

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГОРМОН ЭПИФИЗА МЕЛАТОНИН — НОВОЕ НООТРОПНОЕ СРЕДСТВО?

Э. Б. Арушанян¹

Распространенность когнитивных расстройств делает все более актуальной проблему поиска новых лекарственных средств для борьбы с ними. В достаточно богатом наборе современных веществ, обладающих ноотропным действием, видное место занимают гормоны и гормональные препараты (производные АКТГ, вазопрессин, тиреолиберин, эстрогены и др.) [18]. По нашему мнению, пришло время включить в их число и гормон мозговой железы эпифиза мелатонин.

Он вырабатывается в эпифизе с четким суточным периодизмом (максимум в темноте и минимум на свету) и обнаруживает отчетливые хронотропные свойства, способствуя организации сезонных и циркадианных биоритмов [1, 52]. Это позволило рекомендовать мелатонин в качестве фармакологического препарата для улучшения ночного сна и устранения признаков десинхроноза различного происхождения [25].

Между тем, благодаря большому числу исследований, выполненных в конце XX века, стало очевидным наличие у мелатонина и других свойств. Как оказалось, с его помощью эпифиз участвует в защите мозга от различных неблагоприятных воздействий, прежде всего, стрессорного характера [2, 4]. Ослабление такой защиты происходит с возрастом, коль скоро по мере старения резко падает секреторная активность железы [52]. Уже поверхностное сопоставление того и другого обстоятельств позволяет предполагать, что дефицит мелатонина несет определенную ответственность за возрастные нарушения познавательной деятельности. Это подтверждает приводимый ниже анализ литературных и наших собственных данных, позволяя гораздо шире ставить вопрос и рассматривать гормон в качестве естественного ноотропного агента.

Мнестические свойства

Есть основания полагать, что мелатонин участвует в организации процессов памяти, расстройства которой являются непременным спутником любой когнитивной патологии. Хотя введение гормона заметным образом не отражается на памяти здоровых людей и животных, однако, согласно предварительным наблюдениям, сделанным в нашей лаборатории, его дефицит в результате удаления эпифиза отчетливо ухудшает пространственное ориентирование крыс в водном лабиринте Морриса. При ослаблении памяти в разных модельных ситуациях мелатонин обнаруживает явные

антиамнезические свойства, во многом коррелирующие с изменением деятельности гиппокампа, дисфункция которого, по современным представлениям, лежит в основе многих мнестических нарушений [13, 15, 56].

Так, острая глобальная либо умеренная хроническая ишемия мозга, вызывающие ухудшение обучения и рабочей памяти животных и сопровождающиеся гибелью большого числа гиппокампальных пирамидных нейронов в поле СА1, провоцировали не столь отчетливые поведенческие и морфологические нарушения на фоне предварительного введения мелатонина. Напротив, эпифизэктомия усиливала ишемический эффект, почти вдвое увеличивая число погибших клеток [33, 63]. Если у крыс вызывали ишемический отек мозга в качестве модели инсульта, то в случае предварительного введения мелатонина окклюзия средней мозговой артерии, по данным ядерно-магнитного резонанса, гораздо слабее меняла функциональное состояние различных мозговых образований [41].

Защитные, в том числе антиамнезические свойства мелатонин демонстрирует на разных моделях нейротоксикции. Мыши, получавшие D-галактозу, обнаруживали амнезию в виду ухудшения активного избегания и пространственной памяти в водном лабиринте. Аналогичные дефекты вызывали стрептозотонин и хлорид алюминия при внутрижелудочковых либо интрацеребральных инъекциях у крыс. Хроническое введение мелатонина в обеих ситуациях ослабляло мнестические нарушения и сопутствующие им биохимические сдвиги в мозговой ткани [57, 60, 64].

Важное место в патогенезе болезни Альцгеймера исследователи отводят нейродегенерации, вызываемой β -амилоидным белком. При моделировании заболевания путем внутригиппокампального введения данного пептида наряду с гибелью клеток гиппокампа у животных обнаруживали грубые мнестические нарушения. Регулярное применение мелатонина тормозило патоморфологические сдвиги одновременно с улучшением обучения [59, 61].

Экспериментальные находки такого рода совпадают с результатами некоторых клинических наблюдений. У пациентов с выраженной формой болезни Альцгеймера длительное (3 – 4 месяца) назначение мелатонина (6 мг ежедневно) приводило к улучшению когнитивных функций и различных параметров сна. В этой связи показательно описание редкого случая, когда эпифизарный гормон в сочетании с обычной фармакотерапией очень долго (36 месяцев!) назначали одному

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

из двух гомозиготных близнецов, страдавших генетически обусловленной болезнью Альцгеймера. В итоге после окончания курса лечения у этого больного констатировали умеренное улучшение памяти и более легкий вариант заболевания, чем у брата [31, 32].

То обстоятельство, что улучшение мнестических процессов мелатонином может быть следствием непосредственного влияния на гиппокампальную активность, подтверждается и другими наблюдениями. О прямой заинтересованности структуры говорят результаты некоторых наших исследований. Ограниченные гиппокампальные разрушения препятствовали влиянию гормона на поведение крыс в конфликтной ситуации, тогда как специфическая θ -активность на ЭЭГ гиппокампа менялась противоположным образом при введении мелатонина и удалении эпифиза, причем в явной зависимости от времени суток. По данным гистохимических и морфометрических определений активности нейронов полей CA1 и CA3 гиппокампа мелатонин, не меняя их нормальное состояние, модулировал деятельность клеток в условиях стрессирования [7, 8, 14].

Согласно другим сведениям, добавление мелатонина в среду с гиппокампальными срезами обуславливало двухфазное изменение амплитуды вызванных электрических ответов, микроинъекции же вещества в поле CA1 гиппокампа крыс заметно отражались на выраженности долговременной потенциации и пространственном обучении животных [34, 36]. Гормональное вмешательство в деятельность структуры осуществляется, по-видимому, через идентифицированные здесь специфические мелатониновые рецепторы [62].

Сходные с мелатонином мнестические свойства показаны и у пептидного препарата эпифиза эпиталамина [20]. Впрочем, не исключено, что реализуются они через усиление выработки последнего [5].

Улучшение восприятия

Наряду с мнестическими расстройствами обычным показателем ухудшения познавательной деятельности при органической церебральной патологии различного происхождения служат нарушения в сенсорной сфере. При этом у людей ослабление зрительного восприятия представляется особенно важным, а его улучшение может иметь прямое отношение к организации ноотропного эффекта мелатонина.

Исключительное значение слабости зрительной системы обусловлено прежде всего тем, что с ее помощью в человеческий мозг, по некоторым оценкам, поступает до 90 % всей воспринимаемой извне информации. К тому же свет является внешним датчиком времени и участвует в становлении суточного ритма. Если нормальное зрительное восприятие необходимо для успешного функционирования мозга, то его нарушение, естественно, приводит к расстройствам познавательной деятельности. Ослабление работы

зрительного аппарата — частый спутник разных форм умственной недостаточности органического генеза. Банальным примером является возрастное ухудшение зрения и слуха, которое зависит от прогрессирующей церебральной нейродегенерации и дистрофических процессов в периферических рецепторах. Понижение зрительной функции зачастую сопровождается также опухолевые и травматические поражения мозга. Как свидетельствуют результаты исследований, выполненных в нашей лаборатории методом компьютерной кампиметрии, у молодых людей, перенесших в анамнезе черепно-мозговую травму, даже через несколько месяцев после события и при отсутствии субъективных жалоб обнаруживается повышение порогов яркостной чувствительности сетчатки, большая частота скотом. Важно, что в такой ситуации традиционный ноотропный препарат пиррацетам значительно улучшал ретикулярную свето- и цветочувствительность [11, 22].

За надежность восприятия отвечают все звенья — периферические и центральные — зрительного анализатора. Первый этап рецепции и переработки зрительной информации целиком определяет сетчатая оболочка глаза. Она имеет многоуровневую конструкцию и складывается из нескольких слоев морфологически и функционально различающихся клеточных элементов, вступающих в сложные отношения между собой. Характер этих отношений зависит от свойств вовлекаемых нейромедиаторных механизмов. Здесь их обнаружено столько же, сколько существует в головном мозге, что делает глаз доступной мишенью для любого психофармакологического вмешательства [9].

Ретикулярные нейрхимические механизмы включают мелатонин, содержание которого довольно высоко. Здесь он не эпифизарного, а местного происхождения. В сетчатке найден весь набор ферментов, участвующих в его синтезе и деградации, специфические мелатониновые рецепторы. Как и в эпифизе, образование мелатонина подчинено четкому суточному ритму с максимумом в темноте. Вступая в сложное взаимодействие с ретикулярными нейромедиаторами, прежде всего с дофамином, он обеспечивает повышение светочувствительности глаза.

Согласно результатам кампиметрического исследования, выполненного в нашей лаборатории, экзогенный мелатонин способен улучшать зрительное восприятие. Хроническое применение гормонального препарата пожилыми людьми, у которых обнаруживалось возрастное понижение реактивности сетчатки, ослабляло эти нарушения и усиливало ответы на предъявляемые световые стимулы. Особенно четко действие мелатонина выражено в периферических, парамакулярных областях сетчатки [10].

В основе описанного эффекта может лежать, разумеется, непосредственное влияние гормона на собственно ретикулярные процессы, учитывая отмеченное выше значение для них внеэпифизарного мелатонина. Однако нельзя исключить и роль центрального факто-

ра. В частности, показана довольно высокая плотность мест специфического связывания мелатонина в антеро-вентральном и антеро-дорсальном ядрах таламуса, которые обладают прямыми связями с сетчатой оболочкой глаза и одновременно участвуют в обучении и регуляции мнестических функций [44].

Устранение хронобиологических нарушений

Если значение вмешательства ноотропных средств в сенсорную систему для их фармакодинамики исследователи все еще недооценивают, то роль хронобиологического фактора с этих позиций, на наш взгляд, попросту игнорируется. Признавая очевидный факт нестационарности, периодических флюктуаций когнитивных процессов в норме, полагаем важным привлечь внимание к патофизиологическому аспекту проблемы, в основу которого могут быть положены два постулата. Во-первых, любые формы органической церебральной патологии неизбежно сопровождаются дезорганизацией естественных биоритмов познавательной деятельности, во-вторых, к ее нарушению может приводить первично возникшая дизритмия. Первое положение вполне аксиоматично, второе — нуждается в расшифровке, учитывая его особую значимость для фармакологии мелатонина.

Первичной дезорганизации биоритмов способствует ряд социальных факторов. К их числу относятся хронический стресс, ночная сменная работа, трансмеридиональные перелеты в широтном направлении, полеты в космосе. Во всех случаях имеет место начальная поломка в работе биологических часов и прежде всего динамического функционального комплекса “супрахиазматические ядра гипоталамуса — эпифиз” [3], с формированием разной устойчивости десинхроноза в виде фазового рассогласования циркадианных биоритмов. Этому сопутствует достаточно стандартный набор поведенческих нарушений. В рамках обсуждаемой проблемы чрезвычайно важно, что в него входят ухудшение ночного сна, памяти, концентрации внимания, зрительного восприятия. Иными словами, налицо все признаки явной когнитивной патологии.

Расстройства сна служат самым типичным и самым распространенным признаком дизритмии в пределах циркадианной системы. Они аккомпанируют грубым нарушениям работы мозга разной этиологии и могут быть обусловлены возрастными, нейродегенеративными изменениями, следствием травматических или нейротоксических повреждений. Хронобиологический дефект в форме бессонницы, возникнув на почве органической церебральной патологии, сопровождающейся нарушениями познавательной деятельности, встраивается в клиническую картину болезни и в последующем сам утяжеляет когнитивную патологию. Создается ситуация замкнутого порочного круга, один из путей ликвидации которого — использование различного рода ритмстабилизирующих воздействий.

Обширная литература и опыт наших собственных исследований указывают на то, что именно эпифизар-

ный мелатонин обладает нужными для этого хронотропными свойствами. У него найдена способность стабилизировать в организме колебательные процессы разного периода. Наблюдается отчетливая синхронизация циркадианных ритмов локомоторной активности животных, секреции гормонов и работы внутренних органов в случае повторного введения мелатонина. Однако после удаления эпифиза происходит, напротив, фазовое рассогласование биоритмов, затруднение их ресинхронизации [6, 12, 27, 30].

Очевидно, что в качестве части синхронизирующих свойств мелатонина надо рассматривать его нормализующее влияние на сон. Данной проблеме посвящено значительное число работ, благодаря чему за гормоном прочно закрепилась репутация хорошего гипнотика. Согласно результатам наблюдений на людях, экзогенный мелатонин одновременно с понижением чувства напряженности и тревоги облегчает засыпание, восстанавливает фазную структуру сна, причем гипногенная активность коррелирует с кривой суточной секреции гормона и температурой тела [43, 48].

Доказано, что особенно высока его эффективность у лиц пожилого возраста, страдающих бессонницей и — весьма любопытно — даже в крайне низких дозах (0,1 – 0,3 мг) [38, 66]. В случае длительного применения мелатонина улучшается сон и у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. Важно отметить, что постепенное формирование у них надежного сна шло параллельно ослаблению когнитивных расстройств [28, 32].

Другим распространенным поводом для использования хронотропных свойств гормона является профилактическое и лечебное назначение мелатонина при борьбе с широтным десинхронозом, в первую очередь у экипажей авиалайнеров и пассажиров. Применяемый уже в малых дозах до и после трансмеридианальных перелетов, он способствует более быстрой ресинхронизации биоритмов, восстановлению умственной и физической работоспособности, ликвидации нарушений памяти и внимания. То же относится к его действию на десинхроноз у работников ряда профессий (медицинские сестры, полицейские и т.п.), занятых сменным трудом [26, 37].

Учитывая приведенные сведения, ритморганизующая и гипногенная активность мелатонина в сочетании с другими свойствами должна служить важным и обязательным компонентом лечебных возможностей гормонального препарата при терапии когнитивных нарушений.

Клеточные механизмы мелатониновой нейропротекции

Известно, что расстройства познавательной деятельности на клеточном уровне характеризуются различными функциональными и органическими нарушениями в работе нейронов головного мозга. Современные ноотропные средства если и не ликвидируют подобные нарушения, то в значительной мере способ-

ны их ослабить. При этом особое место в генезе лекарственной нейропротекции принадлежит ограничению оксидантного стресса и его последствий в виде нейротоксических эффектов глутамата, окиси азота, отдельных пептидов [16 – 18]. Как свидетельствуют исследования последних лет, аналогичными возможностями располагает и эпифизарный мелатонин.

Оксидантный стресс, который связан с резким усилением свободнорадикальных процессов из-за повышенного образования активных интермедиатов кислорода, в норме направляемых на уничтожение чужеродных факторов (микроорганизмов, собственных дефектных клеток), при патологии становится неуправляемым. Повышенная продукция свободных радикалов влечет за собой повреждение молекул липидов в виде реакции их перекисного окисления (ПОЛ), белков, нуклеиновых кислот. Особенно высока вероятность подобных нарушений в работе центральных нейронов, поскольку головной мозг утилизирует почти 95 % всего потребляемого кислорода и содержит огромное количество липидов, ненасыщенные связи которых являются субстратом для ПОЛ [19].

В естественных условиях образование свободных радикалов лимитируется скоростью их дезактивации антиоксидантами. К ферментным антиоксидантам принадлежат супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза. Резкое усиление окислительных процессов при недостаточности сдерживающей роли антиоксидантной защиты и обуславливает легкое развитие оксидантного стресса, принимаемого сегодня за универсальный механизм повреждения мозга при разных формах органической патологии. Между тем именно мозговые структуры отличается сравнительная, по отношению к другим тканям, слабость антиоксидантной системы, делая их еще более уязвимыми для оксидантного стресса [35]. Его агрессия оборачивается комплексом негативных последствий в виде запуска глутамат-кальциевого каскада, усиления нейротоксических свойств окиси азота и отдельных внутриклеточных пептидов, активации апоптоза.

Мелатонин способен первично ограничивать выраженность как самих свободнорадикальных процессов, так и провоцируемых ими разрушительных для клеток сдвигов. Прежде всего, гормон оказался эффективным инактиватором свободных радикалов, успешно реагирующим (в роли “ловушки”) с высокотоксичными гидроксильными и тем самым защищающим нейроны от окислительного повреждения. За счет уникальных физико-химических свойств мелатонина и его метаболитов их действие по надежности и стабильности не уступает другим известным антиоксидантам. Гормональному торможению ПОЛ, описанному *in vivo* и *in vitro* у животных различных видов, содействует и активирующее влияние мелатонина на ферменты, которые участвуют в образовании другого естественного антиоксиданта — глутатиона [40, 53 – 55].

Ингибирование ПОЛ мелатонином оказывается непосредственным образом связано с улучшением когнитивных функций. При этом природа фактора, запускающего образование свободных радикалов, не играет принципиальной роли. Так, моделирование болезни Альцгеймера путем длительной заправки этанолом старых, но не молодых мышей приводило к понижению уровня глутатиона и активации ПОЛ в переднем мозге животных одновременно с ухудшением памяти. И такого рода биохимические и поведенческие нарушения реверсировал мелатонин [51]. Хроническое введение гормона устраняло мнестические расстройства у крыс и одновременно предупреждало снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в гиппокампе и коре большого мозга, вызываемые интрацеребральной аппликацией хлорида алюминия или отравлением соединениями меди [50, 64]. Если введение в мозговые желудочки стрептозотоцина, вызывавшего оксидантный стресс и генерацию свободных радикалов, провоцировало у крыс нарушение обучения и памяти, то применение мелатонина в такой ситуации ликвидировало мнестические нарушения с ростом уровня малонового альдегида в мозговой ткани. Восстанавливал он и активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в случае угнетения ферментов галактозой [57, 60].

Среди наиболее значимых последствий оксидантного стресса надо указать на гиперактивность глутаминовой кислоты. Эта возбуждающая аминокислота накапливается в синапсах, межклеточном пространстве, элементах астроглии зачастую как следствие церебральной ишемии [49]. Избыток глутамата включает глутамат-кальциевый каскад, вызывающий тяжелые поражения нейронов. Из-за перевозбуждения специфических N-метил-D-аспартатных рецепторов происходит срочное раскрытие кальциевых каналов в клеточной мембране и резкое увеличение концентрации ионов кальция в нейронах. Массивный вброс в клетку кальция запускает дальнейшие каскадные реакции с разобщением сопряженного окислительного фосфорилирования и падением энергоресурсов, активацией ферментов, повреждающих мембранные структуры, накоплением продуктов ПОЛ [23].

Мелатонин вносит вклад в ограничение глутаматной нейротоксичности. Это проявляется в менее выраженном накоплении аминокислоты в культуре кортикальных нейронов и ослаблении вызываемой ею внутриклеточной аккумуляции ионов кальция. Данное обстоятельство может иметь прямое отношение к гормональной защите гиппокампальных клеток от транзиторной ишемии мозга [47, 65]. Кроме того, мелатонин выступает в роли антагониста не только глутамата, но и некоторых других возбуждающих аминокислот типа квинолиновой и каиновой. Их нейротоксическое действие в виде судорог усиливается на фоне эпифизэктомии [42, 46].

Еще одним фактором мелатониновой нейропротекции следует признать способность гормона противодействовать агрессии окиси азота (NO). Это естественное свободнорадикальное соединение, синтезируемое при участии фермента NO-синтазы, участвует в регуляции нормальной и патологически измененной деятельности нейронов. Чрезмерное образование NO, наблюдаемое в неокортексе, гиппокампе и некоторых других структурах мозга при гипоксии, усиливает глутаматную нейротоксичность. Запускаемое аминокислотой накопление внутриклеточных ионов кальция дополнительно активирует NO-синтазу. В то же время различные агенты, обладающие свойствами ее ингибиторов, способны предупреждать токсический эффект возбуждающих аминокислот [21, 24].

Мелатонин, очевидно, входит в систему естественной защиты мозга от гиперактивности NO. Как показано в опытах на мышах, в коре большого мозга старых животных, по сравнению с молодыми, резко повышен уровень NO-синтазы. Длительное (несколько недель) скормливание им с пищей мелатонина нормализовало метаболизм NO, нивелируя возрастные различия в содержании фермента и одновременно ослабляя сопутствующие поведенческие нарушения [58]. Вместе с тем возрастной инволюции эпифиза сопутствует индукция в нем NO-синтазы, что вызывает гибель пинеалоцитов и падение их секреторной активности [45].

Еще одним проявлением ноотропной активности мелатонина следует признать его тормозящее влияние на процессы нейродегенерации. Последняя сопровождается естественным старением, церебральную ишемию, а также болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз. В любом случае предпосылкой для повреждения клеток служат дефекты митохондриального окислительного фосфорилирования как реакция на окислительный стресс. При этом патогенетическим фактором болезни Альцгеймера считается, например, внутриклеточное образование токсичного пептида — β -амилоидного белка, а при паркинсонизме — метил-4-фенилпиридина. Паркинсонизму присуще также селективное снижение уровня глутатиона и активности глутатионпероксидазы в нейронах черной субстанции.

Усиленное интранейрональное накопление токсинов, будучи инициировано окислительным стрессом, в последующем усугубляет его проявления, что завершается быстрой гибелью клеток. Как показано при использовании искусственного аналога β -амилоида — соединения Абета, вызываемая им нейродегенерация при внутримозговом введении характеризуется резким ослаблением памяти и ухудшением обучения животных [19, 49].

У мелатонина обнаружена способность предупреждать даже относительно тяжелые нейродегенеративные процессы, продемонстрированная не только в эксперименте, но и в клинических условиях (см. выше).

Так, внутригиппокампальное введение соединения Абета крысам вызывало у них резкое нарушение когнитивной деятельности в виде дефектов пространственной ориентации, совпадавших с существенным снижением числа клеточных элементов в самом гиппокампе и неокортексе. Если пептид применяли в сочетании с повторным использованием мелатонина, патоморфологические сдвиги отчетливо тормозились параллельно с улучшением памяти и обучения. Аналогичные результаты получены и на других экспериментальных моделях болезни Альцгеймера — поведенческих нарушениях, возникающих вследствие инъекирования азиридина, который избирательно повреждает центральные холинергические нейроны, или хронического отравления этанолом [29, 51, 59, 61].

Резюмируя представленные сведения, правомерно сделать следующее заключение. В естественных условиях по мере ограничения с возрастом секреторной активности мозговой железы эпифиза создается прогрессирующий дефицит ее основного гормона мелатонина, который среди прочих факторов обуславливает развитие возрастной когнитивной патологии. Это объясняется тем, что у экзогенного мелатонина обнаружена способность ослаблять мнестические нарушения, улучшать сенсорное восприятие, устранять дизритмические проявления. В основе подобных свойств гормона, очевидно, лежат те же механизмы, которые характерны для действия традиционных ноотропных средств: антиоксидантный эффект, противодействие нейротоксичности глутамата и окиси азота, ограничение дегенеративных процессов в нейронах головного мозга. Тем самым по совокупности указанных признаков мелатонин правомерно рассматривать в качестве естественного ноотропного агента. Поэтому есть все основания, чтобы, наряду с другими гормонами, включить этот препарат в арсенал современных средств для комплексной терапии когнитивной патологии различного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, 122 – 141 (1991).
2. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, 27 (3), 31 – 50 (1996).
3. Э. Б. Арушанян, *Ж. высш. нервн. деят.*, **46**(1), 15 – 22 (1996).
4. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(6), 71 – 77 (1997).
5. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, И. А. Симонов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 73 – 79 (2001).
6. Э. Б. Арушанян, В. А. Батурич, А. В. Попов, *Ж. высш. нервн. деят.*, **43**(1), 69 – 75 (1993).
7. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(2), 13 – 16 (1998).
8. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, Н. А. Локтев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(6), 10 – 12 (2001).
9. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(4), 76 – 82 (1997).
10. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(2), 58 – 60 (1999).

11. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, И. Б. Шикина и др., *Тех. докл. X Всерос. конгресс "Человек и лекарство"*, М., 452 (2003).
12. В. А. Багурин, Э. Б. Арушанян, *Ж. высш. нервн. деят.*, **40(4)**, 681 – 687 (1990).
13. Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, *Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти*, Ленинград, Наука (1986).
14. П. Ботвев Орхий, Т. А. Воронина, Э. Б. Арушанян, *Бюл. экпер. биол.*, (9), 286 – 288 (1992).
15. О. С. Виноградова, *Гиппокамп и память*, Москва, Наука (1975).
16. Т. А. Воронина, *Вестн. РАМН*, (9), 27 – 34 (2000).
17. Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66(2)**, 10 – 14 (2003).
18. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61(4)**, 3 – 9 (1998).
19. И. А. Завалишин, М. Н. Захарова, *Ж. неврол. и психиат.*, **96(2)**, 111 – 114 (1996).
20. Б. И. Кузник, В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон, *Усп. совр. биол.*, **115(30)**, 353 – 367 (1995).
21. И. Ю. Мальшев, Е. А. Монастырская, Б. В. Смирин, *Вестн. РАМН*, (9), 44 – 48 (2000).
22. К. Б. Ованесов, И. Б. Шикина, Э. Б. Арушанян и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66(4)**, 6 – 8 (2003).
23. К. С. Раевский, *Бюл. экпер. биол.*, **123(5)**, 484 – 490 (1997).
24. К. С. Раевский, В. Г. Башкатова, А. Ф. Ванин, *Вестн. РАМН*, (4), 11 – 15 (2000).
25. J. Arendt, *Melatonin and the mammalian Pineal Gland*, London (1994).
26. J. Arendt, S. Deveson, S. Folkard, et al., *J. Interdiscipl. Cycle Res.*, **23(3)**, 156 – 158 (1992).
27. S. M. Armstrong, *Pineal res. Rev.*, **7**, 157 – 202 (1989).
28. K. Asayama, H. Yamadera, T. Ito, et al., *J. Nippon Med. Sch.*, **70(4)**, 334 – 341 (2003).
29. S. Bachurin, G. Oxenkrug, N. Lermontova, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **890**, 155 – 166 (1999).
30. L. I. Brusco, M. Garcia-Bonacho, A. I. Esquifino, et al., *J. Auton. Nerv. Syst.*, **74(1)**, 49 – 61 (1998).
31. L. I. Brusco, M. Marquez, and D. P. Cardinali, *J. Pineal Res.*, **25(4)**, 260 – 263 (1998).
32. D. P. Cardinali, L. I. Brusco, C. Liberczhuk, *Neuroendocrinol. Lett.*, **23**, Suppl. 1, 20 – 23 (2002).
33. M. DeButte, t. Fortin, and B. A. Papas, *Neurobiol. Aging*, **23(2)**, 309 – 317 (2002).
34. Y. El-Sherif, M. V. Hogan, and J. Tesoriero, *Brain Res.*, **945(2)**, 191 – 201 (2002).
35. P. H. Evans, *Med. Bull.*, **49(5)**, 577 – 587 (1993).
36. Y. Feng, L. X. Zhang, and D. M. Chao, *Sheng Li. Xut. Bao.*, **54(1)**, 65 – 70 (2002).
37. S. Folkard, J. Arendt, and M. Clark, *Chronobiol., Int.*, **10(5)**, 315 – 320 (1993).
38. D. Garfinkel, M. Laudon, and D. Naf, *The Lancet*, **346**, 541 – 544 (1995).
39. B. K. Jin, D. Y. Shin, M. J. Yeong, et al., *Neurosci. Lett.*, **245**, 61 – 64 (1998).
40. M. Karbownik and R. J. Reiter, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **225(1)**, 9 – 22 (2000).
41. T. Kondoh, Y. Uneyama, and H. Neshino, *Life Sci.*, **72(4–5)**, 583 – 590 (2002).
42. I. P. Lapin, S. M. Mirzaev, and I. V. Ryzov, *J. Pineal Res.*, **24**, 215 – 218 (1998).
43. H. R. Lieberman, *J. Neural transm., Suppl.* **21**, 233 – 241 (1986).
44. O. F. Lindroos, L. M. Leinonen, and M. Laakso, *Neurosci. Lett.*, **143(1–2)**, 219 – 222 (1992).
45. S. M. VeCann, *Exp. Gerontol.*, **32(4–5)**, 431 – 440 (1997).
46. H. Manev, T. Uz., A. Kharlamov, et al., *Therapeutic Potential of Melatonin*, Basel, Karger, 89 – 98 (1997).
47. R. P. Markus, J. M. Santos, and W. Zago, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **305(2)**, 525 – 530 (2003).
48. J. E. Nagtegaal, M. G. Smits, J. G. Meer, et al., *Biol. Rhythm Res.*, **26(4)**, 426 (1995).
49. C. N. Oliver, H. T. Starke Reed, E. R. Stadtman, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **87**, 5144 – 5147 (1990).
50. P. Parmar, and S. Daya, *Metab. Brain Dis.*, **16(3–4)**, 199 – 205 (2001).
51. V. Raghavendra, and S. K. Kulkarni, *Free Radic. Biol. Med.*, **30(6)**, 595 – 602 (2001).
52. R. J. Reiter, *Exp. Gerontol.*, **30**, 199 – 212 (1995).
53. R. J. Reiter, *Progr. Neurobiol.*, **56(3)**, 359 – 384 (1998).
54. R. J. Reiter, D. Acuno-castroviejo, D. X. Tan, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **939**, 200 – 215 (2001).
55. R. J. Reiter, B. Poeggeler, D. X. Tan, et al., *Neuroendocrinol. Lett.*, **15**, 103 – 116 (1993).
56. S. Rose, *The Making of Memory: From Molecules to Mind*, London-New York (1992).
57. M. Sharma, and Y. K. Gupta, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **70(2–3)**, 325 – 331 (2001).
58. E. H. Sharman, N. D. Vaziri, Z. Ni, et al., *Brain Res.*, **957(2)**, 223 – 230 (2002).
59. Y. X. Shen, W. Wei, J. yang, et al., *Acta Pharmacol. Sin.*, **22(9)**, 797 – 803 (2001).
60. Y. X. Shen, S. Y. Xu, and W. Wei, *J. Pineal Res.*, **32(3)**, 173 – 178 (2002).
61. Y. X. Shen, S. Y. Xu, and W. Wei, et al., *J. Pineal Res.*, **32(2)**, 85 – 89 (2002).
62. B. Stankov, and R. J. Reiter, *Life Sci.*, **46**, 971 – 982 (1990).
63. J. Zhang, J. D. Guo, S. H. Xing, et al., *Yao Xue Xue Bao.*, **37(5)**, 329 – 333 (2002).
64. Z. Zhang and C. X. Yu, *Yao Xue Xue Bao.*, **37(9)**, 682 – 686 (2002).
65. Q. Zhang, and J. Zhang, *Chin. Med. J.*, **113(6)**, 558 – 562 (2000).
66. I. V. Zhdanova, R. J. Wurtman, M. Regan, et al., *J. clin. Endocrinol. Metabol.*, **86(10)**, 4727 – 4730 (2001).

Поступила 22.03.04

EPHYPSEAL HORMONE MELATONIN: A NEW NOOTROPE?

E. B. Arushanyan

Pharmacology Department, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia