

С. Г. Бурчинский, канд. мед. наук, руководитель Отдела информационного анализа и руководитель Международных научных исследовательских программ

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев)

МЕЛАТОНИН И ЕГО ВОЗМОЖНОСТИ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье рассмотрены современные взгляды на проблему стресс-зависимых нарушений и расстройств адаптации в неврологической практике. Обсуждена роль физиологических биоритмов и гормона мелатонина как универсального биорегулятора, адаптогена и стабилизатора функций ЦНС. С этой точки зрения проанализированы возможности мелатонина в нормализации нарушений сна, психоэмоциональной и когнитивной сфер при стресс-зависимой патологии. Особое внимание уделено новому препарату мелатонина Мелаксен и его клинико-фармакологическим свойствам, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной стресс- и геропротекторной фармакотерапии при различных нарушениях деятельности головного мозга. Проанализированы клинические возможности Мелаксена в неврологии, его характеристики безопасности и рекомендации по практическому применению препарата.

Ключевые слова: расстройства адаптации, стресс, биоритмы, нарушения сна, мелатонин

Сегодня проблема стресса и стресс-зависимых заболеваний становится одной из ведущих в современной медицине. Особую актуальность приобретает патологическое воздействие длительного, хронического психоэмоционального стресса, лежащее в основе формирования разнообразных «болезней цивилизации», среди которых ведущее значение в неврологии принадлежит неврозам и расстройствам мозгового кровообращения.

Невротические расстройства в настоящее время являются одной из ведущих медико-социальных проблем. Распространенность их в популяции чрезвычайно высока — 10—20 % всего населения в развитых странах [14, 37], причем средний ежегодный показатель прироста их распространенности в мире превышает 10 %. Соответственно, существенно растет и социально-экономическое значение неврозов (расходы на лечение, оплата нетрудоспособности, снижение эффективности труда и др.), а также их психологическая роль (влияние на социальные и личностные контакты, десоциализация и т. д.). Поэтому проблема эффективной диагностики и лечения невротических расстройств выходит сегодня на одно из первых мест в медицине и фармакологии.

Важнейшее значение в патогенезе неврозов придается воздействию хронического стресса, особенно психосоциального характера («синдром менеджера» и др.). При этом, наряду с выраженностью и длительностью стрессорного воздействия, не меньшую (если не большую) роль играют особенности высшей нервной деятельности и психоэмоциональная устойчивость личности, в свою очередь определяющие адаптационно-компенсаторный потенциал конкретного человека. При ослаблении данного потенциала риск развития невроза существенно возрастает [10].

Также важную роль играют состояния хронического стресса и в развитии ангионеврологической патологии, особенно транзиторных нарушений мозгового кровообращения [40]. При отсутствии надлежащего фармакологического и/или психотерапевтического контроля, особенно у лиц среднего и пожилого возраста, при наличии атеросклеротических изменений

в сосудах головного мозга, артериальной гипертензии существенно возрастает риск развития инсульта.

Ведущую роль в развитии стресс-зависимых неврологических и цереброваскулярных расстройств играет нарушение центральной регуляции сосудистого тонуса и вегетативных функций в сочетании с развитием психоэмоционального дисбаланса. Патогенетическим фундаментом упомянутых нарушений служат нейрометаболические и сосудистые нарушения, приводящие к ишемии и гипоксии мозга, энергодефициту нейронов, нейромедиаторным изменениям и т. д. На доклинической стадии подобные сдвиги могут проявляться в виде жалоб на ухудшение памяти, концентрации, сосредоточенности, ослабление физической и психической работоспособности, переходящие головные боли и головокружения, эмоциональную подавленность, неустойчивость настроения и т. д.

Именно на этапе «предболезни» адекватная фармакологическая коррекция способна предупредить негативную динамику патологических изменений, нормализовать проявления типичного сегодня конфликта адаптации между организмом человека и окружающей средой, обеспечить профилактику последующего развития конкретных форм патологии — нейроциркуляторной дистонии, транзиторных ишемических атак, депрессии, тревожных расстройств и др. [13, 20].

Важно отметить, что патологическое воздействие стресса на мозг характеризуется исключительным многообразием, а именно:

- 1) нарушения межцентральных механизмов регуляции (прежде всего корково-подкорковых взаимоотношений);
- 2) нарушения гемодинамики мозга, прежде всего на уровне микроциркуляции;
- 3) нарушения процессов энергообмена в нейронах и функций нейрональных мембран;
- 4) нарушения трофических процессов и нейропластичности.

Таким образом, стресс нарушает регуляторные функции ЦНС на всех уровнях организации — от молекулярного до системного. При этом важнейшее место в упомянутом дисбалансе и «срыве» адаптационных механизмов принадлежит нарушениям циркадных ритмов.

Проблеми фізіології і патофізіології циркадних ритмів, аналіза їх ролі в патогенезі різних захворювань, як і питання хронобіології і хрономедицини в цілому, являються сьогодні одними з найбільш актуальних з точки зору клінічної практики. Інтенсивне вивчення механізмів циклічності процесів життєдіяльності організму на молекулярному, клітинному і системному рівнях дозволило наблизитися до розуміння можливостей їх направленої регуляції при різних формах патології, і перш за все захворюваннях центральної нервової системи (ЦНС).

Нарушення циклу сон — бодрствование, пов'язані з цим зміщеннями в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядаються як важливий фактор старіння мозку, розвитку стресс-індуцираних реакцій і, нарешті, як суттєвий компонент патогенезу різних неврологічних і психічних захворювань і, в частині, неврозів, цереброваскулярної патології, депресивних розладів і др. [11, 17, 18, 46].

Як відомо, основні структури регуляції циркадних ритмів локалізуються в різних регіонах головного мозку. Головним «водителем» згаданих служить супрахізматичне ядро гіпоталамуса (СХЯ). Основним синхронізатором «біологічних годин» організму є світло, досягає СХЯ від фоторецепторів сітчатки через спеціалізовану систему провідних шляхів [35]. Далішня реалізація регуляторних хронобіологічних процесів здійснюється через залучення в цей процес іншого ядра гіпоталамуса — паравентрикулярного (ПВЯ), від якого провідні шляхи йдуть до епіфізу, де здійснюється синтез і продукція «гормона сна» — мелатоніна — головного фактора гуморальної регуляції циклу сон — бодрствование і одного з ключових факторів, визначають адаптаційні можливості ЦНС і всього організму.

Роль і функції мелатоніна в організмі по суті унікальні і в загальному вигляді включають в себе: а) регуляцію циркадних і сезонних ритмів; б) регуляцію психоемоціональної і когнітивної сфери; в) антиоксидантне, нейро- і геропротекторне діє; г) імуномодулююче діє; д) вегетостабілізуюче діє; е) онкопротекторне діє; ж) універсальне стресс-протекторне діє [2, 4, 8, 17, 21, 38, 44].

Особливу увагу заслуговують центральні регуляторні і адаптаційні можливості мелатоніна, які є основою його застосування в неврологічній практиці. Розглянемо їх більш детально.

1) Хронотропне діє

Відомо, що епіфізарна секреція мелатоніна має чітку добову динаміку — підвищується в темне час доби і різко знижується днем на світлі [21, 24]. Мелатонін синтезується в епіфізі з амінокислоти триптофану, шляхом ряду хімічних реакцій трансформуючись в серотонін, а потім в мелатонін. Свої ефекти мелатонін реалізує двома шляхами: а) через систему специфічних мелатонінових рецепторів (MT1, MT2, MT3), різних за функцією (збуджуючі і затримуючі) і локалізацією (мембранні і ядерні) і широко представлених

в різних структурах мозку, безпосередньо беручих участь в організації пізнавальної діяльності, психічних і психоемоціональних реакцій, і б) шляхом взаємодії (за рахунок свого вільного проникнення через всі тканинні і гистогематичні бар'єри) з іншими ядерними рецепторами і субклітинними структурами, локалізованими в неокортексі, гіпокампі, стріатумі, мезенцефальних ядрах і т. д. [5, 8, 41].

Будучи природним хронобіотиком, синхронізуючим циркадні ритми, мелатонін забезпечує нормалізацію різних сторін діяльності ЦНС, виведених з рівноважного стану, т. є. десинхронізованих [5]. В клінічній практиці це відображається в наявності гіпногенного ефекту мелатоніна, що є основою для ведучого клінічного показання до його застосування — інсомніям різного роду.

Інсомнії є одним з ведучих симптомів комплексів, супроводжують виникнення і розвиток різних форм патології — як невротичної, так і психосоматичної і органічної природи [12]. При неврозах порушення сну можна розглядати як обов'язкове проявлення клінічної картини захворювання і, одночасно, найважливіший механізм його прогресування [16]. Інсомнії при психосоматичних захворюваннях також грають важливу роль в їх патогенезі, а при цереброваскулярній патології, являючись одним з найбільш важливих психологічно переносимих синдромів, створюють несприятливий емоціональний фон, несприятливий успішному лікуванню і, по суті, загострюють перебіг основного захворювання.

В лікуванні інсомній в даний час ведуче місце належить фармакотерапії. Сьогодні в світі близько 3 % людей постійно, і 25—29 % — періодично приймають різні снодійні засоби, причому частота їх застосування зростає з віком [19, 23]. Разом з тим, в даний час снодійні засоби, або гіпнотики залишаються однією з найбільш проблемних в практичному плані груп нейрофармакологічних засобів в силу цілого ряду причин:

а) недостатня розробленість номенклатури даних препаратів в світовій клінічній практиці порівняно з іншими нейротропними засобами;

б) наявність значущої кількості побічних ефектів у багатьох засобах, традиційно застосовуваних як снодійні (бензодіазепіни, гістамінергічні засоби і, в певній ступені — снодійні засоби «нового покоління» — Z-препарати);

в) відсутність чітких критеріїв вибору того чи іншого снодійного засобу у конкретного пацієнта.

В результаті, методологія застосування гіпнотиків залишається слабо розробленою, а їх практичне призначення нерідко відбувається емпірично, без належного урахування механізмів дії, особливостей клініко-фармакологічних ефектів і можливого побічного дії.

Разом з тим, найбільш поширеною формою інсомній (до 2/3 всіх клінічних випадків) є

ситуационная (или — в соответствии с Международной классификацией расстройств сна ICSD-2, 2005 — адаптационная) инсомния, т. е. нарушения сна, возникающие у здоровых людей в результате воздействия острого стрессогенного фактора (психоэмоциональное перенапряжение, резкое изменение образа жизни и/или часовых поясов в результате командировки, отъезда в отпуск, смены места жительства и т. д.), т. е. при ситуациях, периодически возникающих практически у каждого человека в течение жизни. Для данной категории лиц особенно актуальным является сохранение полноценной социальной активности и отсутствие побочных эффектов и, прежде всего, наиболее распространенного при применении гипнотиков — постсомнического синдрома, проявляющегося в виде утренней вялости, слабости, головной боли или тяжести в голове, затруднениях в концентрации внимания, ослаблении памяти и др., что крайне негативно переносится потребителем препарата и ведет к отказу от дальнейшего лечения.

Таким образом, сегодня стратегию фармакотерапии инсомний следует рассматривать не с позиций традиционного симптоматического подхода к назначению снотворных средств — достижению одноразового гипногенного эффекта — а с точки зрения нормализации адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС в целом в условиях воздействия стрессового фактора либо той или иной формы хронической патологии ЦНС, т. е. в условиях десинхроноза. Именно с таких позиций следует оценивать преимущества мелатонина в качестве снотворного средства.

Применение мелатонина в качестве эффективного и безопасного гипнотика при неврозах, цереброваскулярной и психосоматической патологии, а также при стрессогенных реакциях имеет обширную доказательную базу [4, 15, 21, 22, 29, 47]. Хотя по мощности собственно гипногенного эффекта мелатонин и уступает традиционным гипнотикам — бензодиазепинам и Z-препаратам, он превосходит упомянутые средства, прежде всего, по критериям мягкости и физиологичности действия. Сон в результате приема мелатонина максимально близок к естественному, без нарушений его структуры. Под влиянием мелатонина ускоряется засыпание, уменьшается число ночных пробуждений и увеличивается общая продолжительность сна. Наконец, мелатонин характеризуется высоким уровнем безопасности, полным отсутствием постсомнического синдрома и психомоторных нарушений, а также риска развития привыкания и зависимости, что делает его препаратом выбора при:

— ситуационных инсомниях, вызванных острым или хроническим стрессом, сменой часовых поясов, сменной работой и др.;

— нарушениях сна при неврозах, цереброваскулярной и психосоматической патологии.

Учитывая физиологичность действия и безопасность, мелатонин особенно показан при нарушениях сна у лиц пожилого и старческого возраста. Целесообразность назначения именно мелатонина у лиц данных возрастных групп определяется не только высокой частотой инсомний и оптимальным сочетанием эффективности/безопасность у данного средства, но и наличием у мелатонина геропротекторных

свойств, о чем подробнее будет сказано ниже. Кроме того, снотворное действие мелатонина тесно связано с его регулирующим влиянием на психоэмоциональную и когнитивную сферу.

2) Анксиолитическое и антидепрессивное действие

Анксиолитическое действие мелатонина сегодня рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптогенного, стресс-протекторного потенциала [4, 9, 34]. Важно подчеркнуть, что этот эффект хотя и сочетается со снотворным действием мелатонина, реализуется совершенно самостоятельно, за счет модулирующего влияния на ГАМК-ергические рецепторы, приводящего к повышению сродства ГАМК-рецепторов к ГАМК [26]. Профиль анксиолитической активности мелатонина сходен с таковым для бензодиазепинов. Хотя мелатонин по выраженности анксиолитического эффекта уступает бензодиазепиновым анксиолитикам, но существенно превосходит последние по критериям безопасности [9]. Он не обладает отмеченными выше типичными побочными эффектами бензодиазепинов и поэтому может эффективно применяться не только в режиме монотерапии, но и в комбинации с бензодиазепинами с целью как усиления их действия, так и возможного снижения их дозы и, соответственно, повышения безопасности лечения синдрома тревоги [25]. Учитывая частоту сочетания нарушений сна и тревожности у пациентов с неврозами и цереброваскулярной патологией, применение мелатонина существенно расширяет возможности фармакотерапии в неврологии.

Взаимосвязь между мелатонином и депрессией представляется более сложной. Нарушения сна при депрессиях — один из наиболее типичных диагностических признаков данной патологии, отраженный в DSM-IV [32], и наблюдающийся у 80—90 % депрессивных пациентов, что сочетается со снижением секреции мелатонина [36]. Эти нарушения включают нарушения засыпания и пробуждения, дезорганизацию структуры сна. Хорошо известен и феномен снижения концентрации мелатонина в крови у значительного числа пациентов с депрессией [1, 18, 45]. Также известен факт стимулирующего влияния многих антидепрессантов на синтез и секрецию мелатонина [18]. Однако попытки использования мелатонина в качестве антидепрессанта оказались достаточно противоречивыми [18, 30]. В то же время эффективность мелатонина в качестве антидепрессанта была выше у лиц с изначально ослабленной его эпифизарной секрецией [30], что позволяет предположить возможность клинически выраженного антидепрессивного действия мелатонина у пациентов с наличием «конфликта адаптации» и десинхронозом, т. е. при депрессивных расстройствах психогенной природы на почве стресса, при неврозах, психосоматике и т. д. И хотя в целом проблема первичности или вторичности взаимоотношений между депрессиями и нарушениями сна остается до настоящего времени нерешенной, частота сочетанных инсомнических, депрессивных и тревожных расстройств в неврологической практике позволяет рассматривать мелатонин как универсальный комплексный корректор нарушений сна и психоэмоционального баланса при различных формах неврологической патологии.

3) Когнитивное действие

В последние годы у мелатонина в эксперименте и клинике были выявлены отчетливые мнемотропные свойства, в частности улучшение вербальной и зрительной памяти, ослабление проявлений амнезии [6, 43]. Важно подчеркнуть, что антиамнестическое действие мелатонина особенно четко выражено в условиях ишемии, как раз и приводящей к «срыву адаптации» в результате развития ишемического каскада. Так, профилактическое введение мелатонина уменьшало выраженность морфологических и поведенческих сдвигов на модели острой ишемии в эксперименте, а удаление эпифиза, наоборот, ухудшало когнитивное функционирование [4]. Полученные данные тесно связаны с наличием у мелатонина выраженного нейро- и геропротекторного потенциала.

4) Нейрогеропротекторное действие

В основе упомянутого действия мелатонина лежат, прежде всего, его антиоксидантные свойства. Мелатонин обладает как прямым, так и непрямым антиоксидантным действием, т. е. свойствами как «ловушки» свободных радикалов, так и активатора естественной антиоксидантной системы организма — супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона [4, 42]. Кроме того, у мелатонина выявлена способность ослаблять проявления глутаматной эксайтотоксичности и процессы апоптоза, активировать нейрональные ростовые факторы — NGF и BDNF [4]. Также у мелатонина обнаружены уникальные протективные свойства при болезни Альцгеймера — способность тормозить образование в мозге бета-амилоидного пептида, являющегося морфологической основой данного заболевания [7, 39]. В клинических исследованиях показано положительное влияние мелатонина на когнитивные функции, сон и циркадные ритмы у пациентов с ранними стадиями болезни Альцгеймера [27, 28], что позволяет рассматривать мелатонин как возможный перспективный инструмент комплексной фармакотерапии деменций.

Положительное действие мелатонина, реализуемое за счет его нейропротекторных свойств, обнаружено и при другой форме нейродегенеративной патологии — болезни Паркинсона. В эксперименте на модели болезни Паркинсона, вызванной инъекциями нейротоксина МФТП, мелатонин ослаблял нарушения моторики, условнорефлекторной деятельности, предотвращал гибель дофаминовых нейронов в черной субстанции и повышал содержание дофамина в стриатуме [5, 33]. В клинике у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона после курса лечения мелатонином показано ослабление тремора и ригидности на фоне улучшения когнитивных функций и нормализации сна [5, 31].

Касаясь нейропротекторных свойств мелатонина, следует отметить его эффективность именно при тех заболеваниях, которые относят к категории возраст-зависимых (болезни Альцгеймера и Паркинсона, депрессии, цереброваскулярная патология). В процессе старения происходят значительные нарушения в системе обеспечения нормального уровня циркадных ритмов, связанных с резким ослаблением биосинтеза и секреции мелатонина [3, 24]. Именно с дефицитом мелатонина в значительной степени связывается

глобальное нарушение процессов адаптации при старении и проявление возрастного десинхроноза, лежащего в основе многих неврологических и кардиологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста [3, 17]. Поэтому эффекты мелатонина в отношении ЦНС могут квалифицироваться не только как нейро-, но и как геропротекторные. Известные данные о продлении жизни экспериментальных животных различных видов под влиянием экзогенного вводимого мелатонина [2, 3] подтверждают его роль в процессах старения и развитии возрастной патологии.

В итоге, мелатонин сегодня можно рассматривать как уникальный биорегулятор, адаптоген и стабилизатор деятельности всего организма и, в частности, функций ЦНС. Его терапевтический потенциал существенно превосходит по широте подавляющее большинство известных нейрофармакологических средств. Однако, вследствие ряда сложностей в организации клинических исследований мелатонина и, нередко, одностороннего подхода к оценке его возможностей, показания к его клиническому применению ограничиваются, преимущественно, расстройствами сна, что неоправданно сужает перспективы применения данного средства. Вместе с тем, следует помнить, что инсомнии не просто служат одним из наиболее характерных проявлений десинхроноза и маркером нарушений процессов адаптации, но и в подавляющем большинстве случаев сопряжены с нарушениями аффективной и когнитивной сферы, цереброваскулярной, нейродегенеративной либо психосоматической патологией. Поэтому коррекция нарушений сна под влиянием мелатонина (в отличие от «классических» снотворных средств) становится не просто результатом гипногенного эффекта, а затрагивает нормализацию деятельности различных структур мозга, обеспечивающих процессы центральной регуляции во всей их комплексности. Именно с таких системных позиций и следует рассматривать назначение мелатонина при самых разных заболеваниях в неврологической практике.

Среди препаратов мелатонина, представленных в Украине, особого внимания заслуживает препарат Мелаксен в форме таблеток, содержащих 3 мг мелатонина. Именно на Мелаксене получена основная мировая доказательная база клинической эффективности и безопасности мелатонина. Кроме того, данный препарат полностью соответствует всем современным международным стандартам качества и максимально доступен в экономическом плане.

Применяют Мелаксен по 1 таблетке в день, за 1—2 часа до сна после еды. Оптимальный курс лечения — 3 недели.

Мелаксен характеризуется высоким уровнем безопасности. Большинство побочных эффектов отмечаются редко (1/1000 — 1/10 000) и очень редко (1/10 000 и реже). Иногда могут отмечаться парадоксальные реакции в виде возбуждения, беспокойства, бессонницы (чаще при превышении рекомендуемой дозы), головная боль, головокружение, сонливость, диспепсические расстройства. Следует отметить, что все потенциальные побочные эффекты мелатонина не относятся к категории серьезных и часто спонтанно

исчезают в процессе лечения. Случаи передозировки Мелаксена не описаны.

В связи с отсутствием специальных исследований прием Мелаксена детьми до 18 лет, беременными и кормящими женщинами не рекомендуется.

В заключение следует подчеркнуть, что появление в Украине препарата мелатонина Мелаксен можно рассматривать как существенное расширение возможностей традиционной терапии неврозов, цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии, острых стрессорных реакций, т. е. основных форм заболеваний и патологических состояний в практике врача-невролога, сопровождающихся не только нарушениями сна, но и «конфликтом адаптации» между организмом и окружающей средой. Применение Мелаксена позволяет реализовать качественно иной, системный подход к терапии упомянутых заболеваний и состояний, и поэтому заслуживает особого внимания.

Список литературы

1. Амон М. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина / Амон М., Буае П.-Т., Моке Е. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 11. — С. 77—83.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003. — 467 с.
3. Анисимов В. Н. Влияние мелатонина на процесс старения / В. Н. Анисимов // В кн.: Мелатонин в норме и патологии / [Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Анисимов В. Н.] — М., 2004. — С. 223—236.
4. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности / Э. Б. Арушанян // Рус. мед. журнал. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1755—1760.
5. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология / Э. Б. Арушанян // Там же. — 2006. — Т. 14, № 23. — С. 1657—1773.
6. Арушанян Э. Б. Влияние гормонов на деятельность мозга: мнемоторные свойства эпифизарного мелатонина / Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г., Арушанян А. Э. // Бюл. сибирской медицины. — 2006, прилож. 2. — С. 58—59.
7. Арушанян Э. Б. Мелатонин и болезнь Альцгеймера / Э. Б. Арушанян // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 1. — С. 100—106.
8. Арушанян Э. Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиол. наук. — 2012. — Т. 43, № 2. — С. 82—100.
9. Арушанян Э. Б. Сравнительная оценка эпифизарного мелатонина и бензодиазепиновых анксиолитиков / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — Т. 75, № 3. — С. 35—40.
10. Бурчинский С. Г. Возможности и перспективы применения ноотропных средств при психосоматической патологии / С. Г. Бурчинский // Журнал практ. лікаря. — 2003. — № 5. — С. 43—46.
11. Бурчинский С. Г. Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов / С. Г. Бурчинский // Укр. неврол. журнал. — 2012. — № 2. — С. 84—89.
12. Вакуленко Л. А. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов / Л. А. Вакуленко // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 20—22. — С. 20.
13. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т. Г. Вознесенская // Здоров'я України. — 2006. — № 23/1. — С. 50—51.
14. Карвасарский Б. Д. Неврозы / Б. Д. Карвасарский. — М.: Медицина, 1990. — 573 с.
15. Ковальзон В. М. Мелатонин и сон / В. М. Ковальзон, А. М. Вейн. В кн.: Мелатонин в норме и патологии [под ред. Комарова Ф. И., Рапопорта С. И., Малиновской Н. К., Анисимова В. Н.] — М. Медпрактика-М, 2004. — С. 182—197.
16. Ковров Г. В. Современные тенденции в диагностике и лечении инсомнии / Г. В. Ковров, О. В. Любушина // Рус. мед. журнал. — 2007. — № 4. — С. 202—205.
17. Біоритми, мелатонін та старіння / [О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, А. В. Писарук, М. С. Романенко] // Журн. практ. лікаря. — 2004. — № 1. — С. 38—43.
18. Кочетков Я. А. Мелатонин и депрессия / Я. А. Кочетков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 6. — С. 79—83.
19. Левин Я. И., Вейн А. М. Проблемы инсомнии в общей медицинской практике / Я. И. Левин, А. М. Вейн // Рус. мед. журнал. — 1996. — № 3. — С. 16—19.
20. Маркова М. В. Синдром менеджера: реальная угроза «цвету нации»? / М. В. Маркова // Therapia. — 2006. — № 1. — С. 42—44.
21. Мендель В. Э. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике / В. Э. Мендель, О. И. Мендель // Рус. мед. журнал. — 2010. — Т. 18, № 6. — С. 336—341.
22. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности Мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью / [Полуэктов М. Г., Левин Я. И., Бойко А. Н., и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2012. — Т. 112, № 9. — С. 26—31.
23. Сыропятов О. Г. Лечение расстройств сна у пациентов инволюционного возраста / О. Г. Сыропятов, Н. А. Дзержинская // Новости медицины и фармации. — 2002. — № 3—4. — С. 3.
24. Шатило В. Б. Мелатонин: физиологические функции, фармакологические эффекты и возможные области применения в медицине / В. Б. Шатило // Журнал практ. лікаря. — 1999. — № 6. — С. 35—41.
25. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance / [Acil M., Basgul E., Celiker V., et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. — 2004. — Vol. 21. — P. 553—557.
26. Pineal hormone melatonin binds and activates an orphan pf the nuclear receptor superfamily / [Becker-Andre M., Wiesenberg J., Schaeren-Wilmers N. et al.] // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 28531—28534.
27. Brusco L. J. Melatonin treatment stabilizes chronobiological and cognitive symptoms in Alzheimer's disease / Brusco L. J., Márquez M., Cardinali D. P. // Neuroendocrinol. Lett. — 2000. — Vol. 21. — P. 39—42.
28. The use of melatonin in Alzheimer's disease / [Cardinali D. P., Brusco L. J., Liberczuk C., Furio A. M.] // Ibid. — 2002. — Vol. 23, suppl. 1. — P. 20—23.
29. Melatonin and its analogs in insomnia and depression / [Cardinali D. P., Srinivasan V., Brzeczinsky A. et al.] // J. Pineal Res. — 2012. — Vol. 52. — P. 365—375.
30. Dolberg O. T. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder / Dolberg O. T., Hirshmann S., Grunhaus L. // Amer. J. Psychiat. — 1998. — Vol. 155. — P. 1119—1121.
31. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease / [Dowling G. A., Mastick J., Colling E. et al.] // Sleep Med. — 2005. — Vol. 39. — P. 34—42.
32. Fuchs E. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system / Fuchs E., Simon M., Schmelting B. // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2006. — Vol. 21, suppl. 1. — P. S17—S20.
33. Melatonin protects nigral dopaminergic neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP) neurotoxicity in rats / [Jin B. K., Shin D. J., Jeong M. J. et al.] // Neurosci. Lett. — 1998. — Vol. 245. — P. 61—64.
34. The effect of intraamygdalar melatonin injections on the anxiety like behaviour and the spatial memory performance in male Wistar rats / [Karakas A., Coskun H., Kaya A. et al.] // Behav. Brain Res. — 2011. — Vol. 222. — P. 141—150.

35. Klein D. C. Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock / Klein D. C., Moore R. Y., Reppert S. M. — N. Y. : N. Y. Univ. Press, 1991. — 225 p.
36. Lam R. W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants / R. W. Lam // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. — Vol. 21, suppl. 1. — P. S25—S29.
37. Marks I. E. Cure and care of neurosis / I. E. Marks. — N. Y. : J. V. Scott Med. Found., 2001. — 429 p.
38. Melatonin and sleep in aging population / [Pandipermal S. R., Zisapel N., Srinivasan V. et al.] // *Exp. Gerontol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 911—925.
39. Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin / [Pappolla M. A., Bozner B., Solo C. et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 7185—7189.
40. Petersen A. Chronic psychoemotional stress and cerebrovascular pathology / Petersen A., Darber G., Klingwood N. I. // *Physiology and Pathophysiology of Brain Circulation.* — Los Angeles: Univ. Press, 2006. — P. 194—211.
41. Pevet P. Melatonin and biological rhythms / P. Pevet // *Therapie.* — 1998. — Vol. 53. — P. 411—420.
42. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant / [Reiter R. J., Melchioni D., Sewerynek E. et al.] // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 18. — P. 2—11.
43. Melatonin improves memory acquisition under stress independent of stress hormone release / [Rimmele U., Spillmann M., Bartschi C. et al.] // *Psychopharmacology.* — 2009. — Vol. 202. — P. 663—672.
44. Srinivasan V. Melatonin, oxidative stress and neurodegenerative diseases / V. Srinivasan // *Ind. J. Exp. Biol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 668—679.
45. Melatonin in mood disorders / [Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al.] // *World J. Biol. Psychiat.* — 2006. — Vol. 7. — P. 138—152.
46. Wirz-Justice A. Circadian disturbances in depression: therapeutic perspectives / A. Wirz-Justice // *Medicographia.* — 2003. — Vol. 25. — P. 29—36.
47. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent / [Wyatt J. K., Dijk D. J., Ritz-de Cecco A. et al.] // *Sleep.* — 2006. — Vol. 29. — P. 609—618.

Надійшла до редакції 09.01.2013 р.

С. Г. Бурчинський

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України» (м. Київ)

Мелатонін та його можливості в неврологічній практиці

В статті розглянуті сучасні погляди на проблему стрес-залежних порушень і розладів адаптації в неврологічній практиці. Обговорена роль фізіологічних біоритмів та гормону мелатоніна як універсального біорегулятора, адаптогена та стабілізатора функцій ЦНС. З цієї точки зору проаналізовані можливості мелатоніна в нормалізації порушень сну, психоемоційної та когнітивної сфер при стрес-залежній патології. Особливу увагу приділено новому препарату мелатоніну Мелаксен і його клініко-фармакологічним властивостям, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої стрес- та геропротекторної фармакотерапії при різних порушеннях діяльності головного мозку. Проаналізовані клінічні можливості Мелаксену в неврології, його характеристики безпеки та рекомендації щодо практичного застосування препарату.

Ключові слова: розлади адаптації, стрес, біоритми, порушення сну, мелатонін.

S. G. Burchynskyi

PG "Institute of Gerontology named after D. F. Chebotar'ov
of the NAMS of Ukraine" (Kyiv)

Melatonin and its possibilities in neurological practice

In the present paper a modern sights to problem of stress-induced- and adjustment disorders in neurological practice have been looked. A role of physiological biorhythms and hormone melatonin as universal bioregulator, adaptogen, and stabilizer of CNS functions has been discussed. With this point of view a possibilities of melatonin in normalization of sleep, psychoemotional, and cognitive disturbances in stress-dependent pathology have been analyzed. A main attention paid to the new melatonin-contained drug Melaxen and its clinico-pharmacological peculiarities, as well as its use in strategy of pathogenetic stress- and geroprotective therapy in different disorders of brain functions. A clinical possibilities of Melaxen in neurology, its safety characteristics, and recommendations of practical use have been looked.

Key words: Adjustment disorders, Stress, Biorhythms, Sleep disorders, Melatonin.