

Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте

М.Г. Полуэктов^{✉1}, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru

А.М. Нарбут¹, e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Н.А. Шувакина², e-mail: neirorudn@bk.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

По данным ВОЗ, сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место среди общих причин смертности и третье – среди основных факторов инвалидизации трудоспособного населения. Срочное лечение является обязательным условием восстановления ишемизированной ткани. В соответствии с известным механизмом ишемического повреждения предлагаются лечебные воздействия, направленные на определенные этапы этого процесса. В Рекомендации по лечению ишемического инсульта в остром периоде 2018 года Американской ассоциацией инсульта не включен ни один из нейропротекторов. В связи с этим сохраняется потребность в поиске биохимического агента, который мог бы успешно блокировать один или несколько этапов ишемического каскада, предотвращая запуск апоптоза клетки. В качестве такого вещества рассматривается, в частности, мелатонин, благодаря наличию у него нейропротективных свойств. Основной функцией мелатонина является регуляция цикла сна и бодрствования. Наличие как ядерных, так и мембранных рецепторов в различных органах определяет и другие биологические эффекты этого гормона. Обнаружена способность мелатонина участвовать в регуляции артериального давления, онкогенеза, оказывать влияние на работу яичников, сетчатки, а также дифференцировку остеобластов. Для клинической практики представляет интерес значительный нейропротективный потенциал мелатонина, реализуемый за счет антиоксидантных, антиэксцитотоксических и противовоспалительных свойств гормона. Возможность положительного влияния на размер очага ишемического поражения и сопутствующие инсульту патологические состояния (делирий, инсомния) была продемонстрирована как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: церебральная ишемия, мелатонин, инсульт, ишемический инсульт, нейропротекция

Для цитирования: Полуэктов М.Г., Нарбут А.М., Шувакина Н.А. Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте. *Медицинский совет*. 2019;(18):18-24. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-18-24.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Публикация поддержана компанией «Юнифарм Инк.», США.

The use of melatonin as a neuroprotector in the therapy of ischemic stroke

Mikhail G. Poluektov^{✉1}, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru

Anna M. Narbut¹, e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Natal'ya A. Shuvakhina², e-mail: neirorudn@bk.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Rossolimo St., Moscow, 119021

² Russian Peoples' Friendship University; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Statistics of the World Health Organization (WHO) show that the cerebrovascular disease is the second most frequent cause of death and the third – as the main disabling factor in the working age population. Timely treatment is the key to quickly recovering ischemic tissue. According to the different ischemic cascade stages, the variety of the treatment combinations are proposed. American Stroke Association guidelines 2018 contains no neuroprotectors. In this regard, there remains a need for a biochemical agent successfully blocking one or more stages of the ischemic cascade, preventing cell apoptosis. Melatonin is also considered as such substance due to its neuroprotective properties. The main function of melatonin is the regulation of the sleep-wake cycle. The nuclear and membrane receptors in various organs determines other biological effects of this hormone. The ability of melatonin to regulate the blood pressure, oncogenesis, ovaries cycle, retina function and differentiation of osteoblasts was found. The significant neuroprotective potential of melatonin is realized through the antioxidant, anti-excitotoxic and anti-inflammatory properties. The positive effect on the ischemic lesion size and stroke-related pathological conditions (delirium, insomnia) has been demonstrated both in animal experiments and in clinical studies.

Keywords: cerebral ischemia, melatonin, stroke, ischemic stroke, neuroprotection

For citation Poluektov M.G., Narbut A.M., Shuvakhina N.A. The use of melatonin as a neuroprotector in the therapy of ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):18-24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-18-24.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

This publication is supported by Unipharm Inc., USA.

ПРОБЛЕМА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

По данным ВОЗ, сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место среди общих причин смертности и третье – среди основных факторов инвалидизации трудоспособного населения. Инсульт также является ведущей причиной деменции и депрессии, что объясняет его включение в перечень важнейших медико-социальных проблем. Смертность от инсульта в мире в 2016 году пересекла отметку в 6 млн человек. В России в 2016 году, по данным Министерства здравоохранения РФ, диагноз «цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ)» был поставлен в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше. Четверть диагнозов ЦВЗ была представлена ишемическим инсультом. По сведениям Федеральной службы государственной статистики РФ, в острый период инсульта летальность достигает 35%, а к концу первого года с момента постановки диагноза умирает половина больных. Данное заболевание является основной причиной первичной инвалидности. В России свыше 1 млн человек перенесло инсульт, треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной. Такая статистика наглядно демонстрирует огромный экономический и социальный ущерб от этого заболевания [1, 2].

Хорошо изучен сам механизм развития поражения при ишемическом инсульте. В результате обструкции кровеносного сосуда в головном мозге происходит критическое снижение мозгового кровотока. При отсутствии поступления кислорода и глюкозы в нейроны их поражение происходит в две фазы: в первую клетки погибают непосредственно от аноксии/гипоксии и истощения энергии, во вторую – от реперфузии, которая усиливает окислительный стресс и образование свободных радикалов, эксайтотоксичность и продукцию оксида азота (NO) со скрытой энергетической недостаточностью и отсроченной смертью.

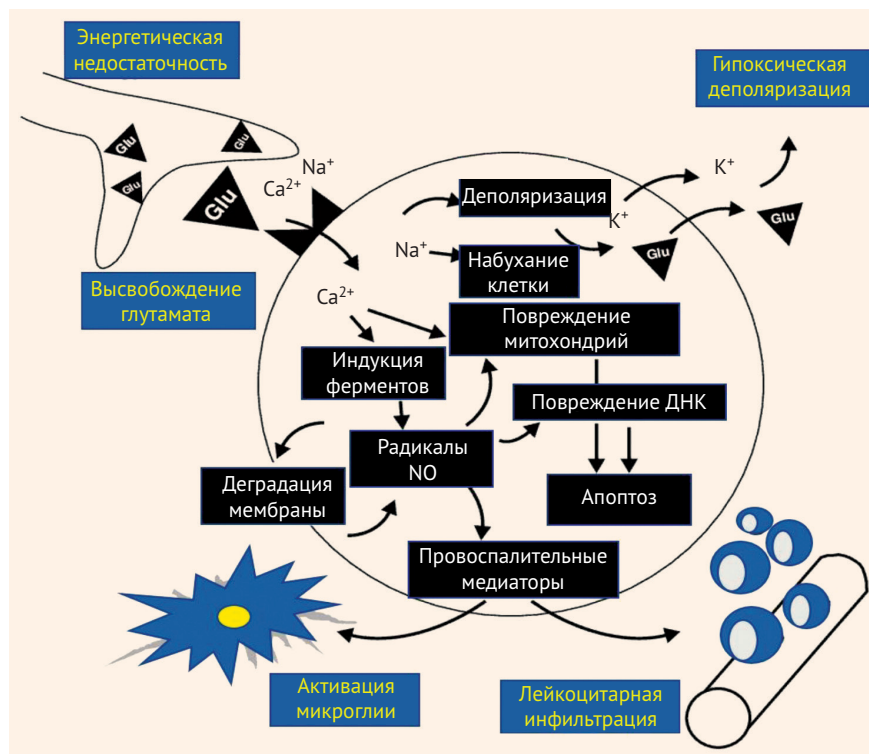
Биохимические изменения в ишемизированной ткани, «ишемический каскад», начинаются с энергетической недостаточности, вызванной обструкцией кровеносного сосуда, что приводит к массивному и длительному выбросу возбуждающей аминокислоты – глутамата. Глутамат действует через инотропные рецепторы, которые содержат α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA), каинатные и N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA). Активация глутаматных рецепторов приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Окислительный стресс, дисгомеостаз Ca^{2+} , митохондриальная дисфункция, выделение провоспалительных медиаторов приводят в итоге к запрограммированной гибели нейрональных клеток (апоптозу) (рис.). Терапевтическое окно для оказания своевременной помощи после перенесенной ишемии ограничено 6 часами. Срочное лечение является обязательным условием восстановления ишемизированной ткани [3].

В соответствии с известным механизмом ишемического повреждения предлагаются лечебные воздействия, направленные на определенные этапы этого процесса: растворение тромба антикоагулянтами, препятствование его увеличению (антиагреганты) и сохранение функциональной активности ишемизированной ткани (нейропротективная терапия). Тем не менее в Рекомендации по лечению ишемического инсульта в остром периоде 2018 года Американской ассоциацией инсульта не включен ни один из нейропротекторов, так как в плацебо-контролируемых исследованиях эффективность ни одного из них подтверждена не была [5]. Активно используемый в клинической практике церебролизин, по данным опубликованного в 2017 г. Кокрейновского обзора, также оказался неэффективным в плане снижения смертности при ишемическом инсульте [6]. В связи с этим сохраняется потребность в поиске биохимического агента, который мог бы успешно блокировать один или несколько этапов ишемического каскада, предотвращая запуск апоптоза клетки. В качестве такого вещества рассматривается, в частности, мелатонин в связи с наличием у него нейропротективных свойств.

● **Рисунок.** Ишемический каскад по E. Roach с соавт. [4]

● **Figure.** Ischemic cascade by E. Roach et al. [4]



ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МЕЛАТОНИНЕ

Мелатонин, производное аминокислоты триптофана, синтезируется преимущественно эпифизом (шишковидной железой). Этот гормон был открыт в 1958 г. дерматологом А. Лернером в поисках причин появления витилиго. Мелатонин представляет собой липо- и водорастворимое соединение, период полувыведения которого составляет 35–50 минут [7]. Выработка гормона максимальна в детском возрасте, после достижения пубертатного периода значительно снижается, составляя к 70 годам лишь 10% от начального уровня [8].

В течение дня у человека синтезируется около 30 мкг мелатонина, его концентрация в сыворотке крови ночью оказывается в 30 раз больше, чем днем. Пик секреции гормона соответствует 02:00–04:00 ночи. Начало вечернего подъема уровня мелатонина (превышение уровня 10 пг/мл) происходит в 21:00–22:00, этот момент именуется Dim light melatonin onset (DLMO).

В хронобиологии DLMO является точкой отсчета для определения начала субъективной ночи, что позволяет определять наличие сдвига биологического ритма. Основным местом образования гормона в организме человека является эпифиз, а именно его клетки пинеалциты, в которых благодаря воздействию ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-трансферазы происходит трансформация серотонина в мелатонин [9]. В крови мелатонин транспортируется благодаря взаимодействию с сывороточным альбумином, после освобождения от белка-переносчика он связывается с рецепторами на мембране клеток-мишеней (MT1 и MT2), а также проникает в ядро и там также воздействует на специфический рецептор.

В 1974 году российские ученые Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной обнаружили, что мелатонин образуется также в клетках червеобразного отростка кишечника [10]. Благодаря последующим исследованиям было установлено, что синтез мелатонина происходит в энтерохромаффинных клетках эпителия всего желудочно-кишечного тракта. Выделение мелатонина в кишечнике во многом определяется временем приема и характером пищи, поскольку он обладает регулирующим воздействием на гладкую мускулатуру этого органа [11]. Мелатонин также синтезируется в почках, печени, надпочечниках, эндотелии, желчном пузыре, яичниках, эндометрии, но в гораздо меньших количествах. Действие экстрапинеального мелатонина реализуется в местах его образования и не связано с регуляцией биологических ритмов [12].

ОСНОВНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ МЕЛАТОНИНА

Сигнал к увеличению секреции мелатонина эпифизом в вечернее время передается посредством фотонейроэндокринной системы, включающей специфические клетки сетчатки, содержащие пигмент меланопсин, который передается через ретиногипоталамический путь к супрахиазмальному ядру (СХЯ) гипоталамуса. От СХЯ к эпифизу управляющий сигнал доходит по симпатическому пути через верхний шейный ганглий.

Механизм хронобиологического действия мелатонина на клеточном уровне связан с влиянием на центральный, расположенный в СХЯ, и периферические, присутствующие во многих органах и тканях организма, циркадианные (околосуточные) осцилляторы, которые представлены комплексом белков часовых генов. Синхронизация периодической деятельности периферических клеток осуществляется, с одной стороны, за счет анатомических связей СХЯ с гипоталамическими центрами нейроэндокринной и вегетативной регуляции (гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось, вентролатеральные преоптические ядра). В качестве второго, гуморального синхронизатора, выступает гормон мелатонин. Действие его реализуется посредством связывания со специфическими мембранными рецепторами MT1, локализуемыми как в СХЯ и передней доле гипофиза, так и в различных внутренних органах, и MT2, обладающими выраженной экспрессией в остеобластах, сетчатке глаза, коже, легких и некоторых других частях головного мозга. Помимо этого, экспрессия мелатониновых рецепторов обнаружена в сердце, почках, надпочечниках, легких, печени, желчном пузыре, адипоцитах, яичниках, матке, груди и простате. Кроме мембранных рецепторов, существуют ядерные рецепторы мелатонина, которые относятся к группе ретиноидных рецепторов подсемейства ROR/RZR, которые также являются частью системы внутренних часов. Действуя через эти рецепторы, мелатонин способствует синхронизации таких циклических функций, как, например, овариальный цикл [12, 13].

ДРУГИЕ ФУНКЦИИ МЕЛАТОНИНА

Помимо основной хронобиологической, мелатонин выполняет и такие функции, как:

- терморегуляторная – повышение секреции мелатонина в течение ночного времени определяет более 40% вариации амплитуды суточного ритма температуры тела [9];
- иммуномодулирующая – действие на Т-иммунокомпетентные клетки и фагоциты через расположенные на них MT1-рецепторы, способствует их пролиферации и стимуляции выработки интерлейкина-2 [14];
- регуляция полового развития – регуляция овариального цикла и репродуктивной функции через рецепторы MT1 и MT2, расположенные в яичниках [15].

В клиническом плане важной представляется еще одна функция мелатонина, которую он осуществляет в нескольких своих ипостасях: 1) через непосредственное участие в биохимических процессах в качестве отдельной активной молекулы – акцептора свободных электронных связей (антиоксидантная функция); 2) посредством блокады избыточной глутаматной трансмиссии и снижения активности внутриклеточного кальция (антиэксцитотоксическая); 3) за счет блокады синтеза воспалительных медиаторов, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин 1 и 6 (ИЛ-1β ИЛ-6) (противовоспалительная); 4) через улучшение энергетического обмена в клетке посредством активации белка сиртуина.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЛАТОНИНА

Нейропротективный потенциал мелатонина реализуется в первую очередь благодаря его *антиоксидантным* свойствам. Основным местом образования и воздействия активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) являются митохондрии клеток, в которых синтезируется АТФ. Мелатонин оказывает прямое или косвенное воздействие на АФК, переводя сам радикал в менее активное соединение, либо снижает активность ферментов, под влиянием которых усиливается выработка свободных радикалов. Так, например, свободный гидроксильный радикал $\text{HO}^\bullet$, который образуется из H_2O_2 , вызывает обширные повреждения ДНК, истощение запасов аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), что приводит к усилению нейротоксичности в процессе ишемического каскада. Другой свободный радикал – супероксид-анион $\text{O}_2^\bullet$, производное от ксантиноксидазы и НАДФН-оксидазы (Nox), играет важную роль в окислительных цепных реакциях, инициирует гибель клеток и повреждение нуклеиновых кислот, белков и липидов. Группа Nox выступает в качестве основного источника свободных радикалов в условиях ишемии. Было показано, что мелатонин снижает $\text{HO}^\bullet$ -зависимое повреждение, возникающее после церебральной ишемии, а также экспрессию Nox2 и Nox4, уровень АФК и препятствует апоптозу клеток [16, 17]. Свой вклад в прогрессирование ишемии также вносят NO-синтазы, оказывающие влияние на уровень свободного радикала $\text{NO}^\bullet$, относящегося к АФА. Мелатонин способен повышать активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая играет важную роль в нейропротекции при постишемической ревазуляризации в условиях ишемии головного мозга, индуцированной окклюзией средней мозговой артерии.

Помимо этого, нейропротективный потенциал мелатонина реализуется благодаря его *антиэксайтотоксическим* свойствам. Нарушение нейронального Ca^{++} -гомеостаза представляет собой важное событие в серии биохимических реакций, которые инициируют ишемический каскад. Перегрузка внутренней среды клетки ионами Ca^{++} играет ключевую роль в нейрональной эксайтотоксичности и способствует развитию окислительного стресса в митохондриях. Показано, что мелатонин модулирует экспрессию связывающих кальций-белков парвальбумина и гиппокальцина при ишемической травме головного мозга, не давая возможности увеличить выброс Ca^{++} [18]. Помимо этого, он снижает активность индуцируемой NO-синтазы (iNOS), приводящей к более глубоким повреждениям в условиях недостатка кислорода, и нейрональной NO-синтазы (nNOS), усиливающей влияние глутамата на NMDA-рецепторы и вызывающей гиперпродукцию NO [19].

Противовоспалительное действие, которым обладает мелатонин, также вносит свой вклад в общий нейропротективный эффект. Показано, что сопутствующие повреждению воспалительные реакции влияют на прогрессирование ишемического каскада. В острой фазе ишемического инсульта секреция провоспалительных медиаторов

ЦОГ-2, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 оказывается повышенной, что усиливает отек и дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Мелатонин способен снижать выработку провоспалительных цитокинов и уменьшать нарушение проницаемости ГЭБ [3].

Помимо этого, он способен защищать нейроны от развития ишемии, не давая этому каскаду запуститься, влияя на активность в отношении белков *сиртуинов*. Белок сиртуина первого типа (SIRT1) представляет собой тип гистоновой деацетилазы, активность которой зависит от никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+). SIRT1 принимает участие в энергетическом метаболизме клетки и регулирует соотношение АМФ/АТФ, благодаря его активации клетка становится более устойчива к ишемии. Мелатонин сохраняет экспрессию SIRT1 в нейрональных клетках при возникновении ишемии [20]. Обобщенно механизмы нейропротективного действия мелатонина представлены в *таблице*.

● **Таблица.** Компоненты нейропротективного эффекта мелатонина при ишемии

● **Table.** Components of melatonin neuroprotective effect in ischemia

Компонент	Путь
Антиоксидантный	Снижает экспрессию Nox2 и Nox4, выработку свободных радикалов супероксид-анионов $\text{O}_2^\bullet$, $\text{HO}^\bullet$ и $\text{NO}^\bullet$, повышает активность эндотелиальной NO-синтазы
Антиэксайтотоксический	Снижает активность индуцируемой NO-синтазы и нейрональной NO-синтазы, модулирует экспрессию кальцийсвязывающих белков парвальбумина и гиппокальцина
Противовоспалительный	Снижает уровень провоспалительных медиаторов ЦОГ-2, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6
Повышение энергетической эффективности	Сохраняет экспрессию SIRT1, регулирующего соотношение АМФ/АТФ в нейрональных клетках при возникновении ишемии

МЕЛАТОНИН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Для выявления нейропротективного эффекта мелатонина были проведены исследования с экспериментальным моделированием ишемического инсульта у животных, преимущественно крыс различного возраста, с последующим введением препарата. В работе Y. Yang и соавт., опубликованной в 2015 г., оценивалась способность мелатонина влиять на скорость и объем отека головного мозга, спровоцированного ишемическим каскадом. Воспроизведение транзиторной ишемии было проведено путем окклюзии средней мозговой артерии при помощи введения тонкой нити, перекрывающей просвет сосуда. Нейропротективный эффект гормона проявился в уменьшении объема очага поражения и снижении отека мозга. Лечение мелатонином значительно уменьшило объем инфаркта и выраженность отека мозгового вещества. При этом было выявлено увеличение антиапоптотического фактора Bcl2 и снижение проапоп-

тотического фактора Вах, что связывают с воздействием гормона на экспрессию SIRT1 [20]. В исследовании B. Pallab и соавт., опубликованном в 2014 г., оценивался эффект мелатонина в трех контрольных точках: 30 минут до ишемии, 60 и 120 минут после нее. Максимальный эффект уменьшения объема повреждения при ишемическом инсульте наблюдался спустя 60 минут после введения препарата. Концентрация вещества 5 мг/кг оказалась максимально эффективной в отношении уменьшения размеров очага поражения. В этом исследовании также была отмечена способность мелатонина снижать уровень нейрональной NO-синтазы и Ca^{++} , что обеспечивает антиэксайтотоксический эффект [21]. Отдаленные эффекты применения мелатонина при экспериментальной ишемии оценивались в 2014 г. в исследовании Y. Ueda и соавт. Введение мелатонина в дозе 15 мг/кг крысам в течение 7 дней перорально после индуцированной ишемии способствовало предотвращению H_2O_2 -индуцированной гибели клеток олигодендроцитов и астроцитов микроглии, однако выживаемость самих нейронов не повысилась [14].

МЕЛАТОНИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Данные о применении препаратов мелатонина в качестве нейропротективного средства при ишемическом инсульте в клинических условиях скудные, плацебо-контролируемые исследования отсутствуют. В диссертационной работе Н.С. Ковалёвой (2010 г.) описаны результаты наблюдения 60 человек в остром периоде ишемического инсульта. Функцию центральной нервной системы изучали с помощью количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Пациенты были разделены на 2 группы, первая группа получала стандартную терапию (ацетилсалициловая кислота, церебролизин, актовегин и пентоксифиллин). Больные второй группы получали базовую сосудистую и ноотропную терапию с добавлением в схему лечения мелатонина в дозе 3 мг по 1 таблетке 2 раза в день (утром и перед сном) в течение 1 месяца. Автор отмечает, что при добавлении в лечебную схему мелатонина у больных инсультом отмечалось ускоренное и более полное восстановление двигательных нарушений, оценивавшихся по шкале Национального института здоровья США. Помимо этого, на фоне лечения у больных, получавших мелатонин, улучшились электрофизиологические параметры в виде уменьшения процента представительства дельта (δ) и тета (θ) диапазонов на ЭЭГ, что было подтверждено изменением биспектрального индекса (BIS) и индексами отношения представительства спектральных мощностей тета-диапазона к альфа (ITA), тета-диапазона к бета (ITB) и альфа-диапазона к бета (IAB) [23].

В диссертационной работе Р.Л. Гасанова, процитированной в 2008 г. в статье Я.И. Левина, оценивался сон больных в острейшем периоде ишемического инсульта. В ней показано, что применение мелатонина в дозе 3 мг в течение 10 дней позволило добиться улучшения объективных показателей сна, таких как время засыпания, количество сегментов и времени второй стадии сна, по

сравнению с больными, у которых мелатонин к лечению не добавлялся. Несмотря на улучшение ночного сна, отличий в динамике неврологического статуса при назначении мелатонина не наблюдалось. Автор объясняет это недостаточностью 10-дневного срока лечения для выявления клинически значимых сдвигов, небольшой дозой мелатонина или его пероральным приемом [24].

В работе Е.В. Костенко, опубликованной в 2017 г., изучалась эффективность влияния терапии препаратом мелатонина в дозе 3 мг в течение 3 месяцев на показатели сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) у 110 пациентов с инсультом в раннем и позднем восстановительном периодах. На фоне добавления мелатонина отмечалось увеличение уровня BDNF, что коррелировало с улучшением сна, эмоционального статуса и качества жизни пациентов [25].

В нескольких клинических исследованиях оценивались возможности применения мелатонина в лечении сопутствующих инсульту патологических состояний. В исследовании О.И. Виноградова и соавт., опубликованном в 2015 г., оценивалось влияние добавления мелатонина на эффективность восстановительных мероприятий и сон больных, перенесших полушарный ишемический инсульт. Исследование проводилось в условиях стационарного неврологического отделения, мелатонин назначался в дозе 3 мг. На фоне приема препарата отмечалось снижение уровня сонливости по Эпвортской шкале, тенденция к улучшению качества жизни по шкале EuroQoL, уменьшение времени засыпания, количества пробуждений, тенденция к более быстрому достижению целей восстановительного лечения [26].

Т. Ohta и соавт. в 2012 году провели изучение эффектов агониста рецепторов мелатонина рамелтеона у пожилых пациентов с острым инсультом, осложненным инсомнией и делирием (7 больных). У всех пациентов, принимавших рамелтеон, отмечалось улучшение самочувствия с первой недели приема препарата [27]. В работе Н. Aly и соавт., опубликованной в 2015 г., оценивалось состояние 45 новорожденных с признаками асфиксии, которая рассматривалась авторами как клиническая модель ишемического повреждения мозга. Мелатонин назначался одной из 2 групп детей на 5 дней энтерально в дозе 10 мг/кг. По результатам исследования авторами был сделан вывод, что раннее введение мелатонина новорожденным с асфиксией улучшает их состояние, сопровождается уменьшением числа пароксизмальных феноменов на ЭЭГ и поражения белого вещества при МРТ и не влечет за собой нарушения темпов развития или состояния нервной системы, что свидетельствует о безопасности применения этого препарата даже в высоких дозах [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте представляется перспективным. Существуют достаточно весомые теоретические предпосылки, основанные на разносторон-

них биохимических эффектах этого вещества, говорящие о его способности замедлять развитие патологических изменений на различных этапах ишемического каскада. Эксперименты на животных с моделированием ишемического повреждения подтверждают такую возможность: введение препарата мелатонина позволяет уменьшить размер очага и выраженность отека мозга. В человеческой популяции эти эффекты пока не подтверждены, поскольку не проведено плацебо-контролируемых исследований применения мелатонина в остром периоде ишемического инсульта. В небольшом числе доступных клинических наблюдений на фоне лечения было обнаружено достоверное улучшение показателей, отражающих общее состояние больных (качество сна, качество жизни, психические функции), но не их неврологического статуса. Следует также отметить, что наиболее часто в этих исследованиях мелатонин назначался перорально в дозе 3 мг.

Одним из доступных в России препаратов мелатонина в такой дозировке (именно он был использован в трех упомянутых работах) является Мелаксен (Unipharm, Inc., США). Мелаксен стал первым препаратом мелатонина, представленным на российском фармацевтическом рынке. Именно этот препарат использовался в качестве нейропротектора и средства для улучшения ночного сна при ишемическом инсульте в упомянутых отечественных исследованиях [24–26]. Побочные эффекты при применении препарата в данных исследованиях зафиксированы не были.

Требуется проведение дальнейших клинических исследований для уточнения возможности положительного влияния мелатонина на неврологические последствия ишемического инсульта.



Поступила / Received 18.09.2019
Отрецензирована / Review 08.10.2019
Принята в печать / Accepted 21.10.2019

Список литературы

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танамян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. doi: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Available at: http://terrace.who.int/mediacentre/data/ghe/GlobalCOD_method_2000_2016.pdf?ua=1.
3. Ramos E., Patiño P., Reiter R.J., Martín E.G., Marco-Contelles J., Parada E. et al. Ischemic brain injury: new insights on the protective role of melatonin. *Free Radic Biol Med*. 2017;(104):32–53. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.005.
4. Roach E., Bettermann K., Biller J. Pathophysiology of Ischemic Stroke. In: *Toole's Cerebrovascular Disorders*. Cambridge University Press; 2010:60–74. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139644235.007>.
5. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
6. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(4):CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub4.
7. Harpsøe N.G., Andersen L.P., Gogenur I., Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):901–909. doi: 10.1007/s00228-015-1873-4.
8. Grivas T.B., Vasilidis E.S., Triantafyllopoulos G., Kaspiris A., Burwell R.G. Age variations of melatonin level and its hormones; implications for AIS and osteoporosis. *Scoliosis*. 2009;4(Suppl 2):O8. doi: 10.1186/1748-7161-4-S2-O8.
9. Полуэтов М.Г., Центерадзе С.Л. Возможность применения мелатонина при ишемическом инсульте. *Фарматека*. 2013;(7):31–35. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/11671>.
10. Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(2):33–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812627>.
11. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):6–12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12>.
12. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434–443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
13. DeVera C., Bada K., Tosini G. Retinal circadian clocks are major players in the modulation of retinal functions and photoreceptor viability. *Yale J Biol Med*. 2019;92(2):233–240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31249484>.
14. Hardeland R. Melatonin and retinoid orphan receptors: Demand for new interpretations after their exclusion as nuclear melatonin receptors. *Melatonin Research*. 2018;1(1):78–93. doi: 10.32794/mr11250005.
15. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.-X., Sugino N. et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009;92(1):328–343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.016.
16. Li H., Wang Y., Feng D., Liu Y., Xu M., Gao A. et al. Alterations in the time course of expression of the Nox family in the brain in a rat experimental cerebral ischemia and reperfusion model: effects of melatonin. *J Pineal Res*. 2014;57(1):110–119. doi: 10.1111/jpi.12148.
17. Han F., Chen Y.X., Lu Y.M., Huang J.Y., Zhang G.S., Tao R.R., Ji Y.L., Liao M.H., Fukunaga K., Qin Z.H. Regulation of the ischemia-induced autophagy-lysosome processes by nitrosative stress in endothelial cells. *J Pineal Res*. 2011;51(1):124–135. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x.
18. Koh P.O. Melatonin regulates the calcium-buffering proteins, parvalbumin and hippocalcin, in ischemic brain injury. *J Pineal Res*. 2012;53(4):358–365. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01005.x.
19. Koh P.O. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury. *J Vet Med Sci*. 2008;70(7):747–750. doi: 10.1292/jvms.70.747.
20. Yang Y., Jiang S., Dong Y., Fan C., Zhao L., Yang X., Li J. et al. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice. *J Pineal Res*. 2015;58(1):61–70. doi: 10.1111/jpi.12193.
21. Pallab B., Kumar P.A., Sudip P., Ranjana P. Melatonin renders neuroprotection by Protein Kinase C mediated Aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sciences*. 2014;100(2):97–109. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.085.
22. Ueda Y., Masuda T., Ishida A., Misumi S., Shimizu Y., Jung C.G. et al. Enhanced electrical responsiveness in the cerebral cortex with oral melatonin administration after a small hemorrhage near the internal capsule in rats. *J Neurosci Res*. 2014;92(11):1499–1508. doi: 10.1002/jnr.23434.
23. Ковалева Н.С., Балязин В.А. Анализ эффективности использования мелаксена в комплексной терапии ишемического инсульта с помощью количественной электроэнцефалографии. *Полновские чтения: материалы Всероссийской научно-практической конференции*. 2010;(1):45–46. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/ispolzovanie-kolichestvennoi-elektroentsefalografii-pri-ishemicheskom-insulte-v-usloviyakh-p/read>.
24. Левин Я.И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. *ПМЖ*. 2008;(26):1732–1734. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=196338>.
25. Костенко Е.В. Влияние хронофармакологической терапии мелатонином (мелаксен) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга у пациентов в восстановительном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):56–64. doi: 10.17116/jnevro20171173156-64.
26. Виноградов О.И., Иванова Д.С., Давидов Н.Р., Кузнецов А.Н. Мелатонин в коррекции нарушений сна у пациентов с перенесенным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):86–89. doi: 10.17116/jnevro20151156186-89.
27. Ohta T., Murao K., Miyake K., Takemoto K. Melatonin receptor agonists for treating delirium in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1107–1110. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.012.
28. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M., Rowisha M., Awany M., El-Gohary T. et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186–191. doi: 10.1038/jp.2014.186.

References

- Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. *Stroke: stepwise instruction*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272.
- Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Available at: http://terrance.who.int/mediacentre/data/ghe/GlobalCOD_method_2000_2016.pdf?ua=1.
- Ramos E., Patiño P., Reiter R.J., Martín E.G., Marco-Contelles J., Parada E. et al. Ischemic brain injury: new insights on the protective role of melatonin. *Free Radic Biol Med*. 2017;(104):32-53. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.005.
- Roach E., Bettermann K., Biller J. Pathophysiology of Ischemic Stroke. In: *Toole's Cerebrovascular Disorders*. Cambridge University Press; 2010:60-74. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139644235.007>.
- Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
- Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(4):CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub4.
- Harpsoe N.G., Andersen L.P., Gogenur I., Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):901-909. doi: 10.1007/s00228-015-1873-4.
- Grivas T.B., Vasilidis E.S., Triantafyllopoulos G., Kaspiris A., Burwell R.G. Age variations of melatonin level and its hormones; implications for AIS and osteoporosis. *Scoliosis*. 2009;4(Suppl 2):O8. doi: 10.1186/1748-7161-4-S2-O8.
- Poluektov M.G., Tsentradze S.L. The possibility of using melatonin in ischemic stroke. *Pharmateca = Farmateka*. 2013;(7):31-35. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/11671>.
- Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(2):33-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812627>.
- Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):6-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12>.
- Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
- DeVera C., Bada K., Tosini G. Retinal circadian clocks are major players in the modulation of retinal functions and photoreceptor viability. *Yale J Biol Med*. 2019;92(2):233-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31249484>.
- Hardeland R. Melatonin and retinoid orphan receptors: Demand for new interpretations after their exclusion as nuclear melatonin receptors. *Melatonin Research*. 2018;1(1):78-93. doi: 10.32794/mr11250005.
- Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.-X., Sugino N. et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009;92(1):328-343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.016.
- Li H., Wang Y., Feng D., Liu Y., Xu M., Gao A. et al. Alterations in the time course of expression of the Nox family in the brain in a rat experimental cerebral ischemia and reperfusion model: effects of melatonin. *J Pineal Res*. 2014;57(1):110-119. doi: 10.1111/jpi.12148.
- Han F., Chen Y.X., Lu Y.M., Huang J.Y., Zhang G.S., Tao R.R., Ji Y.L., Liao M.H., Fukunaga K., Qin Z.H. Regulation of the ischemia-induced autophagy-lysosome processes by nitrosative stress in endothelial cells. *J Pineal Res*. 2011;51(1):124-135. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x.
- Koh P.O. Melatonin regulates the calcium-buffering proteins, parvalbumin and hippocalcin, in ischemic brain injury. *J Pineal Res*. 2012;53(4):358-365. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01005.x.
- Koh P.O. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury. *J Vet Med Sci*. 2008;70(7):747-750. doi: 10.1292/jvms.70.747.
- Yang Y., Jiang S., Dong Y., Fan C., Zhao L., Yang X., Li J. et al. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice. *J Pineal Res*. 2015;58(1):61-70. doi: 10.1111/jpi.12193.
- Pallab B., Kumar P.A., Sudip P., Ranjana P. Melatonin renders neuroprotection by Protein Kinase C mediated Aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sciences*. 2014;100(2):97-109. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.085.
- Ueda Y., Masuda T., Ishida A., Misumi S., Shimizu Y., Jung C.G. et al. Enhanced electrical responsiveness in the cerebral cortex with oral melatonin administration after a small hemorrhage near the internal capsule in rats. *J Neurosci Res*. 2014;92(11):1499-1508. doi: 10.1002/jnr.23434.
- Kovaleva N.S., Balyazin V.A. Analysis of melaxen effectiveness in the treatment of ischemic stroke using quantitative electroencephalography. *Polenov's readings: vseros. scientific. pract. Conf*. 2010. 1: 45-46. (In Russ.) Available at: <https://www.disscat.com/content/ispolzovanie-kolichestvennoi-elektroentsefalografii-pri-ishemicheskoi-insulte-v-usloviyakh-p/read>
- Levin Ya.I. Melatonin and vascular diseases of the brain. *RMZH =RMJ*. 2008;(26):1732-1734. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=196338>
- Kostenko E.V. Influence chronopharmacology therapy methionine (melaxen) on the dynamics of sleep disturbance, cognitive and emotional disorders, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with cerebral stroke in the early and late recovery periods. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3):56-64. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171173156-64.
- Vinogradov O.I., Ivanova D.S., Davidov N.P., Kuznetsov A.N. Melatonin in the correction of sleep in post-stroke patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(6):86-89. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151156186-89.
- Ohta T., Murao K., Miyake K., Takemoto K. Melatonin receptor agonists for treating delirium in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1107-1110. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.012.
- Aly H., Elmahdy H., El-Dib M., Rowisha M., Awany M., El-Gohary T. et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-191. doi: 10.1038/jp.2014.186.

Информация об авторах:

Полуэктов Михаил Гурьевич, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11; e-mail: polouekt@mail.ru

Нарбут Анна Михайловна, студентка 4-го курса лечебного факультета (Международная школа «Медицина Будущего»), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11; e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Шувакина Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии медицинского факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: neirorudn@bk.ru

Information about the authors:

Mikhail G. Poluektov, neurologist, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Rossolimo St., Moscow, 119021; e-mail: polouekt@mail.ru

Anna M. Narbut, 4th student Faculty of General Medicine (International School «Medicine of the Future»), Federal State Autonomous Educational of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Rossolimo St., Moscow, 119021; e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Natal'ya A. Shuvakhina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Assistant Professor of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian Peoples' Friendship University»; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: neirorudn@bk.ru