

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭПИФИЗАРНОГО ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА

Э. Б. Арушанян<sup>1</sup>

Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин обладает болеутоляющей активностью, показанной в экспериментах и клинических условиях. Вызываемая им анальгезия определяется совокупностью центральных и периферических механизмов. Учитывая низкую токсичность мелатонина и его способность усиливать эффект традиционных анальгетиков, представляется целесообразной более широкая апробация этих возможностей гормонального препарата в клинической практике.

**Ключевые слова:** мелатонин, анальгезия, механизмы

Биологические и фармакологические свойства мелатонина (МТ) — основного гормона мозговой железы эпифиза в последние годы всё чаще привлекают внимание исследователей. Среди прочего это объясняется найденной у МТ способностью широко вмешиваться в функцию различных органов и систем, проявлением чего служат его универсальные терапевтические возможности [см. 2].

Как известно, располагающийся в геометрическом центре головного мозга человека скромный по размерам (у людей размером всего лишь с горошину) эпифиз обладает рядом чрезвычайно важных функций. В частности, он тесно связан со зрительной системой и вовлечён в организацию биологических ритмов. Происходит это за счёт выработки ряда биологически активных соединений, среди которых доминирует МТ, секретлируемый преимущественно в тёмное время суток. Потому на первых порах ему приписывалось исключительно участие в регуляции процессов ночного сна. Однако позднее появились указания на способность эпифиза посредством МТ обеспечивать защиту головного мозга от стресса и разными путями стабилизировать психическую деятельность [см. 1, 4]. Частью такого рода протекторной миссии гормона вполне может служить обнаруженная у него в недавнее время отчётливая обезболивающая активность. Принимая во внимание целесообразность её практического использования, в настоящем обзоре суммированы некоторые литературные свидетельства в пользу данного положения.

#### Экспериментальные и клинические доказательства анальгетических свойств МТ

Обезболивающие свойства МТ показаны на различных экспериментальных моделях острой боли у грызунов (мышь, крысы), в том числе при индуцировании гипералгезии подкожным введением формалина и эндотоксина. Латентный период реакции на аверсивное воздействие обычно учитывается посредством таких рутинных приёмов как тесты отдёргивания хвоста либо горячей пластины. МТ оказывается эффективен и на моделях хронической невралгической боли при лигирова-

нии периферических нервов или в случае провокации воспалительного процесса. Обезболивание возникает не только при внутривенном введении МТ, но (что особенно существенно) и в ответ на его инъекции интратекально, в боковые желудочки мозга и даже непосредственно в переднюю цингулярную извилину новой коры. Диапазон парентерально используемых доз МТ широк (от 25 до 200 мг/кг). При этом некоторые исследователи подчёркивают возможность провокации надёжной анальгезии лишь с помощью высоких доз вещества (свыше 100 мг/кг), во много раз превосходящих физиологические концентрации гормона в плазме крови [23, 56, 58].

Косвенным свидетельством того, что МТ может выступать в роли естественного регулятора боли служат результаты опытов на животных с удалённым эпифизом. Хирургическая или функциональная (длительное экспонирование на свету) эпифизэктомия, вызывая падение плазменного уровня МТ, одновременно способствует повышению болевой чувствительности крыс в виде укорочения латентного периода реакции отдёргивания хвоста [15, 35].

С экспериментальными данными в целом совпадают результаты наблюдений на людях. Представлено две группы фактов в пользу анальгетических свойств МТ, полученных при хирургических вмешательствах, а также при оценке хронических болевых синдромов, подобных различного рода головным болям, в особенности мигрени, фибромиалгии, синдрому раздражённой толстой кишки.

Так, его предварительное назначение (5 мг через рот) женщинам перед операцией удаления матки достоверно по сравнению с плацебо повышало болевой порог по шкале самооценки реакции на боль. Одновременно отмечали отчётливый противотревожный эффект и нормализующее влияние эпифизарного гормона на сон и эмоциональный статус в послеоперационном периоде. По выраженной вызываемой анальгезии действие МТ было сопоставимо с ответом на клонидин, причём в обоих случаях этому сопутствовало снижение потребности в морфине [17].

Близкие результаты представлены на мужчинах, подвергавшихся elective простатэктомии. МТ (6 мг) у них применялся дважды: перед сном и за час до опера-

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян), Ставропольская государственная медицинская академия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

ции, проводимой посредством стандартной общей анестезии. У таких пациентов в сравнении с контрольной группой оказывалась ниже балльность по шкале оценки боли, выше эффективность субъективной анальгезии, сочетавшейся с седацией, улучшением качества ночного сна и снижением количества потребляемого фентанила [16].

Аналогичным образом премедикация с помощью МТ повышала успех операций, проводимых с помощью местноанестезирующих средств. После его предварительного введения (10 мг) возрастала надёжность региональной анестезии лидокаином, отчётливее падала реакция на боль. Существенно, что в случае удаления катаракты попутно значимо снижалась величина внутриглазного давления, а в сочетании с комплексом психотропных свойств МТ (ограничение тревожности, ослабление субдепрессивного состояния) создавались более благоприятные условия для оперативного вмешательства и успешного ведения послеоперационного периода [34, 44].

Если в указанных условиях нельзя полностью исключить роль психотерапевтического фактора, что порой справедливо служит источником скептических оценок собственно анальгетических возможностей МТ [59], то это возражение отчасти снимает исследование [27]. Оно выполнено на новорожденных детях, подвергавшихся эндотрахеальной интубации. Добавление в их комплексную фармакотерапию МТ провоцировало отчётливую анальгезию, оцениваемую по достаточно объективной шкале профиля болевой чувствительности недоношенного ребёнка.

Наряду с приведёнными сведениями в качестве ещё одного аргумента в пользу вовлечения МТ в реакцию на острую боль надо указать на изменение его выработки эпифизом, судя по сдвигам в его содержании при боли различного происхождения. Например, у здоровых людей при искусственном моделировании болевых ощущений отмечался двухфазный сдвиг концентрации МТ в слюне [46]. У больных с острым приступом стенокардии, перенесших травму либо в ранние сроки после оперативного вмешательства, как правило, оказывается нарушенной нормальной динамика экскреции с мочой метаболитов МТ [21, 28, 39].

Способность МТ вызывать анальгезию показана не только в хирургической практике, но и при хронической боли, особенно в случае мигрени и других видов головной боли, чаще связанных с синдромом задержки фазы сна и имеющих в основе эндокринологический фактор, а также при фибромиалгии [50, 60].

Как установлено в исследованиях на взрослых людях и подростках продолжительное (2 – 3 месяца) назначение за 1 ч до сна таблетированного МТ (по 3 мг) существенно снижало частоту мигренозных приступов, ограничивало их тяжесть и длительность при минимуме нежелательных побочных явлений [42, 49]. Следует отметить, что сходный результат давало столь же долгий срок использование агониста МТ рецепторов вальдоксана (агомелатина) в дозе 25 мг [11]. Анальгетический эффект МТ подтверждают и результаты экспериментов на крысах при моделировании головной боли внутрицистеральной инфузией капсаицина. Если МТ ослаблял, то эпифизэктомия усиливала такого рода тригеминоvascularную болевую реакцию [57]. Впрочем, нельзя не отметить, что, несмотря на превалирование указаний на антимигренозные свойства МТ, группе исследователей [13] не удалось получить достоверного ослабления приступов заболевания у

больных, принимавших МТ, правда, в меньшей дозе (по 2 мг), хотя и в течение длительного срока (6 недель).

В пользу зависимости мигрени от выработки МТ эпифизом говорит и тот факт, что у таких пациентов обнаруживаются низкие плазменные значения гормона. Более того, показана прямая корреляция между тяжестью мигренозных приступов и уровнем экскреции с мочой основного метаболита МТ 6-сульфатоксиМТ [26, 41].

Наряду с мигренью, МТ оказался эффективен при лечении фибромиалгии — заболевания неясной этиологии, характеризующегося хроническим течением в форме генерализованных мышечных болей. Для этого вида невралгической патологии типична связь с дезорганизацией биоритмов и более частая представленность у женщин. Повторное (несколько недель) ежедневное применение МТ в адекватных терапевтических дозах (3 – 5 мг) ведёт к ослаблению и даже полному купированию болей одновременно с нормализацией ночного сна [10, 18, 52]. Комбинирование МТ с антидепрессантом флуоксетином обеспечивает наступление более быстрого и сильнее выраженного анальгетического эффекта [33].

Специфический характер гормональной фармакотерапии придаёт то обстоятельство, что фибромиалгия сопряжена с нарушением суточного периодизма, в организацию которого МТ вносит существенный вклад, а также с отклонениями в секреторной активности эпифиза, обнаруживающимися у лиц, страдающих этим заболеванием. В частности, у них найден пониженный уровень плазменного МТ в ночные часы в сравнении со здоровыми людьми [40].

Резюмируя сведения об анальгетических свойствах МТ при различных видах острой и хронической боли у человека, полагаем нужным обратить внимание на два момента: диапазон лечебных доз гормонального препарата и целесообразность его сочетания с другими нейротропными средствами.

Во-первых, знаменательно, что эффективные обезболивающие дозы МТ (3 – 5 мг в сутки) у людей сопоставимы с теми, которые дают хорошие клинические результаты при терапии многих патологических состояний (нарушение сна, тревога, ряд соматических заболеваний и др.). Между тем в экспериментальной практике, согласно большинству представленных сведений, чтобы получить анальгезию от МТ требуется использовать дозы в десятки раз выше.

Во-вторых, надёжную болеутоляющую активность МТ при острой боли у людей чаще всего констатируют в случае его сочетания с препаратами разных фармакологических групп (средств для наркоза, опиоидных анальгетиков, бензодиазепиновых анксиолитиков и др.). При этом выявляется отчётливый аддитивный эффект, согласующийся с рядом экспериментальных находок. Например, предварительное введение МТ мышам до предъявления формалинового теста существенно усиливает антиноцицептивные эффекты морфина и диазепамы [48]. У крыс в комбинации с антагонистом NMDA-рецепторов декстрометорфаном или никотинамидом МТ обеспечивает более выраженную анальгезию в условиях повреждения седалищного нерва или экспериментальной диабетической нейропатии [47, 58]. Следует подчеркнуть, что в упомянутых экспериментальных ситуациях применялись сравнительно низкие дозы МТ (в среднем 3 или 5 мг/кг),

сами по себе недостаточные для понижения болевой чувствительности у животных.

### Механизмы анальгетической активности МТ

Боль, как известно, представляет сложное, многокомпонентное явление, а потому анальгезия, вызываемая МТ, уже а priori не может быть однозначным феноменом. Анализ литературного материала позволяет в болеутоляющем действии эпифизарного гормона выделить несколько механизмов. Их, по нашему мнению, правомерно условно разделить на системные и клеточные, первые же, в свою очередь, представлены прямыми и опосредованными эффектами МТ.

Прямым, можно считать специфическим, слагаемым обезболивающей активности МТ на уровне целого организма следует, по-видимому, признать его хронотропные свойства, которые неизменно ставят на первое место и при характеристике физиологической роли самого эпифиза. Любая болевая реакция является сильным стрессом, к типичным проявлениям которого среди прочего неизменно относят дезорганизацию биологических ритмов разного периода. Одним из очевидных аргументов в пользу этого служат нарушения суточного периодизма в виде поломки цикла покой — активность с формированием расстройств ночного сна при острой и хронической боли. Существенно, что стрессорная перестройка биоритмов и неизбежная инсомния, возникнув в качестве аккомпанемента болевой реакции, особенно в случае хронического течения заболевания превращаются в его патогенетическое звено.

Между тем эпифиз посредством МТ обеспечивает в организме чрезвычайно важную функцию, стабилизируя временную динамику различных физиологических процессов. В патологических условиях, в том числе при выраженной боли эта миссия железы направлена на устранение возникшей дизритмии. В реализации хронотропных, ритморганизующих свойств МТ активно участвуют супрахиазматические ядра гипоталамуса, выполняющие роль ведущих биологических часов в организме млекопитающих животных и человека. Любой стресс повышает возбудимость их нейронов, которая даже в нормальной ситуации лимитируется посредством МТ [см. 2, 5].

К настоящему времени представлены доказательства значимости эпифизарно-гипоталамических отношений и, в частности, влияния МТ на функцию супрахиазматических ядер, для ограничения, например, болевых ощущений при мигрени и некоторых видах первичной головной боли [12, 20, 25, 67]. Есть основания экстраполировать данное положение на анальгетический эффект МТ и при других видах хронической боли (фибромиалгия, синдром раздражённой толстой кишки и др.) [60]. Дополнительным терапевтическим компонентом в действии гормона в случае не только хронического, но и острого болевого синдрома может служить его способность восстанавливать ночной сон и ограничивать тревожное состояние.

Последние два свойства (гипногенное и анксиолитическое) в сочетании с присущей МТ антидепрессивной активностью у человека, несомненно, обеспечивают стабилизацию психического состояния [4]. На таком фоне происходит естественное повышение болевого порога. Это позволяет рассматривать нормализующее влияние гормона на психоэмоциональный статус в качестве одного из системных факторов, опосредованно участвующих в генезе его болеутоляющего эффекта.

Клеточные механизмы обезболивающей активности МТ, как очевидно, определяются его влиянием на процессы, происходящие в ЦНС и на периферии. При этом центральная точка приложения действия МТ, связанная с влиянием на спинальные и церебральные механизмы передачи и переработки болевых сигналов, очевидно, является ведущей в генезе анальгезии.

Прямым указанием на центральную природу обезболивания служат результаты опытов с введением МТ в цереброспинальную жидкость либо непосредственно в мозговую ткань. Так, у крыс интратекальные инъекции МТ отчётливо повышали порог болевой реакции при формалиновом тесте, а у кошек после его внутрицистернального применения ограничивался ответ на стимуляцию чревного нерва [55, 66]. Внеклеточная регистрация активности одиночных нейронов в составе центральных ноцицептивных путей на спинальном, стволовом и таламическом уровне демонстрировала ограничение сдвигов их ритмики в ответ на болевое воздействие после внутрибрюшинных или интрацеребровентрикулярных инъекций МТ, которые одновременно усиливали реакцию на морфин [38, 65].

Поскольку вызываемый МТ антиноцицептивный эффект удаётся ограничить с помощью внутрижелудочкового введения специфического антагониста МТ рецепторов лузиндола [62], это даёт основание предполагать непосредственное вовлечение такого рода рецепторных образований в генез МТ анальгезии. Действительно, позднее была показана генная экспрессия обоих подтипов МТ рецепторов (MT1 и MT2) в дорсальных рогах поясничного и грудного отделов спинного мозга крыс, в составе тригеминального тракта, ядре тройничного нерва, в отдельных таламических и гипоталамических структурах [14, 64]. Другими словами, речь идёт о тех центральных аппаратах, с которыми так или иначе связывают передачу к коре болевой импульсации [7].

Среди различных центральных нейрохимических механизмов МТ анальгезии опиоидергическим, по-видимому, принадлежит ведущая роль. В пользу этого, прежде всего, свидетельствует то обстоятельство, что введение в цереброспинальную жидкость мышей или крыс антагонистов опиоидных рецепторов (наллоксон, налтрексон) существенно ограничивает выраженность гормонального обезболивания на различных моделях болевых реакций. Тем самым есть основания предполагать реализацию эффекта МТ через включение опиоидной системы мозга [43, 62, 68]. Как установлено, основное значение, вероятно, имеет усиление выработки под его влиянием бета- и дельта-опиоидных пептидов, скорее, чем активация опиоидных мю-рецепторов.

В самом деле, после внутрибрюшинного введения МТ (60 мг/кг) в аркуатном ядре гипоталамуса крыс выявлено резкое усиление генной экспрессии бета-эндорфина и его повышенное содержание в перфузате 3-го желудочка, совпадавшее с параллельным возрастанием болевого порога [61, 65]. Добавление МТ к культуре гипофизарных клеток также увеличивало накопление данного опиоида в среде [54]. Действуя через свои специфические рецепторы, МТ у мышей усиливает антиноцицептивный эффект дельта-опиоидного агониста дельторфина I, но не агониста мю-рецепторов эндоморфина I. Кстати, одновременное введение МТ с дельторфином предупреждает развитие толерантности к вызываемой им анальгезии, тогда

как толерантность к эндоморфину I заметно не меняется [19, 37].

Отношения МТ с опиоидными пептидами, по-видимому, носят обоюдный характер, поскольку на мембранах секреторных элементов эпифиза – пинеалоцитов уже сравнительно давно показаны опиоидные рецепторы. В силу этого морфин, как типичный агонист таких рецепторов, способен дозозависимо усиливать выработку МТ, в том числе за счёт активации одного из ключевых ферментов его синтеза N-ацетилтрансферазы [22, 30].

Известно, что в обезболивающем действии опиоидных анальгетиков активную роль играют центральные ГАМК-ергические механизмы [см. 8]. Есть основания предполагать, что они же, в том числе ГАМК-бензодиазепиновые рецепторные комплексы, заинтересованы в анальгезии, вызываемой МТ. У грызунов (мыши, крысы, хомячки) обусловленное им повышение болевого порога, которое показано на различных моделях ноцицептивных реакций, ослаблялось антагонистом бензодиазепиновых рецепторов флумазенилом. Поскольку введение МТ обуславливает дозозависимое увеличение концентрации ГАМК в мозговых структурах, предполагается возможность влияния гормона на процессы выработки и обратного захвата медиатора. Результаты опытов *in vitro* дают право утверждать, что усиление ГАМК-ергической передачи отчасти определяется и модуляцией функции ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [29, 45].

Центральное обезболивание, вызываемое МТ, очевидно, является комплексным, интегральным феноменом, происхождение которого зависит не только от опиоидов и ГАМК, но также от вовлечения возбуждающих аминокислот, изменения функции орексинергических, моноаминергических и холинергических механизмов. Так, ограничение активности глутаматной нейротоксичности через избирательное подавление NMDA-рецепторов декстрометорфаном заметно усиливает МТ анальгезию, вследствие чего становятся эффективными ранее подпороговые для анальгезии дозы гормона [58]. Системы синтезирующих орексины нейронов отдельных ядер гипоталамуса, участвующих в подавлении с помощью орексинов экспериментальной тригеминоvascularной ноцицепции у животных и головной боли у людей, также могут вовлекаться в действие МТ [25, 32]. Наконец, посредством веществ, вмешивающихся в функцию холин- и адренергических синапсов (м- и н-холиноблокаторы атропин и мекамиламин, антагонисты пост- и пресинаптических альфа-адренорецепторов празозин и йохимбин), доказано участие тех и других в формировании МТ анальгезии на уровне спинного мозга [55, 65].

Наряду с центральными в болеутоляющем действии МТ участвуют и периферические клеточные механизмы. Высокая липофильность его молекул способствует их быстрому и широкому распределению по всему организму. Потому, когда имеют место болевые синдромы, связанные с травматическим или воспалительным поражением различных органов и тканей, заметную роль в происхождении анальгезии, несомненно, должны играть местные защитные эффекты МТ. Существенно, что они могут опосредоваться не только эпифизарным гормоном, но их может дополнять МТ, который, по современным представлениям [см. 9], продуцируется многими клеточными элементами на периферии.

Ослабление боли на периферическом уровне МТ обеспечивает, несомненно, за счёт благоприятного сочетания в его фармакологии противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов [см. 6, 24, 27, 51 и др.]. Ограничение воспаления посредством МТ осуществляется, в первую очередь, через организацию деятельности лейкоцитов в определённом временном режиме. Кроме того, демонстрируя не только эндокринные, но и паракринные и аутокринные свойства, МТ регулирует выработку провоспалительных ферментов и медиаторов воспаления, подобных цитокинам и лейкотриенам, воздействует на процессы апоптоза. Знаменательно, что как и нестероидные противовоспалительные средства, он ингибирует также активность циклооксигеназы-2, имея, между прочим, структурное сходство с одним из таких препаратов — индометацином.

Перечисленные местные факторы, способствующие МТ анальгезии, дополняются также его выраженным антиоксидантным действием, поскольку любое повреждение тканей, воспаление неизбежно сопряжено с формированием окислительного стресса. Последний успешно ограничивается МТ за счёт совокупности факторов. Так, внерецепторным путём МТ нейтрализует внутриклеточные свободные радикалы кислорода и азота, выступая в роли их «ловушки», стимулирует антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, пирувоксидазу) и, напротив, подавляет прооксидантные. Как оказывается, все эти сдвиги коррелируют с гормональным повышением порога болевой чувствительности в эксперименте [31, 36, 53, 56]. Нельзя не отметить, что аналогичный комплекс причин определяет также происхождение нейропротекторных свойств МТ при различных видах органической церебральной патологии [3, 24].

## Заключение

Естественный адаптоген мелатонин (МТ), являющийся основным гормоном мозговой железы эпифиза, обладает уникальными защитными свойствами, ограничивая разные патологические процессы в ЦНС и периферических органах. Благодаря этому, МТ обладает широким спектром фармакологической активности, составной частью которой, очевидно, служит и его обезболивающий эффект. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, гормональная анальгезия выявляется при различных видах острой и хронической боли, в силу чего может быть востребована в лечебной практике, особенно в комбинации с веществами центрального депримирующего действия. В основе ослабления боли под влиянием МТ лежит комплекс системных и клеточных механизмов. Среди них наиболее значимыми представляются ритморганизующие, хронотропные свойства гормона, его взаимодействие с опиоидергическими нейронами, а на периферии — способность ограничивать проявления окислительного стресса в сочетании с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
2. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2007).
3. Э. Б. Арушанян, *Рус. мед. журн.*, **18**(6), 57 – 62 (2010).
4. Э. Б. Арушанян, *Журн. выш. нервн. деят.*, **61**, **6**(6), 645 – 659 (2011).
5. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Хронобиология и хрономедицина*, Триада, Москва (2000), сс. 50 – 64.

6. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 73 – 80 (2002).
7. Ю. Д. Игнатов, А. А. Зайцев, *Болевой синдром*, Медицина, Москва (1990), сс. 7 – 65.
8. А. А. Зайцев, Ю. Д. Игнатов, *Болевой синдром*, Медицина, Москва (1990), сс. 65 – 118.
9. И. М. Кветной, Т. В. Кветная, Н. Т. Райхлин, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 34 – 47.
10. Я. И. Левин, Г. Р. Табеева, И. Г. Ханунов, *Актуальные вопросы сомнологии*, Москва (1998), с. 100.
11. Г. Р. Табеева, А. В. Сергеев, С. А. Громова, *Журн. неврол. и психиат.*, **111**(6), 32 – 36 (2011).
12. Г. Р. Табеева, А. В. Сергеев, С. А. Громова, *Журн. неврол. и психиат.*, **111**(8), 79 – 85 (2011).
13. К. В. Alstadhaug, F. Odeh, R. Salversen, *Neurology*, **75**, 1527 – 1532 (2010).
14. М. Ambriz-Tuturi, H. J. Rocha-Gonzalez, S. L. Cruz, *Life Sci.*, **84**, 489 – 498 (2009).
15. А. Bar-Or, G. M. Brown, *Life Sci.*, **44**, 1067 – 1075 (1989).
16. Н. Borazan, S. Tancer, H. Yalcin, et al., *J. Anesth.*, **24**, 155 – 160 (2010).
17. W. Caumo, R. Levandovski, M. P. Hidalgo, *J. Pain*, **10**, 100 – 108 (2009).
18. G. Citera, M. A. Arias, J. A. Maldonado-Cocco, et al., *Clin. Rheumatol.*, **19**, 9 – 13 (2000).
19. X. Dai, S. G. Cui, S. R. Li, et al., *Behav. Brain Res.*, **182**, 21 – 27 (2007).
20. V. D. Deshmukh, *Med. Hypotheses*, **66**, 1146 – 1151 (2006).
21. А. Domingues-Rodriguez, P. Abreu-Conzalez, R. J. Reiter, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **7**, 367 – 373 (2009).
22. М. Ebadi, P. Govitrapong, P. Phansuwan-Pujito, et al., *J. Pineal Res.*, **24**, 193 – 200 (1998).
23. E. Esposito, S. Cuzzocrea, *Curr. Neuropharmacol.*, **8**, 228 – 242 (2010).
24. E. Esposito, I. Paterniti, E. Mazzon, et al., *J. Pineal Res.*, **49**, 321 – 331 (2010).
25. S. Evers, *Headache*, **50**, 1246 – 1251 (2010).
26. J. J. Gagnier, *Altern. Med. Rev.*, **6**, 383 – 389 (2001).
27. E. Gitto, S. Aversa, C. Salpietro, et al., *J. Pineal Res.*, **50**, 315 – 321 (2011).
28. L. Gogenur, *Dan. Med. Bull.*, **57**, B4205 (2010).
29. D. A. Golombek, E. Escobar, L. J. Burin, et al., *Chronobiol. Int.*, **9**, 124 – 131 (1992).
30. P. Govitrapong, M. Pariyanonth, M. Ebadi, *J. Pineal Res.*, **13**, 124 – 152 (1992).
31. А. Hernandez-Pacheco, C. I. Araza-Saldana, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **31**, 70 – 76 (2008).
32. P. Holland, P. J. Goadsby, *Headache*, **47**, 961 – 962 (2007).
33. S. A. Hussain, I. Al-Khalifa, N. A. Jasmin, *J. Pineal Res.*, **50**, 267 – 271 (2011).
34. S. A. Ismail, H. A. Mowafi, *Anesth. Analg.*, **108**, 1146 – 1151 (2009).
35. T. M. John, M. C. Brown, L. Wideman, *Physiol. Behav.*, **55**, 735 – 739 (1994).
36. А. Kumar, S. Meena, H. Kalovia, et al., *Indian. J. Exp. Biol.*, **49**, 664 – 671 (2011).
37. S. R. Li, T. Wang, R. Wang, et al., *Brain Res.*, **1043**, 132 – 138 (2005).
38. J. P. Lin, Y. H. Xia, H. Zhao, *Zhongguo Ying Yong Sheng. Li Xue Za Zhi.*, **22**, 322 – 325 (2006).
39. F. C. McFarlane, C. A. Barton, N. Briggs, *J. Affect. Disord.*, **127**, 365 – 369 (2010).
40. А. А. Mahdi, G. Fatima, S. K. Das, *Ind. J. Biochem. Biophys.*, **48**, 82 – 87 (2011).
41. M. R. Masruha, D. S. de Souza Viera, T. S. Minett, et al., *J. Headache Pain*, **9**, 221 – 224 (2008).
42. S. Miano, P. Parisi, A. Pelliccia, et al., *Neurol. Sci.*, **29**, 285 – 287 (2008).
43. А. Mickle, M. Sood, Z. Zhang, et al., *Pain*, **149**, 555 – 564 (2010).
44. H. A. Mowafi, S. A. Ismail, *Anesth. Analg.*, **107**, 1422 – 1426 (2008).
45. M. Naguib, V. Gottumukkala, P. A. Goldstein, *J. Pineal Res.*, **42**, 12 – 21 (2007).
46. F. A. Nelson, L. A. Farr, M. Ebadi, *J. Pineal Res.*, **30**, 206 – 212 (2001).
47. G. Negi, A. Kumar, R. Kaundal, et al., *Neuropharmacology*, **58**, 585 – 592 (2010).
48. C. S. Pang, S. F. Tsang, J. C. Yang, *Life Sci.*, **68**, 943 – 951 (2001).
49. M. F. Peres, E. Zukerman, F. da Cunha Tanuri, et al., *Neurology*, **63**, 75 – 77 (2004).
50. M. F. Pierto Peres, M. M. Valenca, *Handb. Clin. Neurol.*, **97**, 717 – 737 (2010).
51. F. Radogna, M. Diedrich, L. Gibelli, *Biochem. Pharmacol.*, **80**, 1844 – 1852 (2010).
52. R. J. Reiter, D. Acuna-Castroviejo, D. X. Tan, *Curr. Pain Headache Rep.*, **11**, 339 – 342 (2007).
53. R. J. Reiter, D. X. Tan, L. C. Manchester, *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 5 – 22 (2007).
54. S. Shavali, B. Ho, P. Govitrapong, et al., *Brain Res. Bull.*, **64**, 471 – 479 (2005).
55. D. J. Shin, C. W. Jeong, S. H. Lee, *Neurosci. Lett.*, **494**, 207 – 210 (2011).
56. V. Srinivasan, S. R. Pandi-Perumal, D. W. Spence, et al., *Brain Res. Bull.*, **81**, 362 – 371 (2010).
57. F. C. Tanuri, E. de Lima, M. F. Peres, et al., *J. Headache Pain*, **10**, 105 – 110 (2009).
58. S. Wang, L. Zhang, G. Lim, et al., *Brain Res.*, **1288**, 42 – 49 (2009).
59. M. Wilhelmsen, J. Rosenberg, I. Gogenur, *Ugeskr. Laeger*, **173**, 1424 – 1427 (2011).
60. M. Wilhelmsen, I. Amirian, R. J. Reiter, et al., *J. Pineal Res.*, **51**, 270 – 277 (2011).
61. C. X. Yu, G. C. Wu, S. F. Xu, *Yao Xue Xue Bao*, **36**, 5 – 9 (2001).
62. C. X. Yu, C. B. Zhu, S. F. Xu, et al., *Neurosci. Lett.*, **242**, 161 – 164 (2000).
63. C. X. Yu, B. Zhu, S. F. Xu, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **403**, 49 – 53 (2000).
64. P. K. Zahn, T. Lansmann, F. Berger, et al., *J. Pineal Res.*, **35**, 24 – 31 (2003).
65. M. M. Zhou, C. X. Yu, M. Z. Wang, *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, **21**, 115 – 118 (2001).
66. D. Zou, J. C. Li, R. D. Zhang, *Yao Xue Xue Bao*, **38**, 173 – 175 (2003).
67. N. Zurak, *Cephalgia*, **17**, 723 – 728 (1997).
68. D. Zurowski, L. Nowak, K. Ciesielczyk, *Folia Med. Cracov.*, **49**, 91 – 101 (2008).

Поступила 24.02.12

## ANALGESIC PROPERTIES OF PINEAL HORMONE MELATONIN

E. B. Arushanyan

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

Melatonin, the main hormone of the pineal gland, possesses analgesic properties, which were observed on various experimental models of pain and in the clinical practice. Such hormonal activity may be based on complex systemic and cellular mechanisms. Taking into account low toxicity of melatonin and its ability to enhance the effect of traditional analgesic agents, it is expedient to undertake broad investigation and testing of the potential of this hormonal preparation under clinical conditions.

**Key words:** Melatonin; analgesia; mechanisms