

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-2-32-37

МЕЛАТОНИН И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, Е. В. Щетинин¹

Представленный анализ современных данных свидетельствует о том, что основной эпифизарный гормон мелатонин способен ослаблять дегенеративные процессы в головном мозге человека и животных. Его защитные свойства при использовании в виде фармакотерапевтического средства обнаружены при нейродегенеративных заболеваниях, подобных болезни Альцгеймера, Паркинсона, а также при инсульте и других формах органической патологии головного мозга. Нейропротективное действие мелатонина в мозговой ткани среди прочего может определяться ограничением процессов окислительного стресса, активацией функции нейротрофинов и стволовых клеток.

Ключевые слова: мелатонин; окислительный стресс; нейротрофины; стволовые клетки.

Нейродегенеративные заболевания головного мозга, к сожалению, встречаются довольно часто, и с годами обнаруживают неблагоприятную тенденцию к ещё большему распространению. Связано это с тем, что некоторые виды патологических нарушений, подобных болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера или инсульту, тесно сопряжены с атеросклеротическими процессами и старением, а доля пожилых людей в развитых странах мира неуклонно увеличивается. С другой стороны, эффективность методов современной лекарственной терапии органических церебральных поражений пока не удовлетворяет клиницистов. Указанными причинами по-прежнему объясняется актуальность поиска новых средств для лечения различных видов нейродегенеративных заболеваний.

В качестве сравнительно оригинального способа борьбы с ними в последние годы всё чаще испытывают эффекты основного гормона мозговой железы эпифиза мелатонина (МТ). Выбор определяется низкой токсичностью его препаратов, широкой палитрой биологических и фармакологических свойств, а также достаточно универсальными терапевтическими возможностями [5]. Вместе с тем, по данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований недавнего времени, МТ обладает способностью стимулировать нейродегенеративные процессы при многих органических поражениях головного мозга.

Это побудило обобщить в настоящей работе подобные сведения, опираясь на современное понимание клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтических свойств гормона. Он достигает своей цели разнообразными путями, среди которых особую значимость, на наш взгляд, имеет способность

МТ ограничивать процессы окислительного стресса, а также стимулировать нейрогенез посредством нейротрофинов и стволовых клеток.

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ

Окислительный (оксидативный, оксидантный) стресс (ОС) сегодня привлекает к себе внимание исследователей, связанных с разработкой различных аспектов фундаментальной и прикладной медицины. Пристальный интерес к ОС обусловлен его ролью в качестве ключевого фактора в организации физиологических функций, а также в формировании многих патологических процессов и действия лекарственных веществ.

Основной смысл его состоит в том, что при обменных реакциях, протекающих с участием кислорода, в клетках образуются более активные и более агрессивные окислители, чем сам кислород. В качестве его активных форм они включают любые метаболиты радикальной и нерадикальной природы. К свободнорадикальным соединениям относят в первую очередь супероксид, гидроксильный, липоперекисный и другие свободные радикалы, синглетный кислород, окись азота, перекись водорода, из числа нерадикальных соединений — перекиси липидов [8, 19].

В здоровом организме ОС обеспечивает целый ряд жизненно важных клеточных функций в виде поддержания иммунитета, синтеза некоторых метаболитов, окислительного разрушения ксенобиотиков, участия в обновлении клеточных мембран, регуляции апоптоза и т.п. Однако в патологических условиях создаются предпосылки для чрезмерного усиления ОС с трагическими последствиями для жизнедеятельности клеток. И одним из главных факторов повреждения служит перекисное окисление липидов (ПОЛ). При чрезмер-

¹ ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

ной выраженности окисления преимущественно ненасыщенных жирных кислот в составе клеточных мембран запускается целый каскад реакций. Образующиеся при этом высокотоксичные гидроокиси являются катализатором для следующего процесса, в результате чего количество свободных радикалов лавинообразно нарастает. Накапливаясь в больших количествах, независимо от вызвавшей причины, они способствуют повреждению нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), митохондриальных мембран (митохондриальная дисфункция) с разобщением процессов окислительного фосфорилирования и падением энергетического потенциала клеток.

Беспредельное увеличение числа свободных радикалов и гидроперекисей липидов неизбежно должно обернуться гибелью различных по функции клеточных элементов. Между тем в нормальных условиях этого не происходит, поскольку в организме существует многокомпонентная система антиоксидантной защиты. Она поддерживает определённый баланс продукции и деактивации свободных радикалов и других активированных метаболитов кислорода. Природные антиоксиданты, составляющие биохимическую систему защиты от ОС, включают ряд ферментов (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу и др.), глутатион, низкомолекулярные ферментные соединения витаминной природы (С, Е, А), а также некоторые макромолекулярные вещества, к числу которых принадлежит и МТ.

Согласно результатам большого числа экспериментальных и клинических наблюдений, основные формы органической патологии головного мозга так или иначе сопряжены с усилением процессов ОС. Если он и не определяет целиком происхождение такого рода заболеваний, то входит, безусловно, в число их наиболее важных патогенетических механизмов, ограничение которых посредством МТ имеет принципиальное значение для его нейропротективной активности.

Действительно, все основные виды нейродегенеративной патологии — болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона — сопровождаются грубыми морфологическими изменениями в структурах мозга, ответственных за высшую нервную деятельность, а в случае паркинсонизма — и за моторные функции. Их клинические проявления во многом совпадают с усилением ОС и нитрозативного стресса.

Так, в генезе болезни Альцгеймера ключевую роль отводят накоплению нейротоксического бета-амилоидного пептида. Он откладывается в мозговой ткани и стенках сосудов в виде нерастворимых экстрацеллюлярных сенильных бляшек. Их плотность наиболее высока в гиппокампе, с повреждением нейронов которого связывают когнитивные расстройства, столь типичные для данного заболевания. И если ОС благоприятствует развитию указанного пептида и одновременно митохондриальной дисфункции, то МТ за счёт своей многосторонней антиоксидантной активности

способен противодействовать тому и другому. Это позволяет гормональному препарату не только в опытах на животных, но и в клинике демонстрировать определённые терапевтические свойства, особенно на ранних этапах болезни [3, 33, 38, 46].

Аналогичным образом выглядят лечебные возможности МТ и в случае болезни Паркинсона. И здесь в основе нарушения функции дофаминергических механизмов мозга ведущее место может занимать усиление процессов ОС [4, 12, 51]. Они активируются под действием специфических токсикантов, подобных 6-оксидофамину или 1-метил-4-фенилпиримидину (МФП), широко применяемым для моделирования заболевания в эксперименте. После их локального введения в чёрную субстанцию среднего мозга показаны типичные для ОС усиленная генерация гидроксильных радикалов, ограничение функции антиоксидантных ферментов, падение уровня глутатиона и накопление малонового диальдегида в крови. Такие сдвиги ведут к дегенерации nigrostriatalных дофаминергических нейронов, которой сопутствует ухудшение деятельности полосатого тела с характерными нарушениями в двигательной сфере и психике.

Повторное применение МТ у животных с модельным паркинсоническим синдромом ослабляет выраженность ОС в мозговой ткани, ограничивает темпы нейродегенеративных процессов и повреждение nigrostriatalных механизмов с параллельным ослаблением двигательных расстройств. У людей на ранних стадиях патологического процесса при старческом паркинсонизме посредством МТ удаётся замедлить прогрессирование заболевания в виде улучшения подвижности и ограничения дефектов познавательной деятельности [1, 17, 35].

Разрушительные последствия ОС для работы головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях МТ способен лимитировать с помощью ещё одного механизма — ослабления митохондриальной дисфункции. Как известно, в клеточной физиологии митохондрии играют важную роль, и помимо классической функции, связанной с регуляцией энергетического обмена, регулируют кальциевый гомеостаз, контролируют апоптоз и уровень реактивных радикалов кислорода. Высокое содержание последних, как один из элементов ОС, ведёт к повреждению митохондрий и лежит в основе целого ряда митохондриальных болезней, в том числе нейродегенеративного характера. МТ в опытах *in vitro* и *in vivo* как антиоксидант доказал свою способность ограничивать митохондриальную патологию с нормализацией энергетического обмена нервных клеток [14, 23].

Описанными выше путями ОС, а с ним и МТ, очевидно, вовлечены и в патогенез острого инсульта. Ситуацию при данном виде органической церебральной патологии правомерно описывать в соответствии с приведённым выше сценарием. В частности, на экспериментальных моделях и в клинических условиях

представлено достаточное число доказательств резко усиления ОС как при геморрагической, так и ишемической форме инсульта. При этом типичным для локального поражения мозга показателем роста количества свободных радикалов и других критериев повышения агрессивности ОС сопутствует отчётливое возрастание процессов нейровоспаления и общих воспалительных реакций в виде повышения содержания плазменного содержания С-реактивного белка [18, 29].

В подобных условиях МТ демонстрирует отчётливые защитные свойства. Они проявляются не только в нормализации окислительного статуса мозговой ткани животных и показателей крови больных, но также дополняются его противовоспалительными свойствами, косвенным свидетельством чего служит уменьшение объёма отёка мозга со снижением уровня С-реактивного белка в крови пациентов с геморрагическим инсультом. На таких свойствах гормонального препарата базируются рекомендации по его регулярному профилактическому назначению пожилым пациентам [6, 45, 52].

Исходя из представленных выше сведений, нетрудно предположить, что черепно-мозговой, как и спинальной, травме точно также должно сопутствовать усиление ОС в сочетании с воспалительными явлениями. И в обеих ситуациях правомерно ожидать существования у МТ защитных свойств. В самом деле, этому соответствует целый ряд фактов. При локальной травме головного мозга у грызунов или у травмированных людей показано прогрессивное нарастание ОС в церебральных структурах или в спинном мозге в зависимости от локализации повреждения. В то же время введение МТ в подобной ситуации позволяет получить антиоксидантные, антиапоптозные сдвиги и более быстрое восстановление нарушенных двигательных и психосоматических функций. Лечебные возможности МТ в подобной ситуации, очевидно, дополняются его анальгетическим и противовоспалительным действием [15, 20].

Наряду с перечисленными выше формами нейродегенеративной патологии, сопряжённой с ОС, доказаны лечебные возможности МТ и при других заболеваниях, связанных с органическим поражением центральной нервной системы. Результаты предварительных наблюдений позволяют предполагать его востребованность, например, при множественном склерозе и болезни Гентингтона [21].

Все изложенные факты дают достаточно оснований, чтобы антиоксидантную активность МТ рассматривать в качестве важнейшей составной части его ограничительного влияния на церебральные нейродегенеративные процессы. Расшифровке этой способности эпифизарного гормона в настоящее время посвящено большое количество исследований, часть из которых рассматривается в приведённых работах [2, 43, 44]. Как доказано, МТ обладает целой совокупностью свойств, направленных на ограничение ОС и позво-

ляющих его относить к числу наиболее надёжных естественных антиоксидантов. Антиоксидантная активность МТ складывается из нескольких основных моментов. Так, гормон может внерецепторным путём служить своеобразной “ловушкой” свободных радикалов. За счёт их прямой нейтрализации он успешно ограничивает ПОЛ и препятствует повреждению мембран митохондрий агрессивными формами кислорода и азота. МТ увеличивает антиоксидантный потенциал нервных клеток, стимулируя синтез ряда антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу и каталазу, с параллельным подавлением функции прооксидантных ферментов. Одновременно через активацию глутатионпероксидазы усиливается образование естественного антиоксиданта глутатиона. За счёт антиоксидантных свойств реализуются и антиоксидантные эффекты МТ, направленные, например, на ограничение токсичности глутамата.

НЕЙРОТРОФИНЫ

Одно из негативных последствий ОС для нервной ткани заключается в ограничении нейропластических процессов, связанных с нарушением продукции нейротрофинов (НТ). Последние составляют целое семейство регуляторных пептидов, которые синтезируются нейронами, а также микроглиальными и глиальными клеточными элементами нервной ткани. Они активно участвуют в пролиферации и дифференцировке центральных и периферических нейронов, поддержании их функциональной активности и жизнеспособности. Среди прочего посредством НТ обеспечивается ветвление (арборизация) дендритов и рост аксонов в сторону клеток-мишеней, чем облегчается созревание мозговых структур, а в зрелом мозге — процессов, ответственных за краткосрочную синаптическую передачу и долговременное потенцирование. В целом это в значительной мере определяет пластичность нервной ткани и формирует механизмы, направленные на компенсацию органических и функциональных нарушений, предотвращая преждевременную клеточную смерть [7].

Некоторые из факторов роста очень быстро нашли клиническое применение в качестве средств борьбы с нейродегенеративными заболеваниями, инсультом и другими видами органической патологии мозга в составе препаратов, подобных церебролизину. К настоящему времени семейство нейротрофинов чрезвычайно разрослось и включает 2 основные категории пептидов, одна из которых непосредственно контролирует рост и дифференцировку нервных клеток. Её типичными представителями служат BDNF (выделенный из мозга нейротрофический фактор) и NGF (ростовой фактор нервов).

Как было установлено в процессе интенсивного изучения такого рода НТ, в особенности BDNF, они оказались заинтересованы не только в регенеративных процессах, но обеспечивают также различные аспекты

деятельности центральных нейронов. В том числе участвуют в регуляции экспрессии генов функционально значимых белков и нейромедиаторов через включение специфических рецепторов, которые представлены несколькими вариантами тропомиозин-связанных киназ (TrkA, TrkB, TrkC) [48]. Благодаря этому, в настоящее время широко обсуждается возможность вовлечения НТ в генез как органической, так и ранее считавшейся сугубо функциональной патологии головного мозга в виде тяжёлых психических расстройств (шизофрении, большой депрессии, биполярного аффективного расстройства) [11, 26].

НТ, очевидно, служат важным инструментом воздействия МТ на церебральные нейропластические процессы. На модели спорадической болезни Альцгеймера (OXYS крысы) показано, что регулярное профилактическое применение МТ замедляло наступление поведенческих нарушений, в том числе амнезии, сочетавшееся с ослаблением аккумуляции бета-амилоида и одновременным повышением уровня BDNF в гиппокампе животных [47]. При однократном введении МТ (60 мг/кг) ограничению признаков нейровоспаления в спинном мозге крыс сопровождало повышение уровня BDNF [32]. Точно также МТ, обеспечивая защиту от нейроинтоксикации кортикальных нейронов, предупреждал сопутствующее этому подавление экспрессии BDNF [10].

Результаты такого рода экспериментальных исследований в дальнейшем, вероятно, можно будет экстраполировать на клиническую практику. По крайней мере, известно, что у депрессивных больных с низким уровнем плазменных BDNF, NGF и NT-3 (нейротрофина-3) МТ, наряду с ограничением депрессивной симптоматики, повышал содержание этих НТ в крови [40].

В пользу заинтересованности НТ в эффектах МТ косвенно свидетельствуют ещё 2 группы фактов. Во-первых, нейропротективные свойства показаны у метаболического предшественника МТ — N-ацетилсеротонина. В опытах на изолированных клетках НТ-22 и *in vivo* под его влиянием отмечалось усиление фосфорилирования TrkB рецептора и экспрессии самого BDNF, а также ограничение поведенческих нарушений у мышей параллельно с улучшением нейрогенеза в гиппокампе и активацией TrkB/CREB/BDNF сигнального пути [16, 55]. Во-вторых, в пользу значимой роли мелатонинергических механизмов для нейропротекции говорят результаты изучения эффектов аналогов МТ, которые имеют свойство стимуляторов его рецепторов, подобных агомелатину и рамелтиону. Под их влиянием также отмечено усиление экспрессии BDNF с повышением уровня мРНК его белка и усиление нейрогенеза в гиппокампе крыс, совпадавшее с ростом сывороточного BDNF [27, 56].

К сведениям об участии НТ в нейротрофических эффектах МТ надо добавить указания на их вовлечение в один из ведущих — гипногенный — эф-

фект гормона. В частности, если депривация сна снижала экспрессию BDNF в неокортексе и гиппокампе крыс параллельно поведенческим нарушениям, то МТ предупреждал когнитивные расстройства с нормализацией сна и церебрального содержания данного НТ [57].

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Наряду с НТ, активную роль в процессах нейрогенерации и противодействию дегенеративным явлениям в ЦНС играют нейрональные стволовые клетки (НСК). Как теперь известно, они представляют собой незрелые полипотентные предшественники основных клеточных элементов нервной ткани — нейронов, астроцитов, олигодендроцитов. Существующие уже у эмбрионов млекопитающих они дифференцируются по мере созревания ЦНС, но обнаруживаются и во взрослом головном мозге, преимущественно в 2 основных областях — в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной зоне бокового желудочка. В зрелом мозге НСК участвуют в репродукции клеток, демонстрируя высокую чувствительность к ишемии и гипоксии, а также к гормональным влияниям, в том числе и к МТ. Старение, нейродегенеративные и некоторые психические заболевания сопровождаются снижением их числа, и потому контролируемая фармакологическая стимуляция с их помощью нейрогенеза, несомненно, открывает новые перспективы в неврологии и психиатрии.

В разных модельных ситуациях показана способность МТ активно вмешиваться в судьбу НСК, выделенных из различных мозговых структур эмбрионов, однозначно облегчая их выживаемость и дифференцировку. Такое действие МТ дозозависимо оказывал, например, на клетки неокортекса мышинных эмбрионов и усиливал образование из них олигодендроцитов с повышенной продукцией базисного миелинового протеина. Одновременно возрастала устойчивость НСК к гипоксии за счёт мобилизации специфических МТ1 рецепторов и активации фосфорилирования ERK1/2. Подобные сведения позволяли рекомендовать введение препаратов МТ в практику комплексной борьбы с неонатальными ишемическими повреждениями головного мозга и неврологическими заболеваниями с миелиновой патологией [22, 27].

Точно также в широком диапазоне концентраций МТ *in vitro* облегчал выживаемость и повышал репрограммирующую эффективность клеточных элементов сетчатки быка с трансформацией в полипотентные НСК. В сочетании с витамином С он усиливал дифференцировку эмбриональных НСК мышей с параллельным повышением экспрессии транспортера глюкозы (Glut1) через включение MAPK/ERK сигнального пути [9, 54]. За счёт вовлечения того же сигналинга и своих антиоксидантных свойств с ограничением продукции NO МТ обеспечивал защиту НСК от нейровоспаления, индуцированного липополисахаридом [49].

Существенно, что МТ усиливал нейрогенез НСК в головном мозге зрелых животных и особенно активно в гиппокампе, тесно связанном с организацией когнитивной деятельности. Гормон увеличивал выживаемость и пролиферацию НСК в данной структуре у мышей при одновременном снижении их депрессивности, судя по показателям поведенческих тестов. Указанные сдвиги отчётливо потенцировались при сочетании МТ с антидепрессантом циталопрамом [42].

Как установлено на культуре срезов зубчатой извилины гиппокампа взрослых крыс, добавление к ним МТ стимулировало дифференцировку НСК с хорошо развитой системой дендритов. Описанные эффекты, очевидно, реализуются через оба типа специфических мембранных рецепторов (MT1 и MT2), идентифицированных в субвентрикулярной зоне бокового желудочка взрослых мышей, поскольку ослабевали на фоне действия их универсального блокатора лузиндола [41].

Интересным моментом представляется тесная связь клеточной дифференцировки и выживания НСК с функцией НТ и вклад данного обстоятельства в эффект МТ. Как установлено, в присутствии BDNF или EGF НСК успешно дифференцируются до основных клеточных элементов мозговой ткани за счёт вовлечения в процесс специфических НТ тропомиозинкиназных рецепторов разного типа (TrkA, TrkB, TrkC), которые экспрессируют НСК. В этом участвуют сигнально-регулирующие MAP киназы и АКТ сигнальный путь [28]. Подобно НТ, МТ способен модулировать пролиферацию и дифференцировку прекурсорных клеток в субвентрикулярной зоне взрослых животных через специфические рецепторы с вовлечением ERK/MAPK сигнального пути. Сходство их эффектов, вероятно, зависит от сопряжённой локализации связанных с G-белком MT1 (но не MT2) рецепторов и рецепторов НТ в одних и тех же НСК. Может быть, по этой причине изолированное использование МТ гораздо слабее, чем его комбинация с EGF, стимулирует дифференцировку НСК [39, 50]. Практически важным оказывается тот факт, что МТ, регулируя выживание и дифференцировку НСК, выделенных из покрывки среднего мозга крыс, существенно повышает в культуре НСК уровень мРНК и белка фермента гидроксилазы, связанной с синтезом дофамина [30]. Это служит дополнительным указанием на его возможности в репаративной терапии паркинсонизма.

Попутно следует отметить, что взаимодействие с НТ играет роль в пролиферации стволовых клеток под влиянием МТ не только в головном мозге, но и в различных периферических тканях (сердечной и скелетных мышцах, костях) [31, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные виды нейродегенеративных поражений головного мозга (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, инсульт, черепно-моз-

говая травма и др.) сопровождаются резкой активацией окислительного стресса с последующей гибелью нейронов. Эпифизарный гормон мелатонин по данным современных экспериментальных и клинических исследований обладает способностью ограничивать проявления стресса и одновременно разными путями стимулировать нейропластические процессы в мозговой ткани, в том числе за счёт усиления выработки нейротрофинов и активации функции стволовых клеток. Эти свойства мелатонина после масштабных клинических исследований, очевидно, могут быть использованы в практике комплексной медикаментозной терапии многих видов органической церебральной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Ж. неврол. и психиатр.*, **110**(1), 100 – 106 (2010).
2. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(5), 44 – 49 (2012).
3. Э. Б. Арушанян, *Ж. неврол. и психиатр.*, **112**(11), 73 – 78 (2012).
4. Э. Б. Арушанян, *Мед. вестн. Сев. Кавказа*, **11**(3), 478 – 483 (2016).
5. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Мелатонин: биология, фармакология, клиника*, Ставрополь (2015).
6. Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, *Ж. неврол. и психиатр., Прил. "Инсульт"*, **6**, 67 – 71 (2009).
7. О. А. Гомазков, *Старение мозга и нейротрофические процессы*, Икар, Москва (2011).
8. Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков, *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*, Слово, Москва (2006).
9. С. Bai, Y. Gao, Z. Yuan, et al., *J. Pineal Res.*, **61**(2), 154 – 167 (2016).
10. S. Bavithra, E. Sugantha, K. Selvakumar, et al., *Neurochem. Res.*, **40**(9), 1858 – 1869 (2015).
11. A. Berretta, Y. G. Tzeng, A. N. Clarkson, *Expert. Rev. Neurother.*, **14**(11), 1335 – 1344 (2014).
12. N. Bhattacharjee, A. Borah, *Neurochem. Int.*, **101**(2), 48 – 55 (2016).
13. N. Boutahar, E. Reynaud, F. Lassablier, *Neurosci. Res.*, **88**(10), 2263 – 2271 (2010).
14. D. P. Cardinali, E. S. Pagano, P. A. Scacchi Bernasconi, et al., *Horm. Behav.*, **63**(2), 322 – 330 (2013).
15. W. Chen, Y. Guo, W. Yang, et al., *Restor. Neurol. Neurosci.*, **35**(2), 217 – 224 (2017).
16. A. Choudhury, A. Singh, G. Palit, et al., *Behav. Brain Res.*, **297**(1), 204 – 212 (2016).
17. J. I. Chuang, I. L. Pan, C. Y. Hsieh, et al., *J. Pineal Res.*, **61**(2), 230 – 240 (2016).
18. I. M. Cojocaru, M. Cojocaru, V. Sapira, *Rom. J. Intern. Med.*, **51**(2), 97 – 108 (2013).
19. P. G. Culter, J. F. Mons, *Oxidative stress*, Birkhauser Verlag, Basel (1995).
20. Y. Dong, C. Fan, W. Hu, et al., *J. Pineal Res.*, **60**(3), 2530262 (2016).
21. B. M. Escribano, A. L. Colin-Gonzalez, A. Santamaria, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **13**(6), 1096 – 1119 (2014).
22. J. Fu, S. D. Zhao, H. J. Liu, et al., *J. Pineal Res.*, **51**(1), 104 – 112 (2011).
23. S. A. Ganie, T. A. Dar, A. H. Bhat, et al., *Rejuvenation Res.*, **19**(1), 21 – 40 (2016).
24. M. Ghareghani, H. Sadeghi, K. Zibara, et al., *Cell Mol. Neurobiol.*, **56**(4), 123 – 130 (2016).

25. L. Gong, R. J. Wyatt, I. Baker, *Neurosci. Let.*, **263**(2), 153 – 156 (1999).
26. K. Hashimoto, E. Shimazu, M. Iyo, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **45**(2), 104 – 114 (2004).
27. M. Imbesi, T. Uz, S. Dzitoyeva, *Neurosci. Let.*, **439**(1), 34 – 36 (2008).
28. O. Islam, T. X. Loo, K. Heese, *Cur. Neurosc. Res.*, **6**(1), 42 – 53 (2009).
29. I. Jena, S. R. Nayak, S. Behera, et al., *J. Nat. Biol. Med.*, **8**(1), 110 – 113 (2017).
30. X. Kong, X. Li, N. Yang, et al., *Cell Mol. Neurobiol.*, **28**(4), 569 – 579 (2008).
31. J. Kudova, O. Vasicek, M. Ciz, *J. Pinal. Res.*, **61**(4), 493 – 503 (2016).
32. G. Laste, J. Ripoll-Rozisky, W. Caumo, *Neuroimmunomodulation*, **22**(6), 358 – 364 (2015).
33. L. Lin, Q. X. Huang, S. S. Yang, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **14**(7), 14575 – 14593 (2013).
34. S. X. Luo, E. J. Huang, *Am. J. Pathol.*, **186**(3), 478 – 488 (2016).
35. J. M. Mack, M. G. Schamne, T. B. Sampaio, et al., *Oxid. Med. Cell Longev.*, **20**(1), 347 – 360 (2016).
36. S. Mehrzadi, M. Safa, S. K. Kamrava, et al., *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **23**(6), 113 – 123 (2016).
37. T. Nagano, M. Mizuno, K. Morita, *Cur. Top. Behav. Neurosci.*, **17**(2), 213 – 220 (2015).
38. N. N. Nalivaeva, A. J. Turner, *Cur. Aging Sci.*, **10**(1) 32 – 40 (2017).
39. L. P. Niles, K. J. Armstrong, L. M. Castro, et al., *BMC Neurosci.*, **5**(1), 41 (2004).
40. E. A. Oglodek, M. J. Just, A. R. Szromek, *Pharmacol. Rep.*, **68**(4), 945 – 951 (2016).
41. L. Ortiz, C. Perez-Beltran, G. Ramirez-Rodriguez, *Neuropharmacology*, **103**(1), 211 – 221 (2016).
42. G. Ramirez-Rodriguez, N. M. Vega-Rivera, J. Oikawa-Sala, et al., *J. Pineal Res.*, **56**(4), 450 – 461 (2014).
43. R. J. Reiter, J. R. Calvo, M. Karbownik, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **917**(3), 375 – 386 (2000).
44. R. J. Reiter, J. C. Mayo, D. X. Tan, et al., *J. Pinal. Res.*, **61**(3), 253 – 278 (2016).
45. A. Romero, E. Ramos, P. Patino, et al., *Front. Aging Neurosci.*, **8**(1) 281 – 290 (2016).
46. E. A. Rudnitskaya, K. Y. Maksimova, N. A. Muraleva, et al., *Biogerontology*, **16**(3), 303 – 316 (2015).
47. E. A. Rudnitskaya, N. A. Muraleva, K. Y. Makasimova, et al., *J. Alzheimers Dis.*, **47**(1), 103 – 116 (2015).
48. S. D. Skapper, *Methods Mol. Biol.*, **846**(2), 1 – 12 (2012).
49. J. Song, S. M. Kang, K. M. Lee, *Biomed. Res. Int.*, **11**(2), 854 – 876 (2015).
50. A. Sotthibundhu, K. Ekthuwapranee, P. Govitrapong, *EXCLI J.*, **15**(1), 829 – 841 (2016).
51. S. Surendran, S. Rajasankar, *Neurol. Sci.*, **31**(5), 531 – 540 (2010).
52. N. Watson, T. Diamonds, C. Gonzales-Portillo, et al., *Cell Transplant.*, **25**(5), 883 – 891 (2016).
53. L. R. Williams, *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, **7**(1), 55 – 73 (1995).
54. H. Wu, C. Song, J. Zhang, et al., *FASEB J.*, **20**(1), 201 – 215 (2017).
55. J. M. Yoo, B. D. Lee, D. E. Sok, et al., *Redox Biol.*, **11**(2), 592 – 599 (2017).
56. A. Yucel, N. Yucel, S. Ozkanlar, et al., *Acta Histochem.*, **118**(3), 299 – 304 (2016).
57. L. Zhang, H. Q. Zhang, X. Y. Liang, et al., *Behav. Brain Res.*, **256**(1), 72 – 81 (2013).

Поступила 14.04.17

MELATONIN AND NEURODEGENERATION IN THE BRAIN

E. B. Arushanian, S. S. Naumov, and E. V. Shchetinin

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

The review of recent literary data reveals the action pineal melatonin upon brain neurodegenerative processes in animals and humans. Melatonin weakens destructive processes of the oxidative stress in various neurodegenerative diseases (Alzheimer, Parkinson, Huntington), brain infarction, trauma, etc. and stimulates neuroregenerative processes, including the production of neurotrophins and activation of stem cells. After large clinical investigations, melatonin may be proposed for inclusion into complex therapy of neurodegenerative pathologies.

Keywords: melatonin; oxidative stress; neurotrophins brain; neurodegenerative pathology; stem cells.