

Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения | Арушанян Э.Б. | «РМЖ» №8 от 21.04.2010

Регулярные выпуски «РМЖ» №8 от 21.04.2010 стр. 495

Рубрика: [Неврология](#)

Автор: [Арушанян Э.Б.](#)

Актуальность проблемы Начиная с 80–х годов минувшего века в мире возник и продолжается до настоящего времени своеобразный «эпифизарный бум» в виде масштабного и всестороннего изучения функциональной роли маленькой мозговой железы – эпифиза. Во многом это связано с обнаружением у основного эпифизарного гормона мелатонина уникальной способности оптимизировать функцию разных органов и систем. Свидетельством тому служит огромный фактический материал, полученный в опытах на животных и исследованиях на людях. Исходя из таких сведений, резонно ставится вопрос о возможности клинического использования гормона при самых различных заболеваниях [1,6].

Начиная с 80–х годов минувшего века в мире возник и продолжается до настоящего времени своеобразный «эпифизарный бум» в виде масштабного и всестороннего изучения функциональной роли маленькой мозговой железы – эпифиза. Во многом это связано с обнаружением у основного эпифизарного гормона мелатонина уникальной способности оптимизировать функцию разных органов и систем. Свидетельством тому служит огромный фактический материал, полученный в опытах на животных и исследованиях на людях. Исходя из таких сведений, резонно ставится вопрос о возможности клинического использования гормона при самых различных заболеваниях [1,6].

В нашей стране решение указанной проблемы стало реальным после того, как несколько лет назад на отечественный фармацевтический рынок начал поступать лекарственный препарат мелатонина под названием Мелаксен, производимый компанией Unipharm, Inc (США). Тщательное изучение его клинико–фармакологических свойств в ряде отечественных лабораторий и клиник, несомненно, позволило существенно расширить границы лечебного применения препарата [13].

В том числе на страницах данного журнала ранее мы уже пытались суммировать сведения о терапевтических возможностях мелатонина в различных областях неврологии и привлечь к этому вопросу внимание практических врачей [7]. В настоящей публикации сделан акцент на целесообразность использования мелатонина преимущественно для борьбы с чрезвычайно распространенными и весьма актуальными формами неврологической патологии, в основе которых лежат нарушения мозгового кровообращения.

Не останавливаясь подробно на данной проблеме и заведомо упрощая ситуацию, все варианты цереброваскулярной патологии можно, как известно, подразделить на хронические, медленно прогрессирующие и острые нарушения мозговой гемодинамики. К первым относят различные виды так называемой дисциркуляторной энцефалопатии (атеросклеротического, гипертензивного, нейроксического генеза). Вторые представлены временными, преходящими расстройствами кровообращения, сопровождаемыми разной степени обратимости очаговыми и общемозговыми симптомами как следствие черепно–мозговой травмы либо инсульта.

Углубленное изучение природы ишемических поражений мозга и поиск путей их эффективной фармакотерапии в последние годы приобретает особую медико–социальную значимость. В развитых странах мира наблюдается одна и та же неблагоприятная тенденция в виде повышения частоты такого рода заболеваний (в первую очередь инсульта) с резким возрастанием уровня смертности, которая опережает смертность даже от злокачественных заболеваний. В этой связи изучение лечебных возможностей мелатонина вполне оправданно, коль скоро эпифиз с его помощью выполняет в организме универсальную защитную роль, препятствуя возникновению и ограничивая динамику разнообразных патологических процессов.

Возрастные нарушения
мозгового кровообращения

Известно, что с возрастом эпифиз людей и животных, подобно тимусу, подвергается инволюции. Падает число активных секреторных элементов железы (пинеалоцитов) с ограничением выработки мелатонина. К 45 годам в крови человека содержится лишь половина того количества гормона, которое вырабатывается в юности. Одновременно у пожилых людей меняются амплитуда и динамика суточной секреции мелатонина [14,27,32]. Старение и ослабление эпифизарной деятельности идут рука об руку и, по-видимому, связаны тесными причинно-следственными отношениями. Изменения в работе эпифиза являются не только результатом прогрессирования комплексных системных нарушений в организме, но и сами по себе служат вероятным источником возникновения ряда характерных для старости расстройств с поражением мозга, внутренних органов, системы иммунитета, развитием онкологических заболеваний и т.д. Между тем, согласно объемному фактическому материалу, обобщенному в серии обзорных публикаций, эпифизарный мелатонин активно участвует в поддержании нормальной работы мозга и сердечно-сосудистой системы, за счет иммуномодулирующих свойств оптимизирует иммунный статус, обеспечивает ограничение опухолей и т.д. Иными словами, гормон способен выступать в роли универсального протективного механизма для всего организма в целом [2,8,9,30,33].

Сегодня становится очевидным, что, среди прочего, дефицит мелатонина обуславливает также развитие церебральных нарушений на почве ухудшения мозгового кровообращения вследствие атеросклеротического поражения мозговых сосудов и дистрофических процессов нервной ткани. При этом физиологическое ослабление секреторных процессов эпифиза, очевидно, несет ответственность как за формирование самой патологии, так и за возникающую на ее основе симптоматику.

Эпифизарная недостаточность в роли патогенетического фактора возрастного ухудшения цереброваскулярной гемодинамики может определяться ослаблением антиоксидантных, нейрорегенеративных, антиоксидантных, иммуностроительных и ряда описываемых далее свойств мелатонина, на которых базируется его защита и от других видов мозговой сосудистой патологии. Что касается последствий нарушения кровообращения, то и они проявляются в однообразной симптоматике, прежде всего в форме ухудшения познавательной деятельности мозга (расстройства памяти, восприятия, внимания), хронобиологического дефекта в виде инсомнии, соматических расстройств. С указанных позиций настало время привлечь внимание исследователей и врачей к целесообразности использования препаратов мелатонина, например Мелаксена, в качестве средства патогенетической и симптоматической терапии возрастной патологии головного мозга. В первом случае речь идет о профилактическом использовании гормона стареющими людьми начиная с 45–50-летнего возраста, периодическими курсами. Для поддержания нормальной физиологической концентрации мелатонина в крови человека достаточно вводить 0,1–0,5 мг вещества, которое, будучи принято через рот, уже через 10–15 мин обнаруживается в мозговой ткани, сохраняясь в плазме крови в течение 3–7 ч. Считается возможным на протяжении года прибегать к коротким (2–4 нед.) курсам превентивной терапии, пользуясь всего лишь четвертой частью таблетки того же Мелаксена (содержит 3 мг гормона), не забывая в то же время о вероятности, хоть и немногочисленных, побочных реакций [1,29].

Наряду с профилактическим использованием мелатонин может рассматриваться в качестве лечебного средства, поскольку оптимизирует нарушенную когнитивную деятельность мозга. У экспериментальных животных и пожилых людей как в норме, так и особенно четко при различных формах церебральной патологии, в том числе сосудистого характера, под действием мелатонина улучшаются процессы памяти, зрительного и слухового восприятия, концентрация внимания. Этим определяются лечебные возможности мелатонина в качестве потенциального ноотропного агента [4,7]. В то же время круг официально признанных показаний для назначения Мелаксена включает только разные по происхождению расстройства сна.

Помимо ноотропных и ритморганизующих свойств мелатонина нельзя сбрасывать со счетов его оптимизирующее влияние на деятельность различных внутренних органов, которая в большинстве случаев страдает в пожилом возрасте. В том числе речь идет о нарушениях со стороны работы сердца и системной гемодинамики. В эксперименте и в клинике на примере препарата Мелаксен показано, что регулярные приемы мелатонина ослабляют различные сердечно-сосудистые расстройства и потенцируют активность обычных кардиотропных средств [9].

Черепно-мозговая травма

Как свидетельствует ряд экспериментальных наблюдений, мелатонин оказывает защитное действие при нарушениях мозгового кровообращения, вызванных травматическим повреждением черепа. У мышей при закрытой травме мозга применение гормона в течение недели ускоряло нормализацию поведения животных и восстановительные процессы в очаге повреждения в виде уменьшения его размеров с повышением плазменного содержания ряда антиоксидантов, включая аскорбиновую кислоту [16,22]. Эти сведения совпадают с предварительными результатами, недавно полученными в нашей лаборатории на крысах (опыты С.С. Наумова и В.А. Пономаревой). После нанесения механической травмы в области теменного отдела больших полушарий регулярное введение Мелаксена облегчало восстановление памяти животных с укорочением латентности пассивно-оборонительного условно-орефлекторного избегательного навыка, а также локомоторной активности в открытом поле. Одновременно, согласно морфологическим данным, наблюдалось более быстрое (в сравнении с контрольными животными) течение репаративных процессов в зоне мозговой деструкции. Знаменательно, что на эффективности препарата сказывалось состояние суточного периодизма: защитное действие было сильнее выражено в вечерние часы, совпадая с фазой ночного подъема естественной секреторной активности эпифиза. При этом следует обратить внимание на интересную особенность фармакологии мелатонина, связанную с отсутствием обычной дозозависимой реакции на вещество. По одним данным, надежная нейропротекция отмечается только от 1,2 мг/кг, но не 0,6 или 2,5 мг/кг вещества [22], по другим – лишь при использовании 5 мг/кг, но не 1 или 10 мг/кг [1]. Кстати, наши результаты, полученные с дозировкой 1 мг/кг Мелаксена, совпадают с первыми наблюдениями. Подобные факты подчеркивают важность удачного выбора необходимой терапевтической дозы мелатонина, исходя

из видовых и, как очевидно, индивидуальных особенностей организма.

Защитные возможности мелатонина при травматическом нарушении мозгового кровообращения показаны и в исследовании на людях. Как установлено нами при изучении молодых людей, перенесших черепно-мозговую травму в анамнезе, двухнедельное назначение им Мелаксена (достаточно было 0,75 мг вещества ежедневно перед сном) увеличивало объем слуховой памяти и повышало светочувствительность сетчатки глаза, оцениваемой методом компьютерной кампиметрии [10]. Улучшение когнитивных показателей оказалось близким сдвигам, вызываемым традиционным ноотропным препаратом билобилем. Надо также отметить большую выраженность эффекта Мелаксена, как и в опытах на крысах, при вечерних определениях.

Острые расстройства мозгового кровообращения (инсульт)

В опытах на грызунах (мыши, крысы, суслики) на моделях острого нарушения мозговой гемодинамики (глобальная или фокальная ишемия за счет окклюзии артерий, фототромбоз) мелатонин неизменно оказывал отчетливый нейропротективный эффект [29]. При введении средних по величине доз гормона (4–5 мг/кг) предварительно или в первые 1–2 ч после пережатия срединной мозговой артерии либо кортикального фототромбоза у крыс существенно (на 40–50%) ограничивалась зона инфаркта мозга без гемодинамических сдвигов. По данным, полученным с помощью магнитно-ядерного резонанса, повторное введение крысам мелатонина почти вдвое уменьшает объем ишемического отека мозга [34]. Учет морфометрических характеристик нейронов различных церебральных образований (неокортекса, гиппокампа, стриатума) в сочетании с магнитно-ядерным резонансом позволяет продемонстрировать отчетливый защитный эффект эпифизарного гормона, где с его помощью удавалось сохранить жизнеспособность значительного числа клеточных элементов. При этом существенно ограничивалась выраженность мозгового отека. Интересно, что в коре больших полушарий последний ослабевал сильнее, чем в полосатом теле [21,26,31]. Если после окклюзии артерии проходило более 2 ч, когда уже затруднялись репаративные процессы, мелатониновая нейропротекция не воспроизводилась.

В пользу того, что мелатонин изначально входит в естественную систему защиты мозга от ишемического повреждения, свидетельствуют результаты опытов на животных, у которых разными способами (экстирпация эпифиза, длительное содержание при ярком освещении) создавали дефицит гормона. В таких условиях оказывались гораздо значительнее размеры инфаркта мозговой ткани при моделировании инсульта путем кортикального фототромбоза или локальной окклюзии срединной церебральной артерии. Между тем инъекции мелатонина на фоне, например, эпифизэктомии обеспечивали отчетливую защиту церебральных нейронов от ишемии разного происхождения [20].

Подтверждением причинно-следственных отношений между продукцией мелатонина в организме и ухудшением мозгового кровообращения могут служить и пока еще немногочисленные результаты исследований на людях. В частности, как показано на больных ишемическим инсультом, у них зачастую обнаруживается резкая дезорганизация нормальной секреторной активности эпифиза. По сравнению со здоровыми субъектами такие лица не обладают типичным ночным подъемом плазменной концентрации гормона, что совпадает с нарушением нормального соотношения кортизол/мелатонин и дефектами в иммунном статусе, а также поведенческими расстройствами (бессонница, рост депрессивности) [18].

Такого рода факты позволили рекомендовать профилактическое использование препаратов мелатонина пациентами с высоким риском развития инсульта сразу после возникновения первых признаков надвигающегося инсульта.

Гормон не только уменьшает объем инфаркта, но и облегчает восстановление в постинсультный период. Это позволяет рекомендовать курсовое применение препарата Мелаксен в суточной дозе, составляющей, по некоторым оценкам, 6–10 мг вещества. Следует также учитывать способность гормона потенцировать действие многих нейротропных средств [3]: полагают клинически оправданным сочетание его с другими церебропротекторами [25]. В то же время представляется вполне резонным использование мелатонина для борьбы с психическими, хронобиологическими и соматическими нарушениями, возникающими после любого ишемического повреждения мозга. Речь идет об описанной выше возможности с его помощью нивелировать отклонения в познавательной сфере, ослаблять хронобиологический дефект в виде бессонницы, оказывать адаптогенное влияние на работу сердечно-сосудистой системы.

Механизмы нейропротективного действия мелатонина

В основе описанных ишемических заболеваний головного мозга (как и любой органической церебральной патологии, в том числе нейродегенеративного характера) на молекулярном уровне лежат во многом сходные патохимические процессы, которые служат мишенью для действия мелатонина, что и обуславливает его отчетливые нейропротективные возможности. Лежащие в их основе механизмы, изученные в настоящее время достаточно хорошо, уже были ранее суммированы нами в обзорной статье [7]. Согласно приводимым в ней сведениям, мелатониновая защита мозговой ткани представляет собой комплексный феномен и складывается из ограничения оксидантного стресса, в том числе участия в этом процессе окиси азота (NO), антиапоптозного и иммуномодулирующего действия, нормализации энергетического обмена и функции нейромедиаторов, а также ресинхронизации биоритмических процессов. На первое место по значимости следует, вероятно, поставить ограничение мелатонином проявлений оксидантного стресса, которые сопровождают любые, в том числе ишемические формы органического поражения головного мозга. Лидирующую роль при стрессе играет чрезмерная продукция свободных радикалов из-за повышенного образования активных интермедиатов кислорода.

Впоследствии происходит запуск перекисного окисления липидов (ПОЛ), белков, нуклеиновых кислот и гибель клеточных элементов. Мелатонин же является мощным антиоксидантом, чем в значительной мере и определяется его нейропротекция. Антиоксидантная активность мелатонина – сложный, многофакторный феномен. Так,

мелатонин способен прямо нейтрализовать свободные радикалы. Благодаря уникальным физико–химическим свойствам он и его метаболиты в этом отношении подчас превосходят традиционные антиоксиданты (типа аскорбата, витамина Е). Одновременно мелатонин через активацию ферментов усиливает образование глутатиона, стимулирует супероксиддисмутазу и каталазу, за счет чего баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами в конечном счете смещается в пользу первых.

Наиболее значимым результатом оксидантного стресса при нарушениях мозгового кровообращения вследствие атеросклероза сосудов, инсульта либо черепно–мозговой травмы следует признать патологическую гиперактивность глутаминовой кислоты [11]. Ее аккумуляция в синапсах и межклеточном пространстве ведет 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. Мелатонин отчетливо 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 определенной мере за счет его способности связывать кальмодулин и ограничивать функцию NMDA–рецепторов. Напротив, эпифизэктомия приводит к увеличению плотности последних с одновременным усилением ПОЛ в различных мозговых образованиях.

Необходимо также принимать в расчет, что мелатонин входит в естественную систему защиты нейронов от агрессии NO, накопление которой среди прочего потенцирует глутаматную нейротоксичность [19]. Снижение уровня NO под влиянием мелатонина, в том числе за счет ингибирования NO–синтазы, одновременно ограничивает масштабы апоптоза, в провокации которого самой NO принадлежит важное место. Как известно, апоптоз в качестве генетически запрограммированной смерти различных церебральных нейронов резко усиливается при ишемии мозга. Мелатонин же способен заметно тормозить апоптотическую гибель клеток, подавляя заключительный этап фатального процесса и предупреждая фрагментацию ДНК нейронов. Причиной может быть усиление гормоном экспрессии в мозговой ткани мРНК белков–ингибиторов апоптоза.

Гипоксия, возникающая при цереброваскулярных расстройствах разного генеза, отрицательно сказывается на сопряженном окислительном фосфорилировании и энергетическом потенциале нервных клеток. Дефекты в митохондриальной функции в свою очередь могут обуславливать гиперфосфорилирование белков и дезорганизацию цитоскелета. Мелатонин, нормализуя деятельность митохондрий [17], не только ограничивает указанные нарушения, но и восстанавливает функцию тирозинкиназного рецепторного аппарата. Последний является важным элементом системы фосфорилирования и участвует в репаративных процессах нервной ткани за счет вовлечения в это нейротрофинов [24].

Возрастной цереброваскулярной патологии, черепно–мозговой травме, инсульту зачастую аккомпанирует усиление воспалительных реакций, порой аутоиммунного происхождения. Дефицит мелатонина может благоприятствовать этому процессу. Так, у больных, перенесших ишемический инсульт, падение плазменного уровня мелатонина коррелирует со снижением иммунологической реактивности, в том числе с изменением нормального соотношения разных популяций Т–лимфоцитов [18]. Между тем мелатонин, как отмечалось, способен прямо или опосредованно вмешиваться в работу иммунной системы, хотя такое вмешательство редко бывает однозначным [8]. Все определяется исходным состоянием иммунных механизмов, на которые мелатонин оказывает скорее адаптогенное, модулирующее воздействие.

Выраженность нейродегенерации, вне зависимости от вызвавшей ее причины (травма, инсульт, возрастная патология и т.д.), во многом определяется также состоянием репаративных процессов. В них активно заинтересованы различные нейроростовые факторы (нейротрофины), дефицит или недостаточная эффективность которых усугубляет патологию. Мелатонин, по–видимому, способен стимулировать нейрогенез и во взрослом мозге. Так, в культуре стволовых клеток обнаружено, что они могут экспрессировать мелатониновые рецепторы, преимущественно 1–го типа. Добавление к ним раствором мелатонина в низкой концентрации провоцирует среди прочего индукцию мРНК одного из нейротрофинов – глиального ростового фактора (GDNF) [23].

Сбои в деятельности ряда нейромедиаторных систем мозга, безусловно, относятся к числу неблагоприятных последствий церебральной ишемии. Обычно нарушения с их стороны носят комплексный характер. Тем не менее для возникновения когнитивных расстройств особое значение имеет ослабление холинергической передачи. Мелатонин же, демонстрируя отчетливые синаптотропные свойства, способен не только опосредованно (через ослабление оксидантного стресса), но и прямо нормализовать функциональную активность разных нейромедиаторов, в первую очередь восстанавливая проведение сигналов в холинергических, дофаминергических и ГАМК–ергических синапсах.

Помимо перечисленных патохимических процессов, которые могут определять терапевтические возможности мелатонина при ишемической патологии, нельзя сбрасывать со счетов хронотропные свойства гормона. Как известно, органические поражения мозга, сопровождающиеся нарушениями познавательной деятельности, ко всему прочему представляют собой хронопатологический дефект с дезорганизацией различных, прежде всего циркадианных биоритмов [5]. Первичная либо вторичная дизритмия, типичным проявлением которой служит перестройка нормального цикла сон–бодрствование с неизменной инсомнией, встраивается в клиническую картину основной болезни и усугубляет ее течение. Мелатонин, будучи мощным естественным хронобиотиком, стабилизирует циркадианную ритмику. Потому уже одна только нормализация ночного сна может служить составным элементом его достаточно универсальных лечебных свойств в клинике нервных болезней.

Все указанные выше моменты, по нашему мнению, в своей совокупности обуславливают способность эпифизарного мелатонина выступать в роли важного нейропротективного механизма, который обеспечивает успешную защиту мозговых структур от любого повреждающего воздействия, в том числе ишемического генеза.

Приведенные сведения могут рассматриваться как убедительное обоснование высказанного нами в прошлом тезиса о близости препаратов мелатонина (Мелаксен) традиционным ноотропным средствам и о целесообразности его активного внедрения в качестве такового в неврологическую практику [4].

Литература

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. – СПб, Система, 2007, 40 с.
2. Анисимов В.Н., Рейтер Р.Д. Функция эпифиза при раке и старении //Вопросы онкологии. – 1990. – Т.36. – с.259–268.
3. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в организации устойчивости к психотропным веществам //Экспер. и клин. фармакол. – 1995. – Т.58. – с.59–64.
4. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? //Экспер.и клин.фармакол. – 2005. – Т.68. – с.74–79.
5. Арушанян Э.Б. Хронобиологическая природа нарушений познавательной деятельности мозга //Журн. неврол. и психиат. – 2005. – Т.105. – с.73–78.
6. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин – Ставрополь, 2006, 400 с.
7. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология //Рус. мед. журн. – 2006. – Т.14. – с.1057–1063.
8. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина //Экспер. и клин. фармакол. – 2002. – Т.65. – с.73–80.
9. Арушанян Э.Б., Мастягина О.А. Значение мелатонина для деятельности сердечно–сосудистой системы и ее фармакологическая регуляция // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т.71. – с.65–71.
10. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б., Ованесова И.М. Сравнительное влияние мелатонина и биллобила на световосприятие и психофизиологические показатели у лиц, перенесших в анамнезе черепно–мозговую травму // Экспер. и клин. фармакол.– 2007. – Т.70. – с.20–23.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Глутаматная нейротрансмиссия и метаболизм кальция в норме и при ишемии головного мозга //Успехи физиол. наук. – 2002. – Т.33. – с.80–93.
12. Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин и сон. //Кн. Мелатонин в норме и патологии. М. – 2004. – с.182–197.
13. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. (ред.) Мелатонин в норме и патологии. М.Медпрактика. – 2004. 307 с.
14. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.Наука – 2006. 204 с.
15. Левин Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии//Рус. мед. журн. – 2005. – Т.13. – с.1–3.
16. Beni S.M., Kohen R., Reiter R.J. et al. Melatonin–induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late–phase activation of NF–kB and AP–1 //FASEB J. – 2004. – V.18. – p.149–151.
17. El–Abhar H.S., Shaalan M., Barakat M. et al. Effect of melatonin and nifedipine on some antioxidant enzymes and different energy fuels in the blood and brain of global ischemic rats//J.Pineal Res. – 2002. – V.33. – p.87–94.
18. Fiorina P., Lattuada G., Silvestrini C. et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients //Scand. J. Immunol. – 1999. – V.50. – p.228–231.
19. Guerrero J.M., Reiter R.J., Ortiz G. et al. Melatonin prevents increases in neuronal nitric oxide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and reperfusion in the Mongolian gerbil //J.Pineal Res. – 1997. – V.23. – p.24–31.
20. Kilic E., Ozdemir Y., Bolay H. Pinelectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia //J. Cerebr. Blood Flow Metabol. – 1999. – V.19. – p.511–516.
21. Kondoh T., Uneyama N., Nishino H. Melatonin reduces cerebral edema formation caused by transient forebrain ischemia in rats //Life Sci. – 2002. – V.72. – p.583–590.
22. Mesenge C., Verrecchia C., Boulu R.G. Neuroprotection by melatonin in mice submitted to brain injury //Naunyn. Schmiedeberg’s Arch.Pharmacol. – 1998. V.358. – p.R32/
23. Niles L.P., Armstrong K.J., Rincon Castro L.M. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT 1 receptors with neuronal and glial markers //BMC Neurosci. – 2004. – V.5. – p. 41–50.
24. Olivieri G., Otten U., Meier F. et al. Beta–amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in SH SY SY neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonin //Neurosci. – 2003. – V.120. – p. 659–665.
25. Pei Z., Pang S.F., Cheung T.F Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model //Stroke – 2003. – V.32– p. 770–775.
26. Regriny O., Delagrance P., Scalbert E. et al. Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats //Am. J. Physiol. – 1998. – V.275. – p.H139–H134.
27. Reiter R.J. The aging pineal gland and its physiological consequences //BioEssays – 1992. – V.14. – p. 169–175.
28. Reiter R.J., Tan D.K. What constitutes a physiological concentration of melatonin?// J. Pineal Res. – 2003. – V. 34. – p. 79–80.
29. Reiter R.J., Tan D.X, Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke //Exp. Biol. Med. – 2005. – V.230. – p. 104–117.
30. Savasakan E. Melatonin in aging and neurodegeneration //Drug Develop. Res. – 2002. – V. 56. – p. 482–490.
31. Sinha K., Degaonkar M.N., Jagannathan N.R. Effect of melatonin on ischemia/reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats //Eur.J. Pharmacol. – 2002. – V.428. – p.185–192.
32. Skene D.J., Swaab D.F. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer disease //Exp. Gerontol. – 2003. – V.38. – p.199–206.

33. Srinivasan V., Maestroni G.J., Cardinali D.F. et al. Melatonin, immune function and aging//Immun.Aging – 2005. – V.2. – p.17–27.
34. Torii K., Uneyama H., Nishino H. Melatonin suppresses cerebral edema caused by middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats assessed by magnetic resonance imaging.// J.Pineal Res. – 2004. – V.36. – p.18–24.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Zaschitnaya_roly_melatonina_pri_narusheniyah_mozgovogo_krovoobrascheniya/?print_page=Y#ixzz5FAh7yFut