

УДК 616.831-005.1:612.017.1+612.433.018

*Э.Б.Арушанян, С.С.Наумов***ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА И ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ ЭПИФИЗАРНОГО МЕЛАТОНИНА**Кафедра фармакологии (зав. – проф. Э.Б.Арушанян)  
Ставропольской государственной медицинской академии, Россия

**Резюме.** В обзоре обобщены литературные данные и результаты собственных наблюдений о возможном участии мозговой железы эпифиза и его основного гормона мелатонина в защите мозговых структур от острых нарушений гемодинамики в виде инсульта. Рассмотрены механизмы гормональной нейропротек-

ции и вопрос о правомерности использования мелатонина в лечебными целями в неврологической практике.

**Ключевые слова:** биологические ритмы, эпифиз, мелатонин, инсульт.

Мозговой инсульт является сравнительно распространённой формой возрастной цереброваскулярной патологии, в силу чего расшифровка генеза заболевания и определение естественных способов защиты от него, безусловно, представляет собой весьма актуальную задачу. Несомненная значимость её определяется ещё и тем, что во всём мире отмечается неблагоприятная тенденция к омоложению заболевания [7, 42].

Наблюдения последних лет, свидетельствующие об определённой организации инсульта во времени, на наш взгляд, дают право рассматривать его в качестве своего рода хронобиологического дефекта. С другой стороны, известно, что периодические колебания физиологических функций во многом зависят от деятельности центральных аппаратов управления биоритмами. К их числу принадлежит и мозговая железа эпифиза с её основным гормоном мелатонином, который к тому же обладает отчётливыми нейропротективными свойствами. Знаменательно, что с возрастом эпифизарная секреторная активность прогрессивно снижается, коррелируя с частотой развития инсультов. В пользу причинно-следственной связи указанных явлений свидетельствуют некоторые клинические и экспериментальные, в том числе наши собственные, данные.

Всё это позволило обобщить накопленный фактический материал в настоящем обзоре с точки зрения возможной зависимости возрастных нарушений мозгового кровообращения среди других причин и от функциональной недостаточности эпифиза.

**Хронобиология инсульта.** Согласно одному из главных постулатов биоритмологии, любые физиологические процессы испытывают непрерывные колебания во времени в форме биологических ритмов разной длительности. Особо значимыми для жизни человека и животных представляются биоритмы с околосуточным или циркадианным периодом. Колебательная природа свойственна и любым органическим заболеваниям головного мозга, в том числе с нарушениями познавательной деятельности, зачастую принимая в таком случае чрезмерный вид [2]. В полной мере это относится к работе цереброваскулярной

системы и её патологии в виде инсульта. При внимательном изучении можно обнаружить определённую зависимость частоты его развития от многих переменных геофизических факторов, включая недельные, месячные, сезонные колебания, но самый очевидный и лучше других аргументированный факт – циркадианная периодичность инсульта.

Хотя инсульт возникает в разное время суток, что даёт основание выделять утренние, дневные и вечерние варианты эксцесса, но анализ большого клинического материала позволяет констатировать более частое развитие в первой половине дня, обычно утром [5, 36]. На этот период, по некоторым оценкам, приходится даже до 60 % случаев инсульта, причём иногда пик отмечают в строго определённые ранние часы (между 3.00 и 6.00) [30]. Поскольку ишемический и геморрагический инсульт обусловлены разными патофизиологическими механизмами, для первого чаще оказывается характерным мономодальное (как правило, утреннее), а для геморрагического – скорее бимодальное (второй, менее выраженный пик в вечернее время) распределение частоты эксцессов [36].

В силу комплексной природы инсульта с хронобиологических позиций он определяется сочетанием эндогенной циркадианной ритмики величины артериального давления, сосудистого тонуса, реологических свойств крови, работы сердца, на которые наслаиваются разного рода экзогенные циклические влияния (физическая и психоэмоциональная активность, приём лекарств и т.п.), выполняющие порой триггерную роль.

Не умоляя значимость других факторов, следует указать на особую важность состояния системного артериального давления и вязкости крови. К инсульту предрасполагает как чрезмерная гипертензия, так и выраженные гипотензивные реакции. В этой связи очевидной представляется необходимость стабилизации артериального давления и, в частности, более строгий контроль за его утренними подъёмами. Большинству людей с утренним повышением давления свойственно его слабое ночное снижение либо даже инверсия обычной суточной динамики сосудистой реак-

ции, что совпадает с худшим клиническим прогнозом и увеличением риска инсульта или инфаркта миокарда. Данное обстоятельство вынуждает обращать серьёзное внимание на адекватную хронофармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Многокомпонентная система гемостаза также обнаруживает отклонения в обычной суточной динамике активности факторов, определяющих реологические свойства крови. У больных, предрасположенных к инсульту, из-за ненормального фазового совпадения ритмов усиление процессов гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов зачастую по времени начинает коррелировать с ослаблением фибринолитической активности. Это, вызывая неадекватное повышение вязкости крови, естественно, обуславливает повышенный риск тромбоэмболических заболеваний, включая инсульт. Знаменательно, что, по некоторым данным, лица с острыми расстройствами мозгового кровообращения в 74 % случаев обнаруживают ограничение жидкого состояния крови именно в утренние часы [8, 27]. Аналогичным образом ритм гемостаза, важный для эпидемиологии тромбоэмболических и геморрагических поражений, правомерно оценить с позиций недельного, месячного и годового периодизма.

Если к указанным моментам добавить факт учащения и утяжеления инсультов на фоне дезорганизации обычной динамики ритма сонбодрствования и структуры ночного сна [11], то даже беглой оценки одних лишь приведённых сведений может оказаться достаточным, чтобы заподозрить определённую связь данного заболевания с неадекватной перестройкой суточных биоритмов мозговой деятельности, гемодинамики и гемостаза. Этот вывод совпадает с мнением и других исследователей [40].

**Некоторые физиологические особенности эпифиза и инсульт.** Существенной причиной своеобразной хронобиологии инсульта может оказаться несостоятельность в работе центральных аппаратов управления ритмикой. К их числу в приложении к циркадианному периодизму относятся основной водитель ритма – супрахиазматические ядра гипоталамуса со своим главным эндокринным посредником – эпифизом. У млекопитающих ядра выполняют пейсмекерную роль в отношении основных физиологических функций, а железа в первую очередь посредством секреции гормонального мелатонина обеспечивает реализацию сигналов ритмоводителя на периферии. В свою очередь ядра и эпифиз связаны тесными и замкнутыми функциональными отношениями в виде единого хронобиологического блока, когда начальное звено блока служит релейной станцией для передачи афферентной информации к железе, а та посредством гормона обеспечивает обратный контроль за активностью гипоталамических нейронов [1].

Действительно, повреждение супрахиазматических ядер облегчает развитие цереброваску-

лярной патологии у животных и дезорганизует суточную динамику артериального давления, а вводимый на таком фоне мелатонин оказывает нормализующий эффект [44]. У людей с первичной артериальной гипертензией, умерших от инсульта, и пожилых пациентов с тяжёлыми дементными проявлениями посмертно в ядрах обнаруживаются выраженные дистрофические процессы [6]. В то же время, для больных, которые страдали ишемическим инсультом, порой характерно существенное ослабление секреторной активности эпифиза в ночные часы и понижение плазменной концентрации мелатонина [25].

Исходя из сказанного, вопрос о функциональной роли эпифиза и биологических свойствах мелатонина с учётом проблемы инсульта приобретает очевидный прикладной интерес.

Как теперь хорошо известно, эпифиз у людей является непарной, крошечного размера (величиной с горошину) мозговой железой, которая расположена в геометрическом центре мозга. В процессе эволюции, словно погрузившись в его глубину, она превратилась в чрезвычайно важный нейроэндокринный трансдуктор.

Посредством своих биологически активных соединений, прежде всего мела тонина, железа в циркадианном режиме подстраивает работу всего организма к суточным изменениям внешней освещённости. Среди прочего это обусловлено тем, что сама выработка гормона происходит в чётком суточном ритме с максимумом в темноте и подавлением секреции мелатонина на свету. Таким путём осуществляется синхронизация циркадианных колебаний разного рода физиологических процессов, однако в патологических условиях гормон дополнительно способен обеспечивать защитного характера адаптогенную регуляцию нарушенной функции многих органов и систем [4].

В том числе гормональный контроль распространяется и на головной мозг. Секретируемый специфическими клеточными элементами пинеалоцитами мелатонин поступает как в богатую капиллярную сеть железы, так и в цереброспинальную жидкость. Интересно, что в ликворе третьего желудочка его концентрация оказывается в несколько раз выше, чем в периферической крови. Благодаря высокой липофильности, он легко проникает в мозговую ткань и широко распределяется в различных мозговых структурах, где взаимодействует с идентифицированными здесь специфическими мелатониновыми рецепторами 1-го и 2-го типа [10, 41]. В отношении церебральных нейронов мелатонин может выполнять защитную миссию, обеспечивая выраженный нейропротективный эффект, что обнаруживается в том числе в виде оптимизации познавательных процессов [3]. Надо также подчеркнуть, что секретлируемый в ликвор гормон, поступая в мозговую ткань и метаболизируясь, способен, кроме того, превращаться в индольные соединения типа метоксикинураминов с отчётливыми нейропротективными свойствами [26].

Поскольку, как будет показано ниже, эпифиз и его мелатонин могут осуществлять защиту мозга от инсульта, опираясь на приведённые сведения, в данной проблеме правомерно выделить два аспекта. Во-первых, следует определить значение ритморганизующих и, во-вторых, нейропротективных (см. ниже) свойств гормона, опираясь на возможность его прямого вмешательства в мозговую деятельность, с целью как предупреждения, так и ограничения патологического процесса.

**Церебральная ишемия и активность эпифиза.** К настоящему времени представлено значительное число экспериментальных доказательств зависимости церебральных ишемических явлений от деятельности эпифиза. Большая их часть получена в опытах на грызунах (преимущественно крысах и мышах), у которых создавали эпифизарную недостаточность за счёт удаления (эпифизэктомии) железы, а её гиперактивность моделировали введением экзогенного гормона.

В частности, по наблюдениям De Butte et al. [22], экстирпация железы потенцирует поведенческие и морфологические нарушения, вызываемые у крыс перманентной окклюзией общих сонных артерий. Сочетание обоих вмешательств резко повышает число ошибок, совершаемых животными при обучении в лабиринте. Это совпадает со значительным падением количества пирамидных нейронов в поле CA1 гиппокампа. Если при изолированном применении ишемии и эпифизэктомии снижали этот показатель соответственно на 10 и 21 %, то в комбинации отмечался куда более грубый сдвиг (на 32 %). Как показано в опытах на молодых крысах, на фоне удаления эпифиза к тому же выявляются атрофия мелких артерий мозга и значимое уменьшение эластичности их стенок. Эти и нейродегенеративные процессы в мозге, обусловленные операцией, удавалось в дальнейшем компенсировать с помощью инъекций мелатонина [28].

Любопытные результаты были представлены Borlongan et al. [17]. Оказалось, что когда в полосатое тело крыс трансплантировали эпифиз, полученный от новорожденных животных, то в таком случае лигирование срединной мозговой артерии вызывало менее резкие моторные нарушения, а по морфологическим данным более ограниченной оказывалась зона инфаркта мозга, чем в контроле без трансплантации.

Подобные сведения указывают на прямую заинтересованность эпифиза в формировании ишемических повреждений мозга. Убедительным подтверждением тому служат факты, полученные в экспериментах на ишемизированных животных, получавших мелатонин. Большинство этих наблюдений выполнено на двух основных моделях инсульта, связанных с глобальным нарушением мозгового кровообращения при пережатии сонных артерий либо (чаще) в случае избирательной окклюзии срединной мозговой артерии у грызунов. В обоих ситуациях предварительное введение гормона либо в ближайшие сроки после начала

процедуры реперфузии/реоксигенации обеспечивало надёжный защитный эффект. Он проявлялся в ослаблении поведенческих (дефекты памяти и обучения) и неврологических нарушений, а также в уменьшении отёка мозга. По данным магнитно-ядерного резонанса, этому соответствовало явное ограничение зоны инфаркта [19, 29].

Следует подчеркнуть, что ишемические повреждения и в равной степени протективное действие мелатонина распространяются в первую очередь на структуры мозга, участвующие в организации его познавательной деятельности. Вводимый инъекционно за 30 мин до транзиторной глобальной или локальной ишемии либо спустя тот же срок после начала реперфузии гормон предупреждал гибель пирамидных нейронов во всех (CA1-CA4) полях гиппокампа у грызунов и кошек. Одновременно нормализовались спонтанная двигательная активность, рабочая память и способность к обучению животных. При этом пирамиды CA1 оказывались чувствительнее к гипоксии и влиянию вещества, чем в поле CA3 [21, 33]. Достаточно выраженные окклюзионные повреждения в неокортексе и полосатом теле гормон также ослаблял, защищая от дегенерации до 30-60 % нервных клеток обеих структур. В кортикальных зонах представительства конечностей этому соответствовало ослабление ишемической депрессии соматосенсорных вызванных потенциалов [31].

Мелатониновая защита от тканевой гипоксии распространялась не только на нейроны, но и на иные, в частности, глиальные клеточные элементы. Его системное применение перед окклюзией отчётливо улучшало функциональное состояние и морфологические характеристики глиальных клеток гиппокампа. В опытах *in vitro* после добавления к культуре астроцитов гормон предупреждал их гибель от нейротоксического действия нитропруссидов [16].

Помимо описанных видов церебральной ишемии нейропротективные возможности мелатонина удаётся продемонстрировать и на других экспериментальных моделях инсульта. Так, согласно результатам, полученным недавно в нашей лаборатории (опыты С.С.Наумова и В.А.Пономарёвой), если у крыс воспроизводили геморрагический инсульт внутрицеребральным введением небольших количеств крови, то начатое сразу после вмешательства регулярное повторное введение таким животным мелатонина резко уменьшало выраженность неврологических и поведенческих нарушений по сравнению с контрольными особями, получавшими инъекции физиологического раствора. К тому же, благодаря мелатонину, заметно снижалась смертность крыс, что совпадало с ограничением размеров повреждения мозговой ткани. По другим сведениям, у мышей гормон ограничивал повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера и кровоточивость, спровоцированные тканевым активатором плазминогена [18].

Как установлено на тех же мышах, под влияние мелатонина ослаблялись нарушения, возник-

кающие при использовании ещё одной модели инсульта – фототромбоза. Применение гормона до и в разные сроки после этой процедуры, по данным МЯР, уменьшало зону полутени инфаркта со значительным улучшением церебрального кровотока [45].

Сведения, типа изложенных выше, позволяют некоторым исследователям уверенно экстраполировать результаты опытов на клиническую практику. Предлагается использовать мелатонин у больных с высоким риском инсульта как профилактически, так и сразу после возникновения эксцесса. Действительно, его длительное многодневное введение животным через рот и острые инъекции в период реперфузии в принципе давали сходный эффект с уменьшением зоны инфаркта мозга на 30-35% . С лечебной целью, подобно другим противоинсультным средствам, мелатонин рекомендуют применять срочно, в рамках узкого «терапевтического окна», коль скоро уже через 2-3 часа после окклюзии его инъекции оказываются неэффективными [29, 39]. При этом чрезвычайно важным моментом представляется подбор оптимальной дозы вещества, учитывая отсутствие обычной линейной зависимости доза-эффект, типичной для фармакологии данного гормонального препарата [4]. В частности, при экспериментальном инсульте защитное действие, по наблюдениям Pei et al. [38], демонстрировали 5-10, но не 1 или 50 мг/кг мелатонина.

Отдельные, пока немногочисленные предварительные исследования на людях оправдывают, на наш взгляд, возможность его клинического применения. У небольшой группы пожилых больных, перенесших инсульт, повторные приёмы мелатонина положительно сказывались на динамике патологического процесса. Надо подчеркнуть существенное обстоятельство: лечебный эффект был выше у пациентов, исходно имевших низкий плазменный уровень эндогенного гормона [34]. С другой стороны, тяжесть психической и неврологической симптоматики у больных ишемическим инсультом определённым образом коррелирует со степенью нарушения ночной выработки мелатонина эпифизом [25].

**Клеточные механизмы нейропротективного действия мелатонина.** Исходя из экспериментальных данных, эпифиз, главным образом с помощью мелатонина способен двояко обеспечивать защиту головного мозга от инсульта: с одной стороны, за счёт предупреждения эксцесса, с другой – путём ограничения уже возникших нарушений в мозговой ткани. В первом случае, по-видимому, должны подразумеваться системные, профилактические, во втором – клеточные, нейропротективные механизмы.

Системные механизмы, направленные на превентивную защиту мозга, должны, по-видимому, определяться уникальными возможностями мелатонина, связанными с синхронизацией деятельности кардио- и цереброваскулярных систем, предупреждением нарушений ночного сна и эмоци-

альной реактивности, его оптимизирующим влиянием на гемостаз и иммунный статус [4].

Во втором случае речь идёт о клеточных механизмах действия гормона на мозговые процессы, которые привлекают пристальное внимание исследователей в последние годы, отгалкиваясь от современного понимания природы биохимических сдвигов, возникающих в ответ на ишемию. В частности, особую значимость придают развитию на нейрональном уровне оксидантного стресса. В генезе последнего лидирующую роль играет чрезмерная продукция свободных радикалов из-за повышенного образования активных интермедиатов кислорода. В последующем происходит запуск перекисного окисления липидов (ПОЛ), белков, нуклеиновых кислот и гибель клеточных элементов [12].

У эндогенного мелатонина в различных модельных условиях *in vivo* и *in vitro* показана выраженная способность ограничивать проявления оксидантного стресса. При этом антиоксидантная активность гормона – сложный, многофакторный феномен. В частности, он способен прямо нейтрализовать свободные радикалы, выступая в роли их своеобразной «ловушки». Благодаря уникальным физико-химическим свойствам, мелатонин и его метаболиты в этом отношении подчас превосходят традиционные антиоксиданты (типа аскорбиновой кислоты, витамина Е). Одновременно гормон через активацию ферментов усиливает образование глутатиона, стимулирует синтез супероксиддисмутазы и каталазы, повышая экспрессию их мРНК. В конечном счёте баланс между антиоксидантными и прооксидантными системами в зоне глобальной или локальной ишемии мозговой ткани отчётливо смещается в пользу первых [13, 24].

К числу наиболее значимых последствий оксидантного стресса, сопровождающего не только инсульт, но и черепно-мозговую травму, различные нейроинтоксикации следует отнести патологическую гиперактивность глутаминовой кислоты. Её аккумуляция в синапсах и межклеточном пространстве ведёт к запуску глутамат-кальциевого каскада. Через возбуждение N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов глутамат обуславливает раскрытие каналов в нейрональных мембранах для ионов кальция и внутриклеточное накопление их в больших количествах, что неизбежно определяет повреждение клеточных структур [9].

Мелатонин отчётливо сдерживает глутаматную нейротоксичность. Как установлено на культуре изолированных кортикальных нейронов, их повреждение при избытке глутамата или NMDA заметно тормозилось после добавления в инкубационную среду мелатонина. Это происходит в определённой мере за счёт его способности связывать кальмодулин и ограничивать функцию NMDA рецепторов. Тот же результат получен на модели экспериментального инсульта у крыс. Эпифизэктомия же, напротив, приводила к уве-

личению плотности NMDA рецепторов с одновременным усилением ПОЛ в различных мозговых образованиях [23].

Следует также принимать в расчёт, что мелатонин входит в естественную систему защиты нейронов от агрессии окиси азота (NO), накопление которой среди прочего потенцирует глутаматную нейротоксичность. Снижение уровня NO под влиянием мелатонина, в том числе за счёт ингибирования NO-синтазы, ограничивает масштабы апоптоза, в провокации которого самой NO принадлежит важное место. Апоптоз как генетически запрограммированная смерть различных церебральных нейронов резко усиливается при церебральной ишемии. Эпифизарный гормон заметно тормозит апоптотическую гибель клеток, подавляя заключительный этап фатального процесса и предупреждая фрагментацию ДНК нейронов. Причиной может быть усиление с его помощью экспрессии в мозговой ткани мРНК белков-ингибиторов апоптоза и угнетение выработки проапоптотических пептидов bcl и bax [14, 15].

Выраженность нейродегенерации, независимо от вызвавшей её причины (инсульт, возрастная патология и др.), кроме того, во многом определяется состоянием репаративных процессов. В них активно заинтересованы различные нейротрофические факторы (нейротрофины), дефицит или недостаточная эффективность которых усугубляет патологию. Мелатонин, по-видимому, способен стимулировать нейрогенез. Так, в культуре стволовых клеток обнаружено, что они могут экспрессировать мелатониновые рецепторы, преимущественно 1-го типа. Добавление к ним раствора мелатонина в низкой концентрации провоцирует среди прочего индукцию мРНК одного из нейротрофинов – глиального ростового фактора (GDNF). Точно также гормон усиливает клеточную пролиферацию и в ишемизированном гиппокампе крыс [35].

Гипоксия, возникающая при цереброваскулярных эксцессах различного генеза, всегда отрицательно сказывается на сопряжённом окислительном фосфорилировании и энергетическом потенциале нейронов. Дефекты в митохондриальной функции в свою очередь могут обуславливать гиперфосфорилирование белков и повреждение цитоскелета клеток. Мелатонин, нормализуя деятельность митохондрий, не только ограничивает указанные нарушения, но и восстанавливает исходное состояние тирозинкиназного рецепторного аппарата – важного элемента репаративных процессов в нервной ткани [24].

Опираясь на изложенные факты, следует признать, что лишь за счёт ограничения перечисленных и некоторых других патохимических сдвигов, возникающих при инсульте, гормон эпифиза вполне в состоянии обеспечивать достаточно надёжную защиту мозга от ишемического повреждения. При этом должно облегчаться восстановление активности мозговых структур, которые в первую очередь страдают от ишемии и

вместе с тем непосредственно участвуют в организации процессов высшей нервной деятельности. Речь идёт о коре больших полушарий, базальных ганглиях переднего мозга, гиппокампе. На лёгкое вовлечение последнего в цереброваскулярную патологию и способность мелатонина ослаблять в нём патохимические процессы указывает, пожалуй, наибольшее количество литературных сведений [32, 37, 43].

### Выводы

1. Результаты многочисленных современных исследований подтверждают сформулированное ранее положение о существовании у мозговой железы эпифиза и её основного гормона мелатонина универсальной защитной функции. Среди прочего она может быть направлена на предупреждение посредством системных механизмов цереброваскулярных ишемических повреждений мозга в форме инсульта, а в случае его возникновения – на ускоренное разрешение патологического процесса за счёт гормональной нейропротекции на клеточном уровне. В настоящее время доказательства в пользу того и другого положения получены преимущественно экспериментальным путём. Тем не менее, убедительность фактического материала, безусловно, позволяет смотреть в будущее с оптимизмом и побуждает привлечь серьёзное внимание в первую очередь врачей-невропатологов к обсуждаемой проблеме.

2. После широких, плацебо контролируемых клинических испытаний, надо думать, появятся реальные основания, чтобы воспользоваться нетоксичными лекарственными препаратами мелатонина для комплексной профилактики инсульта, прежде всего у пожилых пациентов с естественной инволюцией эпифиза. С другой стороны, гормон, как очевидно, может быть востребован и при лечении заболевания. Априори успешность терапии, по-видимому, будет зависеть от соблюдения ряда условий: выбора адекватной дозы препарата, оптимальных времени и схемы его применения, а также выраженности исходной эпифизарной недостаточности.

### Литература

1. Арушанян Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения / Э.Б.Арушанян // Ж. высш. нервн. деят. – 1996. – Т. 46. – С. 15-22.
2. Арушанян Э.Б. Хронобиологическая природа нарушений познавательной деятельности мозга / Э.Б.Арушанян // Ж. неврол. и психиатрии. – 2005. – Т. 105. – С. 73-78.
3. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? / Э.Б.Арушанян // Экспер. и клин.фармакол. – 2005. – Т. 68. – С. 74-79.
4. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин / Э.Б.Арушанян. – Ставрополь, 2007. – 399 с.

5. Вейн А.М. Клинические и полисомнографические особенности инсультов сна и бодрствования / А.М.Вейн, Р.А.Гасанов, Я.И.Левин // Ж. неврол. и психиатрии. – 2001. – Прил. Инсульт. № 4. – С. 24-27.
6. Гончарук В.Д. Функционально-морфологический статус супрахиазматических ядер гипоталамуса при первичной гипертензии: отношение к нарушениям суточных ритмов гемодинамики / В.Д.Гончарук, Р.М.Баюс // Кардиология. – 2000. – Т. 40. – С. 36-39.
7. Деев А.С. Церебральные инсульты в молодом возрасте / А.С.Деев, И.В.Захарушкина // Ж. неврол. и психиатрии. – 2000. – Т. 100. – С. 14-17.
8. Гусев Е.И. Циркадианные изменения вязкости крови и плазмы и гематокрита у больных с ишемическим инсультом / Е.И.Гусев, Г.Б.Петухов, М.Ю.Мартынов // Ж. неврол. и психиатрии. 2008. – Прил. Инсульт. Т. 22. – С. 61-65.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Глутаматная нейротрансмиссия и метаболизм кальция в норме и при ишемии головного мозга / Е.И.Гусев, В.И.Скворцова // Успехи физиол. наук. – 2002. – Т. 33. – С. 80-93.
10. Комаров Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И.Комаров, С.И.Рапопорт, Н.К.Малиновская. – М., 2004. – 307 с.
11. Левин Я.И. Имован в лечении нарушений сна у больных с церебральным инсультом / Я.И.Левин, Р.Л.Гасанов, С.В.Колобов // Ж. неврол. и психиатрии. – 2000. – Т. 100. – С. 37-39.
12. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // В.И.Скворцова // Ж. неврол. и психиатрии. – 2003. – Т. 103. – С. 20-23.
13. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species / M.Allegria, R.J.Reiter, D.X.Tan [et al.] // J. Pineal Res. – 2003. – Vol. 34. – P. 1-10.
14. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin / S.A.Andrabi, I.Sayed, D.Siemen [et al.] // FASEB J. – 2004. – № 8. – P. 869-871.
15. Melatonin inhibits neural apoptosis induced by homocysteine in hippocampus of rats via inhibition of cytochrome c translocation and caspase-3 activation and regulating pro- and anti-apoptotic protein levels / G.Baydas, R.J.Reiter, M.Akbulut [et al.] // Neuroscience. – 2005. – Vol. 135. – P. 879-886.
16. Glial cell survival is enhanced during melatonin-induced neuroprotection against cerebral ischemia / C.V.Borlongan, F.Yamamoto, N.Tacei [et al.] // FASEB J. – 2000. – Vol. 4. – P. 1307-1317.
17. Melatonin-secreting pineal gland – a novel tissue source for neural transplantation therapy in stroke / C.V.Borlongan, I.Sumaya, D.Moss [et al.] // Cell. Transplant. – 2003. – Vol. 12. – P. 225-234.
18. Melatonin decreases neurovascular oxidative/nitrosative damage and protects against early increases in the blood-brain barrier permeability after transient focal cerebral ischemia in mice // H.J.Chen, T.Y.Chen, M.Y.Lee [et al.] // J. Pineal Res. 2006. – Vol. 41. – P. 175-182.
19. Cheung T.F. The utility of melatonin in reducing cerebral damage resulting from ischemia and reperfusion / T.F.Cheung // J. Pineal Res. – 2003. – Vol. 34. – P. 153-160.
20. Circadian rhythm of blood pressure – non-dripping pattern and cardiovascular risk / P.Cicconetti, C.Donadio, V.Pazzaglia [et al.] // Recent Progr. Med. – 2007. – Vol. 98. – P. 7-8.
21. Protective effects of melatonin in ischemic brain injury / S.Cuzzarea, G.Costantino, E.Gitto [et al.] // J. Pineal Res. – 2000. – Vol. 29. – P. 217-227.
22. De Butte M. Pinelectomy – behavioral and neuropathological consequences in a chronic cerebral hypoperfusion model / De M.Butte, T.Fortin, B.A.Pappas // Neurobiol. Aging. – 2002. – Vol. 23. – P. 309-317.
23. Delibas N. Effect of functional pinelectomy on hippocampal lipid peroxidant enzymes and N-methyl-D-aspartate subunits 2A and 2B in young and old rats / N.Delibas, N.Tuzmen, Z.Yonden // Neuroendocrinol. Lett. – 2002. – Vol. 23. – P. 345-350.
24. Effect of melatonin and nifedipine on some antioxidant enzymes and different energy fuels in the blood and brain of global ischemic rats / H.S.El-Abhar, M.Shaalan, M.Barakat [et al.] // J. Pineal Res. – 2002. – Vol. 33. – P. 87-94.
25. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients / P.Fiorina, G.Lattuada, C.Silvestrini [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 50. – P. 228-231.
26. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin – multiplicity of mechanism from radical detoxication to radical avoidance / R.Hardeland // Endocrine. – 2005. – Vol. 27. – P. 119-130.
27. Haus E. Chronobiology of hemostasis and interferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention / E.Haus // Adv. Drug. Deliv. Res. – 2007. – Vol. 59. – P. 966-984.
28. Kilic E. Pinelectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia / E.Kilic, Y.Ozdemir, H.Bolay // J. Cerebr. Blood Flow. Metabol. – 1999. – Vol. 19. – P. 511-516.
29. Prophylactic use of melatonin protects against focal cerebral ischemia in mice – role of endothelin converting enzyme-1 / E.Kilic, U.Kilic, R.J.Reiter [et al.] // J. Pineal Res. – 2004. – Vol. 37. – P. 247-251.
30. Kocer A. The related causes in very early morning onset of stroke / A.Kocer, A.Ilhan, N.Ince // Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. – 2005. – Vol. 29. – P. 483-488.
31. Delayed treatment with melatonin enhances electrophysiological recovery following transient focal cerebral ischemia in rats / E.J.Lee, T.S.Wu, M.J.Lee [et al.] // J. Pineal Res. – 2004. – Vol. 36. – P. 33-42.

32. Sustained activation of Akt by melatonin contributes to the protection against kainic acid-induced neuronal death in hippocampus / S.-H.Lee, W.Chun, P.J.Kong [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 79-85.
33. Letechipia-Vallejo G. Neuroprotective effect of melatonin on brain damage induced by acute global ischemia in cats / G.Letechipia-Vallejo, I.Gonzalez-Burgos, M.Cervantes // *Arch. Med. Res.* – 2001. – Vol. 32. – P. 186-192.
34. Manev H. The role of the light-dark cycle and melatonin in stroke outcome / H.Manev, T.Uz // *J. Stroke Cerebrovascular. Dis.* – 1998. – Vol. 7. – P. 165-167.
35. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors. – colocalization of the MT receptor with neuronal and glial markers / L.P.Niles, K.J.Armstrong, L.M.Rincon Castro [et al.] // *BMC Neurosci.* – 2004. – Vol. 5. – P. 41-50.
36. Differences in circadian variations of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset / S.Omama, Y.Yoshida, A.Ogawa [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 2006. – Vol. 77. – P. 1345-1349.
37. Protective effect of melatonin against head trauma-induced hippocampal damage and spatial memory deficits in immature rats / D.Ozdemir, K.Tugyan, K.Uysal [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2005. – Vol. 385. – P. 234-239.
38. Pei Z. Pretreatment with melatonin reduces volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model / Z.Pei, S.F.Pang, T.F.Cheung // *J. Pineal Res.* – 2002. – Vol. 32. – P. 168-172.
39. Pei Z. Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model / Z.Pei, S.F.Pang, T.F.Cheung // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 775.
40. Reilly D.F. Peripheral circadian clocks in the vasculature / D.F.Reilly, E.J.Westgate, G.A.Fitzgerald // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1694-1705.
41. Reiter R.J. Melatonin. – that ubiquitously active pineal hormone / R.J.Reiter // *News Physiol. Sci.* – 1991. – Vol. 6. – P. 223-227.
42. Teasell R. W. Social issues in the rehabilitation of younger stroke patients / R.W.Teasell [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2000. – Vol. 81. – P. 201-209.
43. Uchida K. Neuroprotective effects of melatonin against anoxia/glycemia stress as assessed by synaptic potentials and superoxide production in rat hippocampal slices / K.Uchida, M.Samejima, A.Okabe // *J. Pineal Res.* – 2004. – Vol. 37. – P. 215-222.
44. Effect of SCN lesions on circadian blood pressure in normotensive and transgenic hypertensive rats / K.Witte, A.Scheako, R.M.Buijs [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 1998. – Vol. 15. – P. 135-145.
45. Zou L.Y. Melatonin reduces infarction volume in a photothrombotic stroke model in the wild-type but not cyclooxygenase-1-gene knockout mice / L.Y.Zou, R.T.Cheung, S.Liu // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 41. – P. 150-156.

### ХРОНОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНСУЛЬТУ І ЗАХИСНА РОЛЬ ЕПІФІЗАРНОГО МЕЛАТОНІНУ

*Е.Б.Арушанян, С.С.Наумов*

**Резюме.** В огляді узагальнені дані літератури і результати власних спостережень щодо можливої участі мозкової залози епіфіза і його основного гормону мелатоніну в захисті мозкових структур від гострих порушень гемодинаміки у вигляді інсульту. Розглянуті механізми гормональної нейропротекції і питання про правомірність використання мелатоніну з лікувальною метою в неврологічній практиці.

**Ключові слова:** біологічні ритми, епіфіз, мелатонін, інсульт.

### CHRONOBIOLOGICAL PROPERTIES OF CEREBRAL STROKE AND THE PROTECTIVE ROLE OF PINEAL MELATONIN

*E.B.Arushanian, S.S.Naumov*

**Abstract.** The review has generalized the bibliographical findings and the results of the authors' own observations about a possible participation of the cerebral gland – the epiphysis and its principal hormone – melatonin in the protection of the cerebral structures from acute circulatory disturbances in the form of cerebral stroke. The mechanisms of hormonal neuroprotection and the question of the legitimate nature of using melatonin for treatment purposes in neurological practice have been considered.

**Key words:** biological rhythms, pineal gland, melatonin, cerebral stroke.

State Medical Academy (Stavropol, Russia)

Рецензент – доц. Р.С.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P.10-16

Надійшла до редакції 1.07.2009 року