

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЗАЩИТНОЙ РОЛИ МЕЛАТОНИНА ПРИ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов¹

В обзоре обобщаются литературные данные об участии основного гормона эпифиза мелатонина в происхождении и течении болезни Паркинсона. На клеточном уровне он демонстрирует нейропротекторную активность, поскольку ограничивает в нервной ткани окислительный стресс, воспаление и деградацию дофамина с ослаблением митохондриальной дисфункции и аккумуляции альфа-синуклеина, которые наблюдаются при паркинсонизме у животных и человека. Кроме того, мелатонин вызывает ряд системных сдвигов с ограничением дезорганизации циркадианного ритма и инсомнии. Как предполагается, после масштабных плацебоконтролируемых исследований в клинике мелатонин может быть рекомендован для комплексной терапии болезни Паркинсона при обязательном учёте некоторых переменных факторов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; мелатонин; нейропротекция; клеточные и системные механизмы.

Болезнь Паркинсона (БП) или паркинсонизм относится, наряду с болезнью Альцгеймера, к числу наиболее распространённых форм нейродегенеративных заболеваний головного мозга, тесно сопряжённых с возрастом. Обе патологии на клеточном уровне во многом обусловлены усилением процессов окислительного стресса и прогрессирующим необратимым повреждением нейронов. У основного гормона мозговой железы эпифиза мелатонина (МТ) установлены, с одной стороны, выраженная антиоксидантная активность, а с другой — лечебные возможности при болезни Альцгеймера [1, 3, 42]. Оба момента позволяют уже *apriori* ставить вопрос о вероятном вкладе гормона и в патогенез БП. Дополнительно на ту же мысль наводят указания на изменение плазменного уровня МТ и динамики его естественной секреции у людей, страдающих БП, и у животных с её моделированием [30, 57]. Еще один косвенный аргумент — существование мембранных МТ рецепторов разного типа (МТ1 и МТ2) на нейронах мозговых структур (чёрная субстанция и полосатое тело), которые прямо заинтересованы в генезе БП [9, 29]. Подтверждением тому служит приводимый далее анализ обширного фактического материала, посвящённого в основном экспериментальной разработке данной проблемы. Накопленные сведения касаются как клеточных, так и системных механизмов возможного антипаркинсонического действия МТ.

Основные клеточные механизмы защитного действия мелатонина

Для воспроизведения у животных ведущих проявлений БП предложено несколько экспериментальных

моделей. В опытах, выполненных преимущественно на грызунах, поведенческие и нейрохимические признаки патологии моделируют системным либо локальным внутримозговым введением целого ряда веществ, обладающих свойствами нейротоксинов, таких как 1-метил-4-фенилтетрагидропиридин (МФТП), пестициды (ротенон, манеб, параквот), 6-оксидофамин (6-ОДА), психостимуляторы (амфетамин, метамфетамин), нейролептики (галоперидол). При этом объектом изучения чаще служат дофаминергические нейроны в составе nigrostriatной системы (клетки чёрной субстанции и полосатого тела), с повреждением которых принято связывать развитие моторных и когнитивных нарушений при БП.

Одним из хорошо апробированных модельных состояний, по многим параметрам наиболее близким БП у людей, служит токсический эффект МФТП. Его системное введение вызывает у крыс и мышей моторные расстройства в виде акинезии или каталепсии с дезорганизацией когнитивной деятельности. Поведенческие нарушения сопровождаются гибелью большей части клеток чёрной субстанции, дегенерацией nigrostriatных волокон и падением активности ключевого для синтеза дофамина фермента — тирозингидроксилазы. В каудатопутаменальном комплексе и чёрной субстанции крыс показано нарастание процессов окислительного стресса в виде накопления свободных радикалов кислорода, падения уровня глутатиона и снижения активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы), уменьшается также содержание в мозговой ткани некоторых ростовых факторов. Описанные патохимические и морфологические проявления экспериментальной БП были выражены гораздо слабее у животных, предварительно по-

¹ ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310.

лучавших повторные инъекции МТ. Правда, величина нейропротективной дозы гормонального препарата и схема его применения в работах различных исследователей порой существенно варьирует (от 0,5 до 30 мг/кг, повторно либо на протяжении 1–2 недель) [16, 31, 35, 54]. При этом следует отметить интересный факт. Как обнаружили авторы [35], комбинированное применение МТ и распространённого антипаркинсонического средства ДОФА позволяет заметно снизить эффективные дозы последнего.

Принципиально сходные результаты представлены и на других моделях БП, связанных с использованием различных нейротоксинов. К ним относятся токсические эффекты 6-ОДА, пестицидов (ротенон, манеб), хроническое введение отдельных нейролептиков (галоперидол), длительная заправка дофаминомиметическими психостимуляторами (амфетамин, метамфетамин). Действие большинства токсикантов изучали на грызунах при системном введении, а некоторые из них (6-ОДА, ротенон) с целью получения локальных эффектов инъецировали непосредственно в чёрную субстанцию, либо в полосатое тело экспериментальных животных. Обнаруженные поведенческие и нейрохимические нарушения в целом близки результатам, полученным с помощью МФТП, во многом могут быть экстраполированы на проявления БП у людей и также демонстрируют обратное развитие под действием МТ.

Независимо от природы нейротоксина и способа его применения возникающие патологические сдвиги могут быть сведены к нескольким основным моментам. Со стороны поведения животных отмечаются гипокинезия, трудности с выполнением поведенческих задач и вращательные движения при унилатеральном введении 6-ОДА, либо ротенона. Среди патохимических сдвигов наиболее типичными следует признать усиление процессов окислительного стресса со снижением активности ферментов антиоксидантной защиты, падение уровня внутристриатного дофамина и ограничение активности тирозингидроксилазы. Этому соответствует прогрессирующая гибель нигральных и стриатных нейронов. На описанном фоне в разных ситуациях и вне зависимости от вида нейротоксина МТ демонстрирует отчётливые нейропротективные свойства.

Среди клеточных механизмов МТ нейропротекции центральную роль, несомненно, играет его способность снижать выраженность окислительного стресса. Она складывается из непосредственной (внерецепторной) нейтрализации свободных радикалов кислорода, азота, перекиси водорода. Это действие дополняет активизирующее влияние МТ на экспрессию мРНК некоторых антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза) с увеличением их активности и накоплением свободного глутатиона. В отличие от некоторых других естественных антиоксидантов, МТ легко проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, обеспечивая та-

ким образом прямую защиту центральных нейронов от повреждения окислительным стрессом [3, 22, 37, 43]. Хотя антиоксидантный эффект МТ во многом определяет нейропротективный эффект гормона, последний поддерживается за счет целого ряда и других факторов.

Так, МТ (0,5 мг/кг, 7 дней) ограничивал у крыс поведенческие расстройства при односторонней внутристриатной инъекции 6-ОДА, нормализовал количество тирозингидроксилазы и повышал уровень мРНК стриатных ростовых факторов (GDNF и FGF) [25, 46, 49]. В более высокой дозе и при более длительном использовании (10 мг/кг, 30 дней) МТ уменьшал признаки воспаления и апоптоза в повреждённой ткани полосатого тела (снижение ранее повышенной активности циклооксигеназы, ограничение уровня простагландинов, активности каспазы-3 и активация Bcl-2) [60]. МТ облегчал также трансплантацию стволовых клеток в область чёрной субстанции и регенерацию нейронов, повреждённых 6-ОДА [47]. Интересно, что в стриатном диализате у животных с унилатеральной деструкцией данной структуры посредством 6-ОДА найден прогрессирующий со временем рост уровня свободного МТ [33].

На модели БП у мышей, связанной с хронической заправкой препаратами пестицидов (манеб, параквот), отмечалось нарушение экспрессии в полосатом теле генов, участвующих в регуляции клеточного сигнала, апоптоза и воспаления. На таком фоне длительное парентеральное введение МТ (30 мг/кг, 9 недель) значимо ослабляло указанный генетический дефект [50]. Кроме того, на ротеноновой модели БП у крыс МТ (10 мг/кг, 4 недели) предупреждал падение уровня дофамина в стриатуме и снижение активности тирозингидроксилазы в чёрной субстанции, нормализуя оксидантный статус мозговой ткани [12, 45, 48].

Таким образом, как показано на целом ряде экспериментальных моделей БП, у МТ обнаруживается способность восстанавливать работу нейронов нигростриатной системы, нарушенную под действием разных нейротоксинов. Это в сочетании с приводимыми далее сведениями об изменении эпифизарным гормоном митохондриальной дисфункции и внутринейрональных морфологических процессов позволяет говорить о его сдерживающем влиянии на развитие нейродегенерации, сопутствующей БП.

Митохондриальная дисфункция. Как известно, митохондрии служат важными клеточными органеллами, играющими ключевую роль не только в обеспечении энергетики клеток, в первую очередь связанных с синтезом АТФ, но и во многих метаболических процессах (биосинтез аминокислот, окисление жирных кислот и др.). Важно, что среди прочего митохондриальный геном участвует в кодировании основных компонентов дыхательной цепи, а сами митохондрии обнаруживают высокую чувствительность к повреждающему действию свободных радикалов кислорода и

азота. Этим объясняется тесная связь отклонений в функции митохондрий с развитием дегенеративных процессов в нейронах головного мозга, в том числе при БП. Подтверждением тому служит обстоятельный анализ [6] результатов значительного числа экспериментальных и клинических работ, посвящённых данной проблеме, и вкратце суммированный ниже.

На различных экспериментальных моделях БП (введение нейротоксинов, подобных ротенону, МФТП, 6-ОДА) и на биоптатах мозга больных показано, что заболеванию сопутствуют однотипные нарушения в состоянии митохондрий, полученных из нейронов экстрапирамидных структур мозга, в первую очередь, чёрной субстанции. Сравнительная оценка накопленных данных позволяет говорить, вероятно, о первичной роли митохондриальной дисфункции в патогенезе заболевания. В самом деле, в нигральных нейронах лиц, страдавших БП, и животных, подвергнутых действию указанных нейротоксинов, обнаружено значимое снижение активности компонентов дыхательной цепи комплекса I. Это обуславливает торможение синтеза АТФ с последующей аккумуляцией свободных радикалов кислорода и азота, завершающейся гибелью клеток. К аналогичным последствиям ведёт снижение внутриклеточной концентрации антиоксидантных соединений типа убихинола. Кроме того, усиление свободнорадикальных процессов облегчает развитие нейродегенерации также за счёт накопления соматических мутаций ДНК митохондрий, число которых зачастую оказывается прямо пропорционально тяжести БП.

У МТ показана способность разными путями устранять митохондриальную дисфункцию, по-видимому, помимо окислительного стресса, в значительной мере определяющую поражение нейронов при БП. Так, в опытах на мышках и крысах, получавших МФТП или ротенон, длительное (до 18 недель) применение МТ (5 мг/кг) нормализовало дыхательную функцию митохондрий и энергетический потенциал нейронов стриатума и чёрной субстанции. Это происходило параллельно падению уровня свободных радикалов кислорода в мозговой ткани и восстановлению ранее пониженной активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы) [40, 45]. У животных с унилатеральным разрушением чёрной субстанции 6-ОДА, предварительно получавших МТ, апоморфин вызывал более слабое вращательное поведение, не столь заметно снижалась и активность митохондриальных комплексов I и IV, дефицит которых резко ограничивает продукцию АТФ и неизменно заканчивается гибелью клеток. Защитный эффект показан и при добавлении эпифизарного гормона к культуре нигральных нейронов, полученных из поврежденных нейротоксином ядер [8, 18]. Одновременно МТ и его метаболит N-ацетил-5-метоксикинурамин существенно снижали активность индуцируемой NO-синтазы и митохондриальной NO-синтазы, резко повышенную у крыс с БП, моделируемой МФТП. Тем самым преду-

преждали развитие нитрооксидативного стресса в виде повреждения митохондрий свободными радикалами азота [53].

Помимо перечисленных моментов, митохондриальная дисфункция при БП и других видах нейродегенеративной патологии, очевидно, может дополняться изменением экспрессии некоторых генов, связанных, как уже отмечалось, с усилением апоптоза и выработкой провоспалительных факторов. Активация этих процессов показана у мышей с паркинсоническими явлениями, вызванными пестицидами (манебом и парквотом), и у которых после регулярного применения высоких доз МТ (9 недель по 30 мг/кг) отмечалось их заметное ограничение [23, 50]. Ещё одной причиной нарушения функционального состояния митохондрий может служить дефицит кардиолипина — уникального фосфолипиды, локализованного во внутренней митохондриальной мембране и ответственного за биоэнергетику нейронов и возможность их гибели по мере старения. Считается [38], что МТ может предупреждать окислительное повреждение данного соединения, чем и обусловлен дополнительный вклад гормона в функцию митохондрий. Тем самым, несколькими путями МТ обеспечивает поддержание их гомеостаза, в конечном счёте, определяя защиту нервных клеток от различных видов интоксикации, которые провоцируют развитие паркинсонизма в экспериментальных и клинических условиях.

Синуклеинопатия. Под этим сегодня понимаются нейродегенеративный процесс, связанный с накоплением и агрегацией в нервных клетках головного мозга особого белка альфа-синуклеина. При определённых условиях он трансформируется в протофибриллы, в свою очередь, приводящие к образованию внутриклеточных включений, подобных тельцам Леви. Накопление нерастворимых агрегатов альфа-синуклеина нарушает функцию нейронов и ведёт к их гибели. Между тем, как установлено в последние годы, МТ способен вмешиваться в судьбу этого токсиканта, что может служить ещё одной причиной его антипаркинсонических свойств. Подтверждением тому служит целый ряд экспериментальных наблюдений *in vitro* и *in vivo*.

Так, если добавление к культуре дофаминергических нейронов человека SK-N-SH амфетамина провоцировало снижение в них тирозингидроксилазной активности с нарушением синтеза дофамина и выраженным повышением уровня альфа-синуклеина, то добавление в среду МТ значительно ограничивало такие нарушения. Это совпадало с нормализацией активности фермента и митохондриального комплекса I [27]. Аналогичным образом МТ ослаблял повреждение и гибель клеток в первичной культуре нейронов, препятствуя внутриклеточной аккумуляции альфа-синуклеина. Защитный эффект во многом зависел от торможения образования в цитоплазме протофибрилл и процесса олигомеризации токсического белка [36].

Сходные результаты были получены в опытах *in vivo*. В частности, хроническое (неделя) введение новорожденным крысам амфетамина сопровождалось паркинсоническими явлениями с повреждением центральных дофаминергических нейронов и ростом в них уровня альфа-синуклеина и окислительного стресса. Как свидетельствуют результаты иммуногистохимических данных, в случае одновременного использования МТ (2 мг/кг) экспрессия альфа-синуклеина в клетках чёрной субстанции и дорсального стриатума происходила гораздо слабее [44]. В мозге обезьян и мышей, получавших МФТП, снижению числа дофаминергических нейронов в компактной части чёрной субстанции и усилению процесса аутофагии в полосатом теле неизменно сопутствовала повышенная агрегация альфа-синуклеина. На фоне же профилактических инъекций МТ все указанные явления были выражены гораздо слабее [52]. Если локальное повреждение чёрной субстанции крыс стереотаксически вводимым вирусом вызывало экспрессию мутантного альфа-синуклеина и последующую гибель нервных клеток, то на фоне предварительного введения животным МТ наблюдался отчётливый защитный эффект без значимого накопления токсического белка [15]. Посредством МТ (50 мг/кг) удавалось также ограничить повреждающее действие каиновой кислоты, инъекцируемой в область гиппокампа мышей, которое сопровождалось усилением аутофагии. За счёт увеличения выраженности убиквитинизации мономеров альфа-синуклеина и ослабления его агрегации гормон и на этой модели демонстрировал свои нейропротективные свойства [17].

Системные механизмы антипаркинсонических свойств МТ

Подобно другим видам нейродегенеративной патологии (болезнь Альцгеймера и Гентингтона, возрастная деменция), БП сопровождается системными нарушениями, прежде всего, в форме дезорганизации суточного (циркадианного) ритма физиологических функций, частным проявлением чего служат расстройства цикла “сон — бодрствование” с почти неизменной инсомнией. Будучи по своей природе естественным хронобиотиком и гипнотиком, МТ *a priori* должен ослаблять или даже ликвидировать такого рода дизритмию, рано или поздно превращающуюся в патогенетическое звено заболевания. С этим выводом совпадают приводимые далее факты.

Ограничение циркадианной дизритмии. Как показано в экспериментах на животных и у больных БП, патологическому процессу способствуют нарушения циркадианного периодизма многих физиологических параметров. У крыс, например, с билатеральным повреждением стриатума посредством локальных инъекций 6-ОДА нарушались нормальные суточные колебания частоты сердечных сокращений, корпоральной температуры и локомоторной активности. Одновременно в полосатом теле отмечалось изменение цирка-

дианых флюктуаций некоторых часовых генов (PER2) [13, 21]. У обезьян, получивших МФТП, показана дезорганизация суточного ритма “покой — активность” с повышением дневной сонливости [20].

У пациентов, которые страдают БП, также зачастую обнаруживаются признаки грубой циркадианной дизритмии в виде деформации кривой суточной подвижности и большей выраженности моторных симптомов в дневные и вечерние часы вне зависимости от времени приема антипаркинсонических препаратов. По сравнению со здоровыми людьми, у них чаще присутствует нестабильность артериального давления на протяжении суток с подъемом его ночью. Оценка вариативности сердечного ритма также указывает на существование циркадианной дизритмии в виде понижения симпатического тонуса днем и нарастания в ночное время. Всем этим нарушениям обычно аккомпанируют разной выраженности инсомнии [39, 56].

Анализ накопленного экспериментального и клинического материала позволяет предполагать, что хронопатологический дефект с дезорганизацией суточного периодизма основных физиологических функций, скорее всего, представляет собой не парафеномен, а патогенетический фактор нейродегенеративных заболеваний, аналогичных БП. Такого рода дизритмия способна предрасполагать к развитию патологии, возникнув же на её почве, усугублять дальнейшее течение патологического процесса [34]. Потому понимание природы циркадианной дисфункции и возможной ритморганизующей роли МТ приобретает принципиальное значение.

Основным источником циркадианных расстройств при БП, очевидно, являются дефекты в работе центральных аппаратов управления биоритмами. К ним, согласно современным представлениям, в первую очередь, принадлежат супрахиазматические ядра гипоталамуса, играющие в головном мозге животных и человека роль ведущего водителя (пейсмекера) циркадианного ритма. Понимание их организации и пейсмекерной роли базируется на большом фактическом материале, уже обобщенном нами ранее [5]. Потому, опуская детали, ниже излагаются лишь самые общие сведения, имеющие отношение к обсуждаемой проблеме.

В частности, указанные ядра обладают морфофункциональными связями с образованиями головного мозга, обеспечивающими организацию психоэмоционального поведения и моторики, и одновременно тесно взаимодействуют с эпифизом. Передавая к железе информации о состоянии внешней освещенности, ядра в суточном режиме контролируют выработку МТ, который, с одной стороны, подчиняет циркадианным сигналам ритмоводителя любые физиологические функции, а с другой — по механизму обратной связи через МТ рецепторы сдерживает чрезмерную активность клеток самих ядер. Чрезвычайно важно, что их становлению в качестве единого ритморганизующего

механизма способствуют заложенные здесь нейрональные сети и целая серия недавно открытых часовых генов. Разного рода нейромедиаторные нарушения и отклонения в генетических мутациях последних дезорганизуют взаимодействие во времени пейсмекера с соседними мозговыми структурами и с циркадианными осцилляторами периферических тканей, что и обуславливает развитие дизритмии. И одним из условий, дестабилизирующих функцию ядер, очевидно, среди прочего могут служить патологические процессы, сопутствующие БП.

Представлены экспериментальные доказательства вероятной связи БП с циркадианной дизритмией из-за поражения функции биологических “часов”. У трансгенных мышей, например, при моделировании БП наблюдается нарушение электрической активности одиночных нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса, причем возникающее ещё до появления двигательных расстройств. Предполагается, что причиной ухудшения сигнальной роли ритмоводителя могли бы служить типичные для БП митохондриальная дисфункция и усиление окислительного стресса [41, 59]. На модели БП, вызванной МФТП у мышей, показана связь нарушений 24-часовых ритмов температуры тела и локомоторной активности с дезорганизацией циркадианных “часов” вследствие значимого снижения экспрессии мРНК некоторых часовых генов. Если такие животные получали с питьем достаточное количество АТФ, то у них отчетливо предупреждались нейродегенеративные сдвиги в дофаминергических нейронах и циркадианная дисфункция [24]. У мышей с генетически повышенной экспрессией альфа-синуклеина обнаружено нарушение циркадианного ритма “покой — активность” со снижением частоты разрядов супрахиазматических нейронов в дневные часы [28]. В этой связи надо отметить мнение [58], базирующееся на анализе клинического материала, по которому терапевтический успех при БП от использования традиционных дофаминомиметиков, типа ДОФА, в значительной мере определяется их нормализующим влиянием на функцию циркадианной системы.

Одним из возможных механизмов, посредством которых МТ способен ограничивать циркадианную дизритмию, обусловленную повышением возбудимости клеток центрального ритмоводителя, является, вероятно, его сдерживающее и одновременно ритморганизующее влияние на их функциональное состояние. В самом деле, при добавлении физиологических концентраций гормона в культуральную среду, содержащую срезы супрахиазматических ядер трансгенных мышей, он вызывал гиперполяризацию мембран большинства нейронов ритмоводителя, совпадавшую по времени с изменениями экспрессии гена *Per1*. Такой эффект реализовался через мембранные МТ рецепторы (МТ1 и МТ2), поскольку устранялся их антагонистом лизинидолом [46]. Следует отметить, что при системном введении МТ заметно ограничивались возрастные нару-

шения экспрессии различных часовых генов (*rPer1*, *rCry1*, *rBmal*) в нейронах указанных ядер и ритм их суточной активности у крыс, а также уровень мРНК отдельных часовых генов (*Period1* и *Bmal1*) в гиппокампе хомяков [26, 32].

Резюмируя изложенные сведения, следует констатировать, что естественный хронобиотик МТ со своей ритморганизующей активностью способен лимитировать нарушения циркадианного ритма, воспроизводимые на адекватных экспериментальных моделях БП. Главной причиной ограничения хронопатологического дефекта с его помощью, по-видимому, является нормализующее, преимущественно сдерживающее влияние гормона на деятельность ведущего водителя суточного ритма — супрахиазматических ядер гипоталамуса. Данное обстоятельство может быть составным элементом и другого клинически ценного свойства МТ, каким представляется его гипногенная активность.

Ограничение инсомнии. Нарушения ночного сна служат, как известно, частным проявлением дезорганизации циркадианной системы и являются почти обязательным спутником БП. С другой стороны, у МТ существует уже давно описанное снотворное действие, априорно пригодное для включения эпифизарного гормона в комплексную неспецифическую терапию заболевания. Излагаемые далее факты подтверждают оба положения.

Большое число клинических исследований, в том числе выполненных с использованием полисомнографии, указывает на тесную связь БП с разными видами инсомнии. Расстройства ночного сна констатируют у значительного числа пациентов с первично установленным диагнозом заболевания. Оно характеризуется трудностями в засыпании, укорочением продолжительности и качеством самого сна, меняется его архитектура со значимым снижением доли медленно волновой и уменьшением длительности REM-фазы, повышается риск обструктивного апноэ. Это совпадает с учащением дневной сонливости, ухудшением когнитивных функций, а по гематологическим показателям с ростом плазменного содержания кортизола и падением уровня МТ. Ограничение моторных нарушений при БП с помощью традиционных антипаркинсонических средств сопровождается признаками улучшения ночного сна и качества жизни в целом [10, 14, 55].

Интересно, что у низших приматов (макаки) с телеметрической регистрацией ЭЭГ-показателей после системного введения индуктора экспериментальной БП МФТП также выявлены признаки инсомнии: страдает ЭЭГ картина сна, в том числе с перестройкой REM-фазы, усиливается сонливость в дневные часы. Эти изменения возникают еще до появления двигательных расстройств, совпадая во времени с нарушениями дофаминергического гомеостаза [11].

Учитывая распространённость инсомний при БП, вполне резонно для борьбы с ними воспользоваться препаратами МТ и его аналогов. Снотворные свойства

самого МТ уже на протяжении многих лет исследовали в экспериментах на животных и в клинических условиях, и достаточно полно обобщены нами ранее [4]. В результате МТ обосновано отнесён сегодня к числу гипнотиков 3-го поколения с мягким гипногенным действием. Отсюда в спектр терапевтических возможностей МТ при БП, как и при других видах нейродегенеративной патологии типа болезни Альцгеймера [4], представляется целесообразным включить его снотворную активность.

Действительно, у препаратов МТ и других агонистов МТ рецепторов показано нормализующее влияние на нарушения ночного сна, сопутствующие БП. Так, ежевечернее добавление МТ (3 мг, 6 недель) к традиционной антипаркинсонической терапии у пациентов без признаков деменции отчетливо улучшало их сон [7]. Интересно, что сравнительное изучение гипногенной активности МТ в разных дозах у больных, страдавших БП, привело авторов [19] к парадоксальному, на их взгляд, выводу: более надежный результат давала меньшая из использованных доз препарата (5, а не 50 мг ежедневно в течение 10 недель). Впрочем, надо признать, что для фармакологии МТ этот факт достаточно ординарен, коль скоро при его введении прямая зависимость доза — эффект зачастую отсутствует. К выше приведенным и довольно предсказуемым сведениям о возможности восстановления сна при БП с помощью МТ можно добавить указания на эффективность в такой ситуации и целого ряда МТ-ергических препаратов, стимулирующих различные типы мембранных МТ рецепторов (рамелтеон, тазимелтеон, агомелатин) [51].

Наконец, к числу системных расстройств при БП, наряду с грубой дезорганизацией моторики, следует отнести нарушения высшей нервной деятельности, которые характеризуются в ряде случаев выраженными дефектами когнитивных процессов в виде деменции. Между тем у МТ обнаружены ноотропные свойства, позволяющие его использовать и для борьбы с дементными проявлениями, в том числе сопровождающими БП [2].

Таким образом, эпифизарный МТ способен разными путями оказывать защитное нейропротективное влияние на патогенетические механизмы одной из форм нейродегенеративной патологии — БП. Действие гормона складывается из нескольких терапевтически ценных сдвигов на клеточном и системном уровнях. К первым, несомненно, относятся ограничение окислительного стресса, дополняемое усилением регенеративных и снижением воспалительных процессов совместно с ликвидацией митохондриальной дисфункции и менее значительным накоплением токсических белков, подобных альфа-синуклеину. Всё это, в конечном счете, направлено на нормализацию деятельности экстрапирамидных структур мозга (прежде всего чёрной субстанции и стриатума), непосредственно отвечающих за развитие патофизиологических

сдвигов, лежащих в основе заболевания. На системном уровне нейропротективные возможности МТ, очевидно, дополняют его ритморганизующие свойства, ослабляющие циркадианную дизритмию и нарушения ночного сна, сопутствующие БП, а также антидементные возможности вещества.

Из всей представленной в настоящем обзоре информации следует естественный и вполне обоснованный вывод о целесообразности использования препаратов МТ в клинике для лечения разного рода нейродегенеративных заболеваний и, в частности, БП. К такому довольно категорическому заключению подчас приходят авторы некоторых, преимущественно экспериментальных исследований, посвященных разработке данной проблемы. Однако попытки реализовать эту идею на практике, несмотря на убедительную обоснованность такого подхода, к сожалению, пока не дали обнадеживающих результатов, хотя в качестве лекарственного препарата он достаточно безопасен, учитывая низкую токсичность гормона.

Объяснением тому, на наш взгляд, служит несколько объективных факторов, которые сказываются на успешности терапии тяжелой патологии, какой представляется БП, с помощью МТ. Одну из главных причин следует, по-видимому, искать в особенностях фармакологии самого МТ. Прежде всего, возникают серьезные трудности в выборе адекватной дозы препарата и схемы (в том числе времени) его применения, учитывая отсутствие линейной зависимости доза — эффект и неравномерную секрецию естественного гормона эпифизом на протяжении суточного цикла. Надо также иметь в виду, что, как лечебное средство, МТ в полном соответствии с его биологическими особенностями обеспечивает лишь модуляторное, поправочное воздействие на любые патологически измененные функции. Кроме того, клиническая эффективность МТ во многом зависит от индивидуальных особенностей больных и, в частности, от уровня выработки гормона у конкретного субъекта и тяжести заболевания. Кстати, вмешиваться в его течение бесперспективно в условиях далеко зашедшего нейродегенеративного процесса. Можно надеяться, что тщательный учет перечисленных факторов откроет МТ в будущем широкий путь в неврологическую практику для более успешной терапии БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Ж. неврол. и психиатр.*, **110**, 100 – 108 (2010).
2. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(3), 35 – 39 (2010).
3. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(8), 44 – 49 (2012).
4. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Мелатонин: биология, фармакология, клиника*, Ставрополь (2015).
5. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Успехи физиол. наук*, **42**, 39 – 58 (2011).

6. О. А. Бунеева, А. Е. Медведев, *Биомед. химия*, **57**, 246 – 281 (2011).
7. И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, О. В. Тихомирова, *Ж. неврол. и психиатр.*, **112**, 26 – 30 (2012).
8. E. Absi, A. Ayala, A. Machado, *J. Pineal Res.*, **29**, 40 – 47 (2000).
9. N. Adi, D. C. Mash, C. Singer, et al., *Med. Sci. Monit.*, **16**, 61 – 67 (2010).
10. J. J. Askenasy, *J. Neural Transm.*, **110**, 125 – 150 (2003).
11. Q. Barraud, I. Obeid, C. Forni, et al., *Exp. Neurol.*, **219**, 574 – 582 (2009).
12. T. B. Bassani, R. W. Gradowski, T. Zaminelli, et al., *Brain Res.*, **1593**, 95 – 105 (2014).
13. V. Ben, B. Bruguerolle, *Life Sci.*, **67**, 1549 – 1558 (2000).
14. D. P. Breen, R. Vuono, U. Nawarathna, et al., *JAMA Neurol.*, **71**, 589 – 595 (2014).
15. J. M. Brito-Armas, V. Baekelandt, J. R. Castro-Hernandez, et al., *Histol. Histopathol.*, **28**, 999 – 1006 (2013).
16. C. Capitelli, A. Sereniki, M. M. Lima, *Eur. J. Pharmacol.*, **595**, 101 – 108 (2008).
17. C. F. Chang, H. J. Huang, H. C. Lee, et al., *J. Pineal Res.*, **52**, 312 – 321 (2012).
18. F. Dabbeni-Sala, S. Di Santo, D. Franceschini, et al., *FASEB J.*, **15**, 164 – 170 (2001).
19. G. A. Dawling, J. Mastick, M. J. Aminoff, *Sleep Res. Online*, **5**, 99 – 103 (2005).
20. K. Fifel, H. M. Cooper, *Neurobiol. Dis.*, **71**, 359 – 369 (2014).
21. L. Gravotta, A. M. Gavrila, S. Hood, *J. Mol. Neurosci.*, **45**, 162 – 169 (2011).
22. Y. K. Gupta, M. Gupta, K. Kohli, *J. Physiol. Pharmacol.*, **47**, 373 – 386 (2003).
23. R. Hardeland, D. P. Cardinali, G. M. Brown, *Prog. Neurobiol.*, **127**, 46 – 63 (2015).
24. A. Hayashi, N. Matsunaga, H. Okazaki, et al., *Neuromolecular Med.*, **15**, 238 – 251 (2013).
25. J. Y. Huang, Y. T. Hong, J. I. Chuang, *J. Neurochem.*, **109**, 1400 – 1412 (2009).
26. T. Ikeno, R. J. Nelson, *Hippocampus*, **26**, 223 – 241 (2014).
27. S. Klongpanichapak, P. Phansuwan-Pujito, M. Ebadi, *Neurosci. Lett.*, **436**, 309 – 313 (2008).
28. T. Kudo, D. H. Loh, D. Truong, et al., *Exp. Neurol.*, **232**, 66 – 75 (2011).
29. B. Lacoste, D. Angeloni, S. Dominguez-Lopez, et al., *J. Pineal Res.*, **58**, 397 – 417 (2015).
30. L. Lin, Y. Du, S. Yuan, et al., *Brain Res.*, **1547**, 43 – 48 (2014).
31. J. Ma, V. E. Shaw, J. Mitrofanis, *Parkinsonism Relat. Disord.*, **15**, 307 – 314 (2009).
32. U. Mattam, A. Jagota, *Biogerontology*, **15**, 257 – 268 (2014).
33. T. Meng, S. Yuan, Z. Zheng, et al., *Neuroscience*, **286**, 308 – 315 (2015).
34. E. S. Musiek, *Front. Pharmacol.*, **6**, 29 – 38 (2015).
35. A. Naskar, V. Prabhakar, R. Singh, et al., *J. Pineal Res.*, **58**, 262 – 274 (2015).
36. K. Ono, H. Mochizuki, T. Ikeda, et al., *Neurobiol. Aging*, **33**, 2172 – 2185 (2012).
37. S. R. Pandi-Perumal, A. S. Bahammam, G. M. Brown, et al., *Neurotox. Res.*, **23**, 267 – 300 (2013).
38. G. Paradies, V. Paradies, F. M. Ruggiero, *Arch. Toxicol.*, **89**, 923 – 939 (2015).
39. A. Pathak, J. M. Senard, *Expert. Rev. Neurother.*, **6**, 1173 – 1180 (2006).
40. G. Patki, Y. S. Lau, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **99**, 704 – 711 (2011).
41. V. Pursianen, T. H. Haapaniemi, J. T. Korpelainen, et al., *J. Neurol.*, **249**, 1535 – 1540 (2002).
42. R. J. Reiter, *Prog. Neurobiol.*, **56**, 359 – 384 (1998).
43. R. J. Reiter, D. Acuna-Castroviejo, D. X. Tan, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **939**, 200 – 215 (2001).
44. K. Sae-Ung, K. Ueda, P. Govitrapong, *J. Pineal Res.*, **52**, 128 – 137 (2012).
45. K. S. Saravanan, K. M. Sindhu, K. P. Mohanakumar, *J. Pineal Res.*, **42**, 247 – 253 (2007).
46. F. F. Scott, M. D. Belle, P. Delagrangue, *J. Neuroendocrinol.*, **22**, 1148 – 1156 (2010).
47. R. Sharma, C. R. McMillan, L. P. Niles, *J. Pineal Res.*, **43**, 245 – 254 (2007).
48. R. Sharma, C. R. McMillan, C. C. Tenn, *Brain Res.*, **1068**, 230 – 236 (2006).
49. S. Singh, R. Ahmed, R. K. Sagar, *Indian J. Med. Res.*, **124**, 419 – 426 (2006).
50. N. K. Singhal, A. K. Chauhan, S. K. Jain, et al., *Mol. Cell Biochem.*, **384**, 47 – 58 (2013).
51. V. Srinivasan, D. F. Cardinali, U. S. Srinivasan, et al., *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, **4**, 297 – 317 (2011).
52. L. Y. Su, H. Li, L. Ly, et al., *Autophagy*, **11**, 1745 – 1759 (2015).
53. V. Tapias, G. Escames, L. G. Lopez, et al., *J. Neurosci. Res.*, **87**, 3002 – 3010 (2009).
54. B. Thomas, K. P. Mohanakumar, *J. Pineal Res.*, **36**, 25 – 32 (2004).
55. M. J. Thorpy, C. H. Adler, *Neurol. Clin.*, **23**, 1187 – 1208 (2005).
56. A. Videnovic, A. S. Lazar, R. A. Barker, *Nat. Rev. Neurol.*, **10**, 683 – 693 (2014).
57. A. Videnovic, C. Noble, J. Reid, et al., *JAMA Neurol.*, **71**, 463 – 469 (2014).
58. G. L. Willis, *Rev. Neurosci.*, **19**, 245 – 316 (2008).
59. L. D. Willison, T. Kudo, D. H. Loh, et al., *Exp. Neurol.*, **243**, 57 – 66 (2013).
60. F. B. Yidirim, O. Ozsoy, G. Tanriover, et al., *Neurochem. Int.*, **79**, 1 – 11 (2014).

Поступила 18.12.15

PROTECTIVE ROLE OF MELATONIN IN ETIOLOGY AND COURSE OF PARKINSON'S DISEASE: EXPERIMENTAL EVIDENCE

E. B. Arushanyan and S. S. Naumov

Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Literature data about participation of melatonin – the main hormone of pineal gland – in the origin and course of Parkinson's disease are reviewed. On the cellular level, melatonin demonstrates neuroprotective activity based on the limitation of oxidative stress, inflammation, and degradation of dopamine in nervous tissue, the attenuation of mitochondrial dysfunction, and the accumulation of alpha-synuclein, which are observed in parkinsonian animals and human patients. Moreover, melatonin is capable of inducing some systemic changes that limit disorganization of circadian rhythm and insomnia. It is suggested that, after extensive placebo controlled and randomized examinations in clinical practice, melatonin may be recommended for complex therapy of Parkinson's disease with obligatory taking into consideration some variable factors.

Keywords: Parkinson's disease; melatonin; neuroprotection; cellular mechanisms; systemic mechanisms.