использовании 5 мг/кг, но не 1 или 10 мг/кг [1]. Кстати, наши результаты, полученные от 1 мг/кг мелаксена, совпадают с первыми наблюдениями. Подобные факты подчёркивают важность удачного выбора необходимой терапевтической дозы мелатонина, исходя из видовых и, как очевидно, индивидуальных особенностей организма.

Защитные возможности мелатонина при травматическом нарушении мозгового кровообращения показаны и в исследовании на людях. Как установлено нами при изучении молодых людей, которые в анамнезе перенесли черепно-мозговую травму, двухнедельное назначение им мелаксена (достаточно было 0,75 мг вещества ежедневно перед сном) увеличивало объём слуховой памяти и повышало светочувствительность сетчатки глаза, оцениваемой методом компьютерной кампиметрии [10]. Улучшение памяти и зрительного восприятия почти не отличалось от эффектов, вызываемых традиционным ноотропным препаратом билобилом. Надо также отметить большую выраженность действия мелаксена, как и в опытах на крысах, при вечерних определениях.

Острые расстройства мозгового кровообращения (инсульт)

В опытах на грызунах (мыши, крысы, суслики) на моделях острого нарушения мозговой гемодинамики (глобальная или фокальная ишемия за счёт окклюзии артерий, фототромбоз) мелатонин неизменно оказывал отчётливый нейропротективный эффект [29]. При введении средних по величине доз гормона (4-5 мг/кг) предварительно или в первые 1-2 часа после пережатия срединной мозговой артерии либо кортикального фототромбоза у крыс существенно (на 40-50%) ограничивалась зона инфаркта мозга без гемодинамических сдвигов. По данным, полученным с помощью магнитно-ядерного резонанса, повторное введение крысам мелатонина почти вдвое уменьшает объём ишемического отёка мозга [34].

Учёт морфометрических характеристик нейронов различных церебральных образований (неокортекса, гиппокампа, стриатума) в сочета-

нии с магнитно-ядерным резонансом позволяет продемонстрировать отчётливый защитный эффект эпифизарного гормона, где с его помощью удавалось сохранить жизнеспособность значительного числа клеточных элементов. При этом существенно ограничивалась выраженность мозгового отёка. Интересно, что в коре больших полушарий последний ослабевал сильнее, чем в полосатом теле [21, 26, 31]. Если после окклюзии артерии проходило более 2-х часов, когда уже затруднялись репаративные процессы, мелатониновая нейропротекция не воспроизводилась.

В пользу того, что мелатонин изначально входит в естественную систему защиты мозга от ишемического повреждения, свидетельствуют результаты опытов на животных, у которых разными способами (экстирпация эпифиза, длительное содержание при ярком освещении) создавали дефицит гормона. В таких условиях оказывались гораздо значительнее размеры инфаркта мозговой ткани при моделировании инсульта путём кортикального фототромбоза или локальной окклюзии срединной церебральной артерии. Между тем инъекции мелатонина на фоне, например, эпифизэктомии обеспечивали отчётливую защиту церебральных нейронов от ишемии разного происхождения [20].

Подтверждением причинно-следственных отношений между естественной выработкой мелатонина и ухудшением мозгового кровообращения могут служить и пока ещё немногочисленные результаты исследований на людях. В частности, как показано на больных ишемическим инсультом, у них зачастую обнаруживается резкая дезорганизация нормальной секреторной активности эпифиза. По сравнению со здоровыми субъектами такие лица не обладают типичным ночным подъёмом плазменной концентрации гормона, что совпадает с нарушением нормального соотношения кортизол/мелатонин и дефектами в иммунном статусе, а также поведенческими расстройствами (бессонница, рост депрессивности) [18].

Такого рода факты позволили рекомендовать профилактическое использование таблеток мелатонина пациентами с высоким риском развития инсульта сразу после возникновения первых признаков надвигающегося инсульта. Гормон не только уменьшает объём инфаркта мозга, но и облегчает восстановление в постинсультный период. Это позволяет рекомендовать курсовое применение препарата в суточной дозе, составляющей по некоторым оценкам 6-10 мг вещества. Следует также учитывать способность гормона потенцировать действие многих нейротропных средств [3]. Потому полагают клинически оправданным сочетание его с другими церебропротекторами [25].

В то же время представляется вполне резонным использование мелатонина для борьбы с психическими, хронобиологическими и соматическими нарушениями, возникающими после любого ишемического повреждения мозга. Речь идёт об описанной выше возможности с его

помощью нивелировать отклонения в познавательной сфере, ослаблять хронобиологические дефекты в виде бессонницы и психической депрессии, оказывать адаптогенное влияние на работу сердечно-сосудистой системы.

Механизмы нейропротективного действия мелатонина

В основе описанных ишемических заболеваний головного мозга (как и любой органической церебральной патологии, в том числе нейродегенеративного характера) на молекулярном уровне лежат во многом сходные патохимические процессы, которые служат мишенью для действия мелатонина, что и обуславливает его отчётливые нейропротективные возможности. Лежащие в их основе механизмы, изученные в настоящее время достаточно хорошо, уже были ранее суммированы нами в обзорной статье [7]. Согласно приводимым в ней сведениям, мелатониновая защита мозговой ткани представляет собой комплексный феномен и складывается из ограничения оксидантного стресса, в том числе участия в этом процессе окиси азота (NO), антиапоптозного и иммуномодулирующего действия, нормализации энергетического обмена и функции нейромедиаторов, а также ресинхронизации биоритмических процессов.

На первое место по значимости следует, вероятно, поставить ограничение эпифизарным гормоном проявлений оксидантного стресса, которые сопровождают любые, в том числе ишемические формы органического поражения головного мозга. Лидирующую роль при стрессе играет чрезмерная продукция свободных радикалов из-за повышенного образования активных интермедиатов кислорода. В последующем происходит запуск перекисного окисления липидов (ПОЛ), белков, нуклеиновых кислот и гибель клеточных элементов. Мелатонин же является мощным антиоксидантом, чем в значительной мере и определяется его нейропротекция.

Антиоксидантная активность гормона – сложный, многофакторный феномен. Так, мелатонин способен прямо нейтрализовать свободные радикалы. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам он и его метаболиты в этом отношении подчас превосходят традиционные антиоксиданты (типа аскорбата, витамина Е). Одновременно мелатонин через активацию ферментов усиливает образование глутатиона, стимулирует супероксиддисмутазу и каталазу, за счёт чего баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами, в конечном счёте, смещается в пользу первых.

Наиболее значимым результатом оксидантного стресса при нарушениях мозгового кровообращения вследствие атеросклероза сосудов, инсульта либо черепно-мозговой травмы следует признать патологическую гиперактивность глутаминовой кислоты [11]. Её аккумуляция в синапсах и межклеточном пространстве ведёт к запуску глутамат-кальциевого каскада. Через возбуждение N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов глутамат обуславливает раскрытие каналов

в нейрональных мембранах для ионов кальция и внутриклеточное накопление их в больших количествах, что неизбежно определяет повреждение клеточных структур. Мелатонин отчётливо сдерживает глутаматную нейротоксичность. Как установлено на культуре изолированных кортикальных нейронов, их повреждение при избытке глутамата или NMDA заметно тормозилось после добавления в инкубационную среду мелатонина. Это происходит в определённой мере за счёт его способности связывать кальмодулин и ограничивать функцию NMDA рецепторов. Напротив, эпифизэктомия приводит к увеличению плотности последних с одновременным усилением ПОЛ в различных мозговых образованиях.

Необходимо также принимать в расчёт, что мелатонин входит в естественную систему защиты нейронов от агрессии NO, накопление которой среди прочего потенцирует глутаматную нейротоксичность [19]. Снижение уровня NO под влиянием мелатонина, в том числе за счёт ингибирования NO-синтазы, одновременно ограничивает масштабы апоптоза, в провокации которого самой NO принадлежит важное место. Как известно, апоптоз в качестве генетически запрограммированной смерти различных церебральных нейронов резко усиливается при ишемии мозга. Мелатонин же способен заметно тормозить апоптозную гибель клеток, подавляя заключительный этап фатального процесса и предупреждая фрагментацию ДНК нейронов. Причиной может быть усиление гормоном экспрессии в мозговой ткани мРНК белков-ингибиторов апоптоза.

Гипоксия, возникающая при цереброваскулярных расстройствах разного генеза, отрицательно сказывается на сопряжённом окислительном фосфорилировании и энергетическом потенциале нервных клеток. Дефекты в митохондриальной функции, в свою очередь, могут обуславливать гиперфосфорилирование белков и дезорганизацию цитоскелета. Мелатонин, нормализуя деятельность митохондрий [17], не только ограничивает указанные нарушения, но и восстанавливает функцию тирозинкиназного рецепторного аппарата. Последний является важным элементом системы фосфорилирования и участвует в репаративных процессах нервной ткани за счёт вовлечения в это нейротрофинов [24].

Возрастной цереброваскулярной патологии, черепно-мозговой травме, инсульту зачастую аккомпанирует усиление воспалительных реакций порой аутоиммунного происхождения. Дефицит мелатонина может благоприятствовать этому процессу. Так, у больных, перенесших ишемический инсульт, падение плазменного уровня гормона коррелирует со снижением иммунологической реактивности, в том числе с уменьшением нормального соотношения разных популяций Т-лимфоцитов [18]. Между тем мелатонин, как отмечалось, способен прямо или опосредованно вмешиваться в работу иммунной системы, хотя такое вмешательство редко бывает однозначным [8]. Всё определяется исходным состоянием

ем иммунных механизмов, на которые мелатонин оказывает скорее адаптогенное модулирующее воздействие.

Выраженность нейродегенерации вне зависимости от вызвавшей её причины (травма, инсульт, возрастная патология и т.п.) во многом определяется также состоянием репаративных процессов. В них активно заинтересованы различные нейроростовые факторы (нейротрофины), дефицит или недостаточная эффективность которых усугубляет патологию. Мелатонин, по-видимому, способен стимулировать нейрогенез и во взрослом мозге. Так, в культуре стволовых клеток обнаружено, что они могут экспрессировать мелатониновые рецепторы преимущественно 1-го типа. Добавление к ним раствора мелатонина в низкой концентрации провоцирует среди прочего индукцию мРНК одного из нейротрофинов – глиального ростового фактора (GDNF) [23].

Сбои в деятельности ряда нейромедиаторных систем мозга, безусловно, относятся к числу неблагоприятных последствий церебральной ишемии. Обычно нарушения с их стороны носят комплексный характер. Тем не менее, для возникновения когнитивных расстройств особое значение имеет ослабление холинергической передачи. Мелатонин же, демонстрируя отчётливые синаптотропные свойства, способен, не только опосредованно, (через ослабление оксидантного стресса), но и прямо нормализовать функциональную активность разных нейромедиаторов, в первую очередь, восстанавливая проведение сигналов в холинергических, дофаминергических и ГАМК-ергических синапсах.

Помимо перечисленных патохимических процессов, которые могут определять терапевтические возможности мелатонина при ишемической патологии, нельзя сбрасывать со счётов хронотропные свойства гормона. Как известно, органические поражения мозга, сопровождающиеся нарушениями познавательной деятельности, ко всему прочему представляют собой хронопатологический дефект с дезорганизацией различных, прежде всего циркадианных биоритмов [5]. Первичная либо вторичная дизритмия, типичным проявлением которой служит перестройка нормального цикла сон-бодрствование с неизменной инсомнией, встраивается в клиническую картину основной болезни и усугубляет её течение. Мелатонин, будучи мощным естественным хронобиотиком, стабилизирует циркадианную ритмику. Потому уже одна только нормализация ночного сна может служить составным элементом его достаточно универсальных лечебных свойств в клинике нервных болезней.

Все указанные выше моменты, по нашему мнению, в своей совокупности обуславливают способность эпифизарного мелатонина выступать в роли важного нейропротективного механизма, который обеспечивает успешную защиту мозговых структур от любого повреждающего воздействия, в том числе ишемического генеза. Приведенные сведения могут рассматриваться как убедительное обоснование высказанного

нами в прошлом тезиса о близости гормона традиционным ноотропным средствам и о целесообразности его активного внедрения в качестве такового в неврологическую практику [4].

Литература

1. Анисимов, В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В.Н.Анисимов. – СПб, 2007. – 40 с.
2. Анисимов, В.Н. Функция эпифиза при раке и старении / В.Н. Анисимов, Р.Д. Рейтер // Вопросы онкологии. – 1990. – Т. 36. – С. 259-268.
3. Арушанян, Э.Б. Участие эпифиза в организации устойчивости к психотропным веществам / Э.Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 1995. – Т. 58. – С. 59-64.
4. Арушанян, Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? / Э.Б.Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2005. – Т. 68. – С. 74-79.
5. Арушанян, Э.Б. Хронобиологическая природа нарушений познавательной деятельности мозга / Э.Б. Арушанян // Журн. неврол. и психиат. – 2005. – Т. 105. – С. 73-78.
6. Арушанян, Э.Б. Уникальный мелатонин / Э.Б.Арушанян. – Ставрополь, 2006. – 400 с.
7. Арушанян, Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология / Э.Б. Арушанян // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14. – С. 1057-1063.
8. Арушанян, Э.Б. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Экспер. и клин. фармакол. – 2002. – Т. 65. – С. 73-80.
9. Арушанян, Э.Б. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и её фармакологическая регуляция / Э.Б. Арушанян, О.А. Мастягина // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71. – С. 65-71.
10. Арушанян, Э.Б. Сравнительное влияние мелатонина и биллобила на световосприятие и психофизиологические показатели у лиц, перенесших в анамнезе черепно-мозговую травму / Э.Б. Арушанян, К.Б. Ованесов, И.М. Ованесова // Экспер. и клин. фармакол. – 2007. – Т. 70. – С. 20-23.
11. Гусев, Е.И. Глутаматная нейротрансмиссия и метаболизм кальция в норме и при ишемии головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова // Успехи физиол. наук. – 2002. – Т. 33. – С. 80-93.
12. Ковальзон, В.М. Мелатонин и сон / В.М. Ковальзон, А.М. Вейн // Кн. Мелатонин в норме и патологии. – М. – 2004. – С. 182-197.
13. Комаров, Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская. – М. Медпрактика, 2004. – 307 с.
14. Коркушко, О.В. Пинеальная железа: пути коррекции при старении / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило. – СПб. Наука, 2006. – 204 с.
15. Левин, Я.И. Мелатонин (мелаксен) в тера-

- пии инсомнии / Я.И.Левин // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13. – С. 1-3.
16. Beni, S.M. Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kB and AP-1 / S.M. Beni, R. Kohen, R.J. Reiter [et al.] // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 149-151.
 17. El-Abhar, H.S. Effect of melatonin and nifedipine on some antioxidant enzymes and different energy fuels in the blood and brain of global ischemic rats / H.S. El-Abhar, M. Shaalan, M. Barakat // J. Pineal Res. - 2002. – Vol. 33. – P. 87-94.
 18. Fiorina, P. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients / P. Fiorina, G. Lattuada, C. Silvestrini [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 50. – P. 228-231.
 19. Guerrero, J.M. Melatonin prevents increases in neuronal nitric oxide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and reperfusion in the Mongolian gerbil / J.M. Guerrero, R.J. Reiter, G. Orlietz [et al.] // J. Pineal Res. – 1997. – Vol. 23. – P. 24-31.
 20. Kilic, E. Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia / E. Kilic, Y. Ozdemir, H. Bolay // J. Cerebr. Blood Flow Metabol. – 1999. – Vol. 19. – P. 511-516.
 21. Kondoh, T. Melatonin reduces cerebral edema formation caused by transient forebrain ischemia in rats / T. Kondoh, N. Uneyama, H. Nishino // Life Sci. – 2002. – Vol. 72. – P. 583-590.
 22. Mesenge, C. Neuroprotection by melatonin in mice submitted to brain injury / C. Mesenge, C. Verrecchia, R.G. Boulou // Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1998. – Vol. 358. – P. R32.
 23. Niles, L.P. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptors with neuronal and glial markers / L.P. Niles, K.J. Armstrong, L.M. Rineon Castro // BMC Neurosci. – 2004. – Vol. 5. – P. 41-50.
 24. Olivieri, G. Beta-amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in SH SY SY neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonin / G. Olivieri, U. Otton, F. Meier [et al.] // Neurosci. – 2003. – Vol. 120. – P. 659-665.
 25. Pei, Z. Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model / Z. Pei, S.F. Pang, T.F. Cheung // Stroke – 2003. – Vol. 32- P. 770-775.
 26. Regriny, O. Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats / O. Regriny, P. Delangrane, E. Scalbert [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275. – P. H139-H134.
 27. Reiter, R.J. The aging pineal gland and its physiological consequences / R.J. Reiter // BioEssays – 1992. – Vol. 14. – P. 169-175.
 28. Reiter, R.J. What constitutes a physiological concentration of melatonin? / R.J. Reiter, D.K. Tan // J. Pineal Res. – 2003. – Vol. 34. – P. 79-80.
 29. Reiter, R.J. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke / R.J. Reiter, D.K. Tan, J. Leon [et al.] // Exp. Biol. Med. – 2005. – Vol. 230. – P. 104-117.
 30. Savaskan, E. Melatonin in aging and neurodegeneration / E. Savaskan // Drug Develop. Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 482-490.
 31. Sinha, K. Effect of melatonin on ischemia/reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats / K. Sinha, M.N. Degaonkar, N.R. Jagannathan // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 428. – P. 185-192.
 32. Skene, D.J. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer disease / D.J. Skene, D.F. Swaab // Exp. Gerontol. – 2003. – Vol. 38. – P. 199-206.
 33. Srinivasan, V. Melatonin, immune function and aging / V. Srinivasan, G.J. Maestroni, D.F. Cardinali [et al.] // Immun. Aging – 2005. – Vol. 2. – P. 17-27.
 34. Torii, K. Melatonin suppresses cerebral edema caused by middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats assessed by magnetic resonance imaging / K. Torii, H. Uneyama, H. Nishino // J. Pineal Res. – 2004. – Vol. 36. – P. 18-24.