



# Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике

Е.В. Вербицкий, д.б.н.

Адрес для переписки: Евгений Васильевич Вербицкий, e\_verbitsky@mail.ru

Для цитирования: Вербицкий Е.В. Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40

*В статье рассматривается природа мелатонина и обсуждается его место в эволюции клеток растений и животных на Земле. Основное внимание уделяется рецепторам мелатонина 1 и 2, которые расположены в участках головного мозга, ответственных за сон и бодрствование. Анализируется вклад рецепторов мелатонина и других рецепторов центральной нервной системы в развитие бодрствования, медленноволнового и быстрого сна. Сравниваются эффекты препаратов мелатонина, показанные в экспериментальных исследованиях и обнаруженные в клинической практике. Обсуждаются перспективы гипнотиков на основе препаратов мелатонина.*

**Ключевые слова:** сон, мелатонин, рецепторы MT1 и MT2, агонисты и антагонисты к рецепторам, мышцы, нокаутированные по генам, контролирующим рецепторы мелатонина

## Эволюционные аспекты

Мелатонин, или N-ацетил-5-метокситриптамин ( $C_{13}H_{16}N_2O_2$ ), по химической структуре моноамин, который относится к классу индолов, появился на Земле более 3,5 млрд лет назад, задолго до начала эпохи бактерий. О древности этого вещества свидетельствует широкая представленность мелатонина у альфа-протео- и цианобактерий. Согласно эндо-симбиотической теории, предки

альфа-протео- и цианобактерий, содержащие мелатонин, в ходе эволюции послужили пищей для примитивных эукариотов. Однако в результате ряда превращений сложился симбиоз, в котором протобактерии с мелатонином взяли на себя функции митохондрий, а цианобактерии с мелатонином – хлоропластов [1]. По всей вероятности, первая функция мелатонина была связана с нейтрализацией свободных

радикалов для защиты клеток от окисления [2] после повышения концентрации кислорода в атмосфере Земли около 2,5 млрд лет назад [3]. При этом вновь образованные органеллы (как митохондрии, так и хлоропласты) сохранили функцию продуцирования мелатонина. Именно поэтому все живые организмы на Земле на клеточном уровне обладают способностью синтезировать мелатонин в митохондриях (растения и животные) или хлоропласте (только растения) [1, 4]. Впоследствии первые дали начало эволюции клеток животного царства, а вторые – клеток растительного царства.

В отличие от одноклеточных, где фотопериодизм непосредственно определяет выработку мелатонина и метаболизм клетки, многоклеточные, значительная часть клеток которых не доступна для света, нуждались в веществе, молекулы которого взяли бы на себя функцию информирования о фотопериодических изменениях в окружающей среде. Мелатонин, способный синтезироваться в митохондриях всех клеток, стал соединением, определяющим



суточную динамику метаболизма и реализацию многих физиологических функций организма в зависимости от изменений освещенности среды [5]. Пока что не совсем понятно, как это реализуется у беспозвоночных животных [6]. Но у позвоночных в результате эволюции нервной системы образовался эпифиз [7, 8], контролирующей централизованную выработку мелатонина в организме. Централизованная выработка мелатонина сделала адаптацию многоклеточных хладнокровных к суточному ритму более эффективной за счет возможности поддержания активного состояния организма днем и развития оцепенения организма ночью. До наших дней сохранились некоторые низшие позвоночные, у которых при смене дневной активности ночным покоем свет по-прежнему может непосредственно влиять на функционирование эпифиза [8, 9].

Как у растений, так и у животных мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана. Но если растения в ходе эволюции сохранили способность синтезировать триптофан [10], то животные ее потеряли. Теперь они получают триптофан только с пищей. В пищеварительном тракте животных триптофан гидроксिलируется до 5-гидрокситриптофана, который затем декарбоксилируется с образованием серотонина при участии ферментов триптофангидроксилазы, декарбоксилазы ароматических аминокислот, арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (серотонин N-ацетилтрансферазы), гидроксиндол-O-метилтрансферазы [11].

У позвоночных свет, попадая на сетчатку глаза, инициирует нервные импульсы, которые по ретино-гипоталамическому тракту поступают в супрахиазматические ядра гипоталамуса, а от них к нейронам верхнего шейного ганглия. Ответы ганглиев спинного мозга возвращаются в эпифиз, где в темное время суток при участии норадреналина формирует-

ся эндокринный ответ, в процессе которого вырабатывается около 80% мелатонина [12]. Интересно, что нейроны супрахиазматических ядер и клетки эпифиза функционируют реципрокно: когда первые активированы, вторые заторможены. Смена их активности лежит в основе так называемых биологических часов – осциллятора, который определяет посредством уровня мелатонина суточную цикличность, а также участвует в регуляции сезонных изменений цикличности организма. Однако существует мнение, что регуляции суточных и сезонных ритмов – это разные, хотя и связанные друг с другом процессы [13].

В ходе дальнейшей эволюции благодаря возникновению теплокровности и терморегуляции, а кроме того, усложнению нервной системы на смену циклу «покой – активность» пришел цикл «сон – бодрствование», когда чередование медленного и быстрого сна сменялось бодрствованием, а у мелатонина появилась возможность значительно расширить свои функции [14]. У млекопитающих с помощью рецепторного аппарата и регуляторных пептидов мелатонин выполняет роль нетипичного гормона. Он, действуя через рецептор-зависимые и рецептор-независимые процессы, участвует в организации сезонных ритмов, формировании иммунного ответа, поддержании онкологического статуса и реализации многих других функций [12]. В то же время мелатонин сохранил за собой во многом без участия рецепторов антиоксидантные защитные свойства на клеточном уровне, необходимые для регуляции митохондриальной активности, противовоспалительных реакций, профилактики апоптоза и замедления возрастных процессов [8, 15, 16].

### Роль рецепторов мелатонина в регуляции сна

В метаболизме мелатонина важную роль играют G-белки, с кото-

рыми сопряжены рецепторы MT1 и MT2. Недавно было обнаружено, что деятельность рецептора MT1 связана не только с клеточной мембраной, но и с оболочкой митохондрий [17]. Вероятно, это позволяет мелатонину из митохондриального матрикса взаимодействовать с рецепторами MT1, расположенными на мембране клетки. По всей видимости, мелатонин, синтезированный в митохондриях, через этот рецепторопосредованный путь управляет высвобождением цитохрома, что важно для контроля апоптоза клетки.

Помимо рецепторов MT1 и MT2 найден также третий тип мембранных молекул, имеющих сайт связывания с мелатонином, – хинонредуктаза 2. Иногда его называют рецептором MT3. Пожалуй, это не совсем верно, поскольку хинонредуктаза 2 сама не участвует в запуске сигнальных путей регуляции мелатонина. Ее локализация пока не установлена точно. В качестве кандидатов рассматриваются цилиарное тело, трабекулярная сеть и др. Не до конца ясен и механизм ее функционирования, который, похоже, имеет отношение к уменьшению окислительного повреждения клеточных структур [18].

Открыты рецепторы мелатонина в ядрах клеток. В них главная роль отводится ретиноевой кислоте. Если раньше соединения ретиноевой кислоты ROR-альфа и ROR-бета относили к группе ретиноидных/тиреоидных гормональных рецепторов, то теперь доказано, что мелатонин тормозит экспрессию ROR-альфа за счет модуляции  $Ca^{2+}$  со снижением транскрипционных и посттрансляционных факторов ROR-альфа. Стало понятно, что мелатонин, связываясь с MT1- или MT2-рецепторами, активирует каскады рецепторов ретиноевой кислоты. Однако есть еще один путь регуляции этой кислоты. Как выяснилось, мелатонин способен изменять концентрацию внутриклеточного кальция при связывании с рецепторами

Неврология



MT1 и MT2 или напрямую с кальмодулином. А в последние годы открываются все новые и новые гены, экспрессию которых регулирует мелатонин. Только в тканях сердца обнаружено 212 генов: у 146 экспрессия под действием мелатонина усиливается, а у 66 – ослабляется [18].

Установлено, что мелатонин контролирует спокойное бодрствование, переход ко сну, а также переключение и развитие как медленного, так и быстрого сна [14]. Все это осуществляется при помощи рецепторного аппарата, хотя дифференциальная роль его отдельных рецепторов до сих пор остается неопределенной. Трудность заключается в том, что рецепторы мелатонина есть во многих областях и структурах мозга, которые вовлекаются в реализацию разных физиологических функций, связанных со сном и не только [19]. В частности, рецепторы MT2 локализованы в ретикулярном таламусе (его неспецифической области) и задействованы в развитии медленноволнового сна. Кроме того, рецепторы MT2 есть в черной субстанции, супраоптическом ядре, красном ядре и областях гиппокампа CA2, CA3, CA, супрахиазматических ядрах. Тогда как рецепторы MT1 располагаются в синем пятне, дорсальном ядре и областях гиппокампа CA2 и CA3, а также в супрахиазматических ядрах [19].

Проводились опыты на мышцах снокаутированием генов, контролирующих рецепторы мелатонина. Выключение рецепторов MT2 привело к избирательному нарушению медленноволнового сна с увеличением представленности бодрствования, а выключение рецепторов MT1 – к нарушению быстрого сна с возрастанием представленности медленного сна. Следовательно, можно говорить о противоположных эффектах рецепторов MT1 и MT2 в организации сна. При этом вследствие выключения обоих рецепторов представленность бодрствования росла без особого изменения структуры сна. Это хорошо

согласуется с данными клинических наблюдений о том, что препараты мелатонина, связывающие оба типа рецепторов, сокращают время перехода ко сну, но не оказывают существенного воздействия на продолжительность и архитектуру сна [20, 21]. Таким образом, преимущество мелатонина в лечении инсомнии было менее очевидным по сравнению с другими фармакологическими агентами. Именно поэтому рамелтеон, агонист MT1- и MT2-рецепторов, не влияющий на общую продолжительность сна и глубину медленноволнового сна, был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США только для лечения инсомнии с трудностями засыпания.

Поддержание бодрствования происходит при участии рецепторов MT1 и MT2 (с приоритетом MT1) в целом ряде областей и структур головного мозга [21]. При этом восходящая импульсация вызывает десинхронизацию большинства нейронов коры больших полушарий, что отражается в гамма- и низкочастотной тета-активности на электроэнцефалограмме. А переход ко сну у млекопитающих и человека зависит, с одной стороны, от внутренних циркадианных ритмов, а с другой – от изменений светотеневой обстановки окружающей среды [14]. Участки мозга с рецепторами MT1 и MT2 управляются супрахиазматическими ядрами, в которые через зрительный нерв и нейроны хиазмы приходят сигналы от клеток сетчатки. Посредством рецепторов MT1 и MT2 сигналы проецируются в паравентрикулярное ядро, после чего через симпатические волокна информация о наступлении темноты попадает в эпифиз, где запускается синтез мелатонина. Затем мелатонин стимулирует рецепторы MT2 в генерирующих медленный сон областях мозга: ретикулярном неспецифическом таламусе, преоптических облас-

тях гипоталамуса, вентролатеральной преоптической области и медиальном преоптическом ядре. Разряды нейронов вентролатеральной преоптической области во время медленного сна не только угнетают активность нейронов орексинергической системы, поддерживающих бодрствование, но и высвобождают тормозные нейротрансмиттеры, в частности гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и галанин [21, 22]. Важная роль в развитии быстрого сна с движениями глаз отводится неспецифическому ретикулярному таламусу, нарушение функционирования которого наблюдается у пациентов с фатальной семейной инсомнией [23]. Пачки нейронных разрядов из неспецифического ретикулярного таламуса, богатого рецепторами MT2, проецируются в кору больших полушарий и запускают сигма-веретена в электроэнцефалограмме, характерные для неглубокого медленного сна. В отличие от медленного сна в быстром сне активируются преимущественно холинергические нейроны, расположенные в латеродорзальном и педункулопонтинном сегменте. Активность этих нервных клеток при участии рецептора MT1 инициирует очаги возбуждения в коре мозга и способствует развитию атонии за счет тормозного влияния ГАМК и глицина на двигательные нейроны. Импульсация клеток латеродорзального и педункулопонтинного сегмента посредством ацетилхолина приводит к деполяризации нейронов неспецифического таламуса, что по восходящим коллатералям способствует активации участков коры, связанных с быстрым сном и сновидениями [21, 24]. Во время быстрого сна наиболее активны сублатеральное ядро, базальный передний мозг и латеральный сегмент, богатый ацетилхолиновыми рецепторами, а также нейроны вентромедиального продолговатого мозга. Причем передний базальный мозг активен во время не только



быстрого сна, но и бодрствования, однако он полностью заторможен в период медленного сна. К сожалению, до сих пор окончательно не ясно, каким образом в течение ночи чередуются периоды медленного и быстрого сна.

### Агонисты мелатониновых рецепторов

Агомелатин, агонист рецепторов MT1 и MT2, так же, как и мелатонин, тормозит функционирование нейронов супрахиазматического ядра [25]. Поскольку агомелатин имеет низкое сродство к рецепторам серотонина, полагают, что его эффекты обусловлены антагонизмом к 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам. Постоянное введение агомелатина животным способствовало дозозависимому повышению уровня дофамина и норадреналина в лобной коре, но без оказания какого-либо влияния на уровень серотонина [21]. Как и многие другие антидепрессанты, агомелатин увеличивает экспрессию матричной РНК и усиливает нейрогенез, особенно в области гиппокампа [26]. Как было установлено, агомелатин, введенный в начале темной фазы суток, не вызывал никаких изменений в электроэнцефалограмме крыс. Однако если агомелатин вводили незадолго до темноты (10 и 40 мг/кг), то в течение последующих трех часов представленность медленного и быстрого сна возрастала, а продолжительность бодрствования сокращалась [27].

Пожилые люди более восприимчивы к агомелатину, и женщины в большей степени, чем мужчины. Показатели площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальной концентрации вещества в крови ( $C_{max}$ ) у пациентов старше 75 лет были в 4 и 13 раз выше, чем у пациентов моложе 75 лет [21]. Агомелатин метаболизируется в основном посредством печеночного цитохрома CYP1A2, и его полиморфизм серьезно влияет на фармакокинетику препарата.

Результаты исследования агомелатина в отношении инсомнии не полны. А вот применение агомелатина при депрессии изучалось. Выяснилось, что агомелатин по сравнению с сертралином существенно сокращает время, необходимое для засыпания, повышает эффективность сна, а также значительно ослабляет проявления депрессии и тревоги. Кроме того, агомелатин увеличивает продолжительность медленноволнового сна, без снижения представленности быстрого сна и изменения структуры сна. Все это говорит о том, что препарат мелатонинового ряда агомелатин по эффективности превосходит другие антидепрессанты по уменьшению латентности сна и улучшению его качества у пациентов с тяжелыми депрессивными расстройствами. К сожалению, агомелатин не всегда эффективен в лечении инсомнических расстройств [21].

### Препараты мелатонина

Следует отметить, что эффективность препаратов мелатонина в отношении улучшения сна была неоднократно подтверждена результатами метаанализов, выполненных на солидном клиническом материале. В одной из таких работ, обобщившей 19 исследований ( $n = 1863$ ), показаны существенное сокращение времени засыпания, увеличение продолжительности и улучшение качества ночного сна у пациентов с первичной инсомнией разных возрастов [28]. При этом наращивание дозы мелатонина однозначно повышало эффект его влияния на латентность, продолжительность и качество сна. Эти данные свидетельствуют о том, что привыкания к препаратам мелатонина не возникло, хотя ранее оно было обнаружено у бензодиазепинов и других гипнотиков. И самое главное, несмотря на то что эффект препаратов мелатонина несколько ниже такового традиционно используемых в лечении инсомнии лекарственных средств, в отличие

от них продолжительное применение препаратов мелатонина не отягощено нежелательными явлениями [29–31].

*Соннован*. Один из препаратов мелатонина, доступных в России (производство ЗАО «Канонфарма Продакшн»). Обладает адаптогенным эффектом, рекомендован при нарушениях засыпания, проблемах с поддержанием сна и его цикличностью. Как и другие препараты мелатонина, Соннован повышает активность ГАМК в среднем мозге и гипоталамусе, оказывая тормозное влияние на функционирование нейронов коры больших полушарий и клеток других составляющих центральной нервной системы. Влияя на ГАМК- и серотонинергические механизмы, Соннован способствует нормализации сна. Помимо этого у Соннована есть еще одно ценное качество: он помогает организму адаптироваться к быстрой смене часовых поясов и снижает вероятность стрессовых реакций.

*Рамелтеон (препарат не зарегистрирован в России)*. Сильнодействующий и высокоселективный агонист рецепторов MT1 и MT2 со сродством к ним в 3–16 раз выше, чем у мелатонина [32]. При этом его сродство к MT2 в восемь раз ниже, чем к MT1 [33]. По-видимому, высокий гипнотический эффект рамелтеона обусловлен мощным агонизмом к рецепторам мелатонина. К тому же он не проявляет сродства к бензодиазепиновым рецепторам, рецепторам допамина, опиатным рецепторам, ионным каналам и не воздействует на активность различных ферментов. В экспериментах на крысах и обезьянах показано, что рамелтеон уменьшал латентность сна, не изменяя его общую продолжительность, хотя у кошек рамелтеон приводил к увеличению продолжительности сна. Согласно результатам метаанализа, рамелтеон эффективно снижал субъективное время ожидания сна при первичной инсомнии, однако на общее время сна он пра-

Неврология



ктически не влиял [34]. Рамелтеон одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для лечения инсомнии, характеризующейся проблемами с началом сна.

*Тасимелтеон (препарат не зарегистрирован в России).* Избирательный агонист к рецепторам MT1 и MT2, первый гипнотик, рекомендованный для слепых пациентов. Предназначен для лечения синдрома не 24-часового цикла «сон – бодрствование» у этой категории больных [35]. Тасимелтеон обладает сравнимым с мелатонином действием по отношению к рецептору MT1, при этом его сродство к MT2 в 2,1–4,4 раза выше, чем к MT1 [33]. Тасимелтеон уменьшает латентность сна и увеличивает его эффективность у незрячих пациентов по сравнению с плацебо, смещая пик мелатонина в плазме крови на более ранний час. Известны результаты всего одного клинического исследования, согласно которому прием тасимелтеона в дозах 20 и 50 мг/кг вызывал снижение латентности сна у слепых пациентов, страдающих первичной инсомнией. Иначе говоря, пока нет достаточно данных, свидетельствующих об уменьшении латентности сна у незрячих пациентов с первичной инсомнией на фоне приема тасимелтеона.

*Пиромелатин (препарат не зарегистрирован в России).* Новое интересное средство, которое сочетает агонистическую активность в отношении рецепторов мелатонина 1 и 2 с агонизмом в отношении рецепторов серотонина 1A/1D [36]. Поэтому пиромелатин ведет себя и как гипнотик, и как антиноцицептивный препарат. Это было доказано в экспериментах на мышах с частичной перевязкой седалищного нерва под электроэнцефалографическим контролем. Пиромелатин удлинял продолжительность сна и сокращал период бодрствования. При этом введение антагонистов к рецепторам ме-

латонина, антагониста рецептора 5-HT1A, а также антагониста опиатного рецептора полностью блокировало эффект пиромелатина. В клинической практике было показано, что лечение пиромелатином по 20 или 50 мг/кг ежедневно в течение четырех недель привело к значительному улучшению качества бодрствования после пробуждения, повышению эффективности сна и увеличению общего времени сна. В настоящее время накапливаются данные о безопасности и эффективности пиромелатина у пациентов с легкой формой болезни Альцгеймера. Кроме того, изучается потенциальная эффективность применения пиромелатина при множестве патологий, включая не только нарушения цикла «сон – бодрствование», но и синдром раздраженного кишечника, болезнь Альцгеймера в сочетании с другими недугами.

### Препараты с избирательным влиянием на рецептор MT2

Как уже упоминалось ранее, в экспериментах на животных с выключением генов, контролирующих деятельность рецепторов MT1, рецепторов MT2, а затем обоих типов рецепторов, было показано, что эти рецепторы имеют противоположные, а в ряде случаев взаимодополняющие функции. В частности, деятельность рецептора MT2 была связана с развитием медленноволнового сна, в то время как функционирование рецептора MT1 укорачивало медленный и удлиняло быстрый сон [37]. В соответствии с этим были предприняты усилия по разработке новых селективных агонистов рецепторов MT2 в качестве гипнотиков. Например, соединение UCM765 обладает большей аффинностью к рецептору MT2, чем мелатонин, и имеет примерно в 100 раз более высокое сродство к рецептору MT2, чем к рецептору MT1, а соединение UCM924 также демонстрирует сродство к MT2, в 300 раз более высокое, чем к MT1. Оба соединения (и UCM765, и UCM924) увеличи-

вают представленность медленноволнового сна, не влияя на быстрый сон и не сказываясь на общей структуре сна [37], а соединение UCM971, не меняя соотношения медленного, быстрого сна и бодрствования в течение суток, влияет на количество эпизодов сна [37]. Все это делает рецепторы MT2 мишенью для гипнотиков нового поколения [38].

### Другие области применения препаратов мелатонина

Мелатонин значительно лучше, чем классические антиоксиданты, противостоит свободнорадикальному повреждению биологических макромолекул, поскольку гидроксильный радикал атакует С2 атом индольного кольца молекулы мелатонина, а при взаимодействии с кислотой, которую продуцируют нейтрофилы в очаге воспаления, мелатонин подавляет образование кислорода [39]. В отличие от классических антиоксидантов мелатонин не только ингибирует свободные радикалы, но еще и регулирует экспрессию генов антиоксидантных ферментов, усиливая продукцию глутатиона и снижая утечку электронов из дыхательной цепи. Таким образом, мелатонин способствует синтезу аденозинтрифосфата, а торможение экспрессии генов NOS1 и NOS2 ослабляет влияние не только окислительного, но и нитрооксидного стресса. Тем самым мелатонин сохраняет выработку энергии в клетках и защищает ДНК от повреждения. В связи с этим мелатонин оказался весьма полезен при трансплантации. В экспериментах на животных с использованием раствора Томаса с мелатонином (0,1 ммоль/л) наблюдалось улучшение сердечной деятельности за счет более высокого содержания аденозинтрифосфата в тканях миокарда после 12-часовой гипотермии трансплантата, а также меньших проявлений (дистрофии и отека тканей, гранул в митохондриях) у крыс, которым вводился мелатонин, по сравнению с животны-

Неврология



ми, которые его не получали [40]. Как оказалось, мелатонин (1 мг/кг) у крыс снижает побочные эффекты дексаметазона (0,01–0,04 мг/кг) вне зависимости от возраста животных и продолжительности введения кортикостероидов. Мелатонин ослабляет постишемическое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера после экспериментального инсульта у мышей, уменьшая отек мозга. На модели животных с индуцированным канцерогенезом мелатонин угнетал возникновение и развитие опухолей в различных органах, что указывает на обширный спектр антионкологических эффектов мелатонина [41]. А в наблюдениях за больными после ишемического инсульта мелатонин положительно влиял на качество сна и общее состояние пациентов [42].

Результаты применения препаратов мелатонина при депрессии неоднозначны. Если одни исследователи говорят об эффективности мелатонина (от 0,25–0,3 до 50–100 мг/сут), то другие авторы настаивают на обратном [43]. Доказана связь шизофрении с повышенным уровнем мелатонина. Есть данные о том, что при шизофрении нарушена функция регуляции сна мелатонином [44]. В экспериментах на крысах, где индуцировались проявления шизофрении, отмечался терапевтический эффект мелатонина, что подтверждает рассмотренную гипотезу и вселяет надежду на перспективы моделирования на животных депрессии и болезни Альцгеймера [45].

Согласно данным экспериментов на мышах, мелатонин и неселективный агонист МТ2-рецепторов агомелатин обладают анксиолитической активностью [33]. Так, было выполнено сравнение эффектов мелатонина (20 мг/кг), диазепама (1 мг/кг) и селективного частичного агониста к МТ2-рецептору UCM765 (5–10–20 мг/кг). Поведение, связанное с тревогой, оценивали в тесте открытого поля, припод-

нятом крестообразном лабиринте и норковой камере. Оказалось, что мелатонин (20 мг/кг) запускнул наиболее развернутый и продолжительный анксиолитический ответ по сравнению с другими препаратами. Если диазепам угнетал преимущественно двигательную активность грызунов, то мелатонин и агонист к МТ2-рецептору UCM765 продляли пребывание животных в открытом поле и центральной части крестообразного лабиринта. Хотя надо отметить, что влияния, оказываемые через рецептор МТ3, не сказывались на колебаниях суточной температуры тела ночных грызунов и не отражались на поведенческих маркерах тревожности [46]. А вот влияния через МТ2-рецептор увеличивали диапазон суточных колебаний температуры тела животных, особенно в темную фазу суток, а также снижали проявления тревожности животных. По мнению ряда авторов, все это привлекает внимание к рецептору МТ2 как потенциальной мишени для разработки не только новых гипнотиков, но и новых анксиолитических препаратов.

### Заключение

За последние десятилетия сомнология шагнула далеко вперед. Благодаря появлению новых методов исследования была сделана серия открытий, касающихся понимания природы сна. Наконец стала ясна физиология нарколепсии, определены основные механизмы поддержания бодрствования, а также переходов к медленному и быстрому сну. Сформировались новые представления о функционировании нейронов и окружающих их глияльных клеток для избавления мозга от амилоидных белков во время сна. Постепенно раскрываются молекулярные тайны сна. Сегодня известны не только структуры мозга, ответственные за формирование сна, но и рецепторы и нейротрансмиттеры, участвующие во взаимодействии этих участков мозга. Благодаря

применению методов оптогенетики уточняются молекулярные механизмы изменений в организме при смене дня ночью. Эксперименты на мышах с нокаутом генов, контролирующих функционирование специфических рецепторов, позволяют понять, какая роль им отводится в регуляции сна и какие молекулярные процессы участвуют в гомеостатических механизмах чередования бодрствования и сна. Параллельно в клинических исследованиях расширяются знания об архитектуре сна человека. Становится понятным, как меняется структура сна при различных заболеваниях, включая инсомнию, гиперсомнию, депрессивные расстройства, нейродегенеративные заболевания, посттравматические стрессы, а также какие лиганды селективных рецепторов способны улучшить качество сна [38].

К сожалению, несмотря на все достижения, при инсомнии до сих пор продолжают широко применяться бензодиазепины и устаревшие препараты, хотя их использование у возрастных пациентов связано с повышенным риском падения, получения травм и угрозы переломов. Причина кроется в том, что многие из бензодиазепинов и Z-препаратов в виде дженериков стоят дешевле инновационных снотворных препаратов [38]. Это затрудняет инвестиции исследовательских центров и фармакологических компаний в современную медицину сна. А клиницисты вынуждены прибегать к назначению не самых актуальных лекарств.

Самая острая ситуация сложилась на рынке препаратов для лечения инсомнии. Наиболее востребованы соединения с высокой эффективностью и долгосрочной безопасностью, которые не приводят к двигательным и когнитивным нарушениям на следующий день после приема. Кроме того, высока потребность в лекарствах, избирательно улучшающих сон при определенных заболеваниях. Именно такие пре-

Неврология



параты необходимы для персонализированной медицины [38, 45]. Особый интерес для клинического применения представляют препараты мелатонинового ряда. Уникальность молекулы мелатонина обуславливает большие возможности по использованию препаратов мелатонина для лечения не только сомнологических патологий, но и других заболеваний. И этим возможности препаратов мелатонина далеко не исчерпаны. Конечно, для обнаружения новых

свойств мелатонина необходима тщательная дифференциальная диагностика и внимательный контроль протекания заболеваний, коморбидных с нарушениями сна. С каждым годом становится все очевиднее тот факт, что расстройства сна зачастую являются неотъемлемой частью, а не сопутствующим заболеванием таких патологий, как депрессия и болезнь Альцгеймера [45]. В условиях растущего старения населения, прогрессирующей урбанизации, всеобщего распро-

странения гаджетов, которые отнимают часть ночного времени, исследования и разработка новых снотворных препаратов, в том числе мелатонинового ряда, приобретают приоритетное значение. \*

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Канонфарма Продакшн» в ходе реализации государственного задания № АААА-А19-119011190176-7 (0256-2019-0037).

### Литература

- Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria for proof // Symp. Soc. Exp. Biol. 1975. Vol. 29. P. 21–38.
- Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable // J. Pineal Res. 2015. Vol. 59. № 4. P. 403–419.
- Archibald J.M. Endosymbiosis and eukaryotic cell evolution // Curr. Biol. 2015. Vol. 25. № 19. P. R911–921.
- Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas // Cell. Mol. Life Sci. 2017. Vol. 74. № 21. P. 3863–3881.
- Venegas C., García J.A., Escames G. et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations // J. Pineal Res. 2012. Vol. 52. № 2. P. 217–227.
- Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites // Cell. Mol. Life Sci. 2008. Vol. 65. № 13. P. 2001–2018.
- Roth J.J., Gern W.A., Roth E.C. et al. Nonpineal melatonin in the alligator (*Alligator mississippiensis*) // Science. 1980. Vol. 210. № 4469. P. 548–550.
- Zhao D., Yu Y., Shen Y. et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants // Front. Endocrinol. 2019. Vol. 10. ID 249.
- Oksche A. The development of the concept of photoneuroendocrine systems: historical perspective // Suprachiasmatic Nucleus / ed. by D. Klein, R. Moor, S. Reppert. NY: Oxford University Press, 1991. P. 5–11.
- Hardeland R. Melatonin in plants – diversity of levels and multiplicity of functions // Front. Plant. Sci. 2016. Vol. 7. ID 198.
- Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: examining melatonin's roles in prophylaxis and management // World J. Diabetes. 2018. Vol. 9. № 7. P. 99–114.
- Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 10. P. 2336–2348.
- Jan J.E., Reiter R.J., Wong P.K. et al. Melatonin has membrane receptor independent hypnotic action on neurons: an hypothesis // J. Pineal Res. 2011. Vol. 50. № 3. P. 233–240.
- Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика, 2004. С. 182–197.
- Majidinia M., Reiter R.J., Shakouri S.K., Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing // Ageing Res. Rev. 2018. Vol. 47. P. 198–213.
- Nabavi S., Nabavi S., Sureda A. et al. Anti-inflammatory effects of melatonin: a mechanistic review // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019. Vol. 59. Suppl. 1. P. 4–16.
- Suofu Y., Li W., Jean-Alphonse F.G. et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. № 38. P. E7997–E8006.
- Boutin J.A. Quinone reductase-2 as a promising target of melatonin therapeutic actions // Expert Opin. Ther. Targets. 2016. Vol. 20. № 3. P. 303–317.
- Lacoste B., Angeloni D., Dominguez-Lopez S. et al. Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and MT2 receptors in the adult rat brain // J. Pineal Res. 2015. Vol. 58. № 4. P. 397–417.
- Comai S., Ochoa-Sanchez R., Dominguez-Lopez S. et al. Melancholic-like behaviors and circadian neurobiological abnormalities in melatonin MT1 receptor knockout mice // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015. Vol. 18. № 3. ID pyu075.
- Gobbi G., Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep // Front. Endocrinol. 2019. Vol. 10. ID 87.
- Zhdanova I. Melatonin as a hypnotic: pro // Sleep Med. Rev. 2005. Vol. 9. № 1. P. 51–65.
- Portaluppi F., Cortelli P., Avoni P. et al. Progressive disruption of the circadian rhythm of melatonin in fatal familial insomnia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. № 5. P. 1075–1078.
- Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness // Trends Neurosci. 2001. Vol. 24. № 12. P. 726–731.
- McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Haddad P.M., Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25. № 2. P. 95–102.
- Fuchs E., Schmelting B., Mocaër E. Effects of the novel antidepressant agomelatine (S20098) and fluoxetine in chroni-

Неврология

# СОННОВАН®



регулятор сна и бодрствования

Легко уснуть.

Легко проснуться!



Реклама

[www.sonnovan.ru](http://www.sonnovan.ru)

**КАНОНФАРМА**  
ПРОДАКШН  
[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

РУ: ЛП-003425. Товарный знак №242687

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



- cally stressed tree shrews, an animal model of depression // Eur. Neuropsychopharmacol. 2006. Vol. 16. Suppl. 4. P. S338–S339.
27. Descamps A., Rousset C., Millan M.J. et al. Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin<sub>2C</sub> receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture // Psychopharmacology. 2009. Vol. 205. № 1. P. 93–106.
  28. Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.
  29. Srinivasan V., Brzezinski A., Pandi-Perumal S.R. et al. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 35. № 4. P. 913–923.
  30. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis // J. Gen. Intern. Med. 2005. Vol. 20. № 12. P. 1151–1158.
  31. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 10. С. 1188–1199.
  32. Kato K., Hirai K., Nishiyama K. et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist // Neuropharmacology. 2005. Vol. 48. № 2. P. 301–310.
  33. Lavedan C., Forsberg M., Gentile A.J. Tasimelteon: a selective and unique receptor binding profile // Neuropharmacology. 2015. Vol. 91. P. 142–147.
  34. Kuriyama A., Honda M., Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis // Sleep Med. 2014. Vol. 15. № 4. P. 385–392.
  35. Neubauer D. Tasimelteon for the treatment of non-24-hour sleep-wake disorder // Drugs Today. 2015. Vol. 51. № 1. P. 29–35.
  36. Laudon M., Nir T., Zisapel N. Development of piromelatine, a novel multimodal sleep medicine // Eur. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 24. Suppl. 2. P. S145.
  37. Ochoa-Sanchez R., Comai S., Spadoni G. et al. Melatonin, selective and non-selective MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptors agonists: differential effects on the 24-h vigilance states // Neurosci. Lett. 2014. Vol. 561. P. 156–161.
  38. Быков Ю.В., Ханнанова А.Н., Беккер Р.А. Мелатонин и бензодиазепины в лечении инсомнии: за и против (обзор литературы) // В мире научных открытий. 2016. № 7. С. 60–82.
  39. Zhang Y., Liu Q., Wang F. et al. Melatonin antagonizes hypoxia-mediated glioblastoma cell migration and invasion via inhibition of HIF-1 $\alpha$  // J. Pineal Res. 2013. Vol. 55. № 2. P. 121–130.
  40. Shiroma M.E., Botelho N.M., Damous L.L. et al. Melatonin influence in ovary transplantation: systematic review // J. Ovarian Res. 2016. Vol. 9. № 1. ID 33.
  41. Bhattacharya S., Patel K.K., Dehari D. et al. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects // Mol. Cell. Biochem. 2019. Vol. 462. № 1-2. P. 133–155.
  42. Вербицкий Е.В., Гауфман Б.М., Цукурова Л.А., Сысоева Ю.Ю. Влияние мелаксена на развитие ночного сна и на показатели метаболизма у пациентов с ишемическим инсультом в острой стадии заболевания // Здоровье и образование в 21 веке. 2017. Т. 19. № 4. С. 123–126.
  43. Cardinali D.P., Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V. et al. Therapeutic potential of melatonin agonists // Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 3. № 2. P. 269–279.
  44. Anderson G., Maes M. Melatonin in the etiology, pathophysiology, and management of schizophrenia // Melatonin and melatonergic drugs in clinical practice / ed. by V. Srinivasan, A. Brzezinski, S. Oter, S.D. Shillcutt. Springer, 2013. P. 307–320.
  45. Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Maksimova K.Y. et al. Melatonin attenuates memory impairment, amyloid- $\beta$  accumulation, and neurodegeneration in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. 2015. Vol. 47. № 1. P. 103–116.
  46. Ochoa-Sanchez R., Rainer Q., Comai S. et al. Anxiolytic effects of the melatonin MT<sub>2</sub> receptor partial agonist UCM765: comparison with melatonin and diazepam // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 39. № 2. P. 318–325.

### Psychotropic Properties of Melatonin in Experiment and Clinic

E.V. Verbitsky, DBSci, PhD

Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Contact person: Evgeny V. Verbitsky, e\_verbitsky@mail.ru

*The nature of melatonin is examined and its place in the evolution of plant and animal cells on Earth is discussed. In brain formations responsible for sleep-wakefulness, the main focus is on melatonin receptors. The contribution of melatonin receptors and other receptors of the central nervous system to the development of wakefulness, NREM-sleep, REM-sleep is analyzed. The effects of melatonin preparations shown in experimental studies and found in clinical practice are compared. The prospects of hypnotics based on drugs of the melatonin compounds are discussed.*

**Key words:** sleep, melatonin, MT<sub>1</sub>- and MT<sub>2</sub>-receptors, receptor agonists and antagonists, mice knocked out by genes that control melatonin receptors