

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭПИФИЗАРНОГО МЕЛАТОНИНА И БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ АНКСИОЛИТИКОВ

Э. Б. Арушанян¹

Гормональный препарат эпифиза мелатонин и бензодиазепиновые анксиолитики обладают сходным спектром психотропной активности. Однако мелатонин отличается меньшей выраженностью побочных явлений, позволяя его рассматривать в качестве альтернативы традиционным анксиолитикам в клинической практике.

Ключевые слова: мелатонин, бензодиазепины, сравнительная оценка

Поиск эффективных психотропных средств продолжает оставаться актуальной задачей современной психофармакологии. В настоящее время есть достаточно оснований, чтобы в пёструю группу анксиолитических препаратов был включён естественный противотревожный агент мелатонин (МТ), являющийся гормоном пинеальной мозговой железы, или эпифиза. К такому заключению, на наш взгляд, позволяет прийти приводимое в настоящей работе сравнение его фармакологических свойств с действием ставших уже эталонными соединениями подобного типа — веществами бензодиазепинового (БД) ряда.

Особенности психофармакологической активности мелатонина в сравнении с производными бензодиазепина

МТ продуцируется в темное время суток пинеалцитами эпифиза, определяющими основное содержание гормона в плазме крови. Кроме того, некоторый вклад в его гуморальный уровень вносят клетки сетчатки глаза и широко представленные в желудочно-кишечном тракте и других органах энтерохромаффинные клеточные элементы. Эффекты попавшего в головной мозг и периферические ткани МТ реализуются посредством нескольких типов специфических мембранных и ядерных рецепторов [см. 1, 7].

Результаты наших собственных (преимущественно экспериментальных) многолетних исследований в сочетании с литературными сведениями позволили ранее вполне определённо очертить круг психотропных свойств МТ. К их числу, как и у традиционных анксиолитиков, относят, наряду с противотревожным действием, снотворный и хронотропный эффекты [8]. Представляется интересным сегодня сопоставить их с аналогичной активностью БД производных.

Анксиолитическая активность. Главным свойством БД препаратов, обусловившим их успешное внедрение

в лечебную практику уже с конца 50-х годов минувшего века, служит способность подавлять тревогу. Об анксиолитических возможностях МТ стало известно гораздо позже, поскольку первоначально он пришёл в клинику в качестве лёгкого снотворного средства. Однако последующие результаты экспериментальных и клинических исследований давали право ставить вопрос о целесообразности включения его также в ряд анксиолитиков. Толчком к этому послужило новое понимание биологической роли самого эпифиза, который накопленные к тому времени факты позволили рассматривать в качестве важного органа антистрессорной защиты мозга, в силу чего ограничение тревожности посредством основного эпифизарного гормона МТ резонно было рассматривать как часть такой роли [3, 5].

Убедительные доказательства анксиолитической активности МТ получены с помощью многих, принятых в современной психофармакологии экспериментальных методик. Сюда относится ограничение тревожного поведения мелких лабораторных животных в тесте “открытого поля”, приподнятого крестообразного лабиринта, конфликтной ситуации и т.д. при введении экзогенного МТ и, напротив, усиление тревожности после удаления эпифиза. Способность подавлять тревогу установлена также и у веществ, избирательно стимулирующих МТ рецепторы, подобных рамелтеону и вальдоксану (агомелатину) [см. 7, 33, 43 и др.]. На тех же моделях недавно показано отчётливое противотревожное действие даже в случае прямой инъекции МТ (100 мкг/кг) непосредственно в амигдалу у крыс [31].

Важно подчеркнуть, что анксиолитические свойства МТ продемонстрированы не только в эксперименте, но и в исследованиях на людях. Так, его предварительное назначение (в дозе 5 или 10 мг) больным перед удалением катаракты либо пациенткам, подвергавшимся экстирпации матки, существенно ослабляла у них тревогу. Мало того, порой такая премедикация снижала чувство боли в послеоперационном периоде,

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

что проявлялось даже в последующем ограничении потребности в опиоидных анальгетиках [21, 29, 56]. Правда, есть указание на отсутствие выраженного противотревожного эффекта у детей, получавших МТ (3 мг) перед стоматологическим вмешательством. Впрочем, в этой ситуации на них не действовал и БД препарат мидазолам [28].

Учитывая задачу настоящей работы, принципиально важной представляется сравнительная оценка анксиолитической активности МТ и отдельных БД. В ряде исследований, выполненных в нашей лаборатории, такой подход был использован в разных методических условиях. Препаратом сравнению послужил диазепам как типичный представитель БД. Существенно, что эффекты и его, и МТ сопоставляли при введении животным веществ в одной и той же, достаточно низкой дозе (0,1 мг/кг внутривенно), не вызывающей свойственных диазепаму моторных нарушений. Как установлено, в целом проведённое сравнение оказывалось не в пользу БД препарата, хотя выраженность основного, противотревожного действия у сопоставляемых веществ была примерно одинаковой. Так, оценка фобического статуса крыс многопараметрическим методом свидетельствовала о том, что МТ в отличие от диазепама более адекватно менял векторграфический профиль поведения животных, нарушенный при эмоционально-болевым стрессе либо локальном электролитическом разрушении амигдалы. Под влиянием эпифизарного гормона скорее ликвидировались вегетативные сдвиги стрессорной природы при оценке вариативности сердечного ритма методом электрокардиографии. Если МТ заметно ослаблял дефекты нормального приспособительного поведения крыс в конфликтной ситуации, возникающие после ограниченного повреждения дорсального гиппокампа, то диазепам, напротив, их несколько усиливал [10, 11, 14].

Гипногенная активность. Наряду с противотревожными свойствами БД широко востребованным в клинической практике оказалось их нормализующее влияние на ночной сон. Придя на смену снотворным барбитуратам, они заметно отличались от них в лучшую сторону, поскольку, как полагали вначале, провоцировали состояние, близкое физиологическому сну. Однако, по мере накопления опыта многолетнего использования БД в качестве гипнотиков, стали очевидными их недостатки. К ним относилась миорелаксация, расстройства памяти и координации движений после пробуждения, а также возможность развития лекарственной зависимости и негативные сдвиги в психомоторной сфере, возникающие в период отказа от длительного применения такого рода средств.

Указанные недостатки стимулировали поиск альтернативы БД и привели к появлению новых снотворных средств небензодиазепинового ряда, в первую очередь так называемой Z-группы (золпидем, зопиклон, залеплон и др.), главным в клеточном действии кото-

рых, как и у БД, оставался ГАМК-миметический компонент. Впрочем, в дальнейшем стало очевидным, что и они не отвечали полностью необходимым требованиям, поскольку в случае продолжительного назначения вызывали нежелательные реакции, близкие эффектам БД [см. 4, 35, 57]. Это послужило побудительным мотивом к поиску и внедрению в клинику новых видов снотворных с иным механизмом действия. К ним принадлежат МТ и близкие ему мелатонинергические препараты.

На первых порах изучения биологической роли МТ за ним быстро закрепилась репутация некоего “гормона сна”. Такая оценка базировалась на репрезентативных результатах экспериментальных и клинических исследований. В опытах на животных разных видов, к тому же, что весьма существенно, вне зависимости от их образа жизни (дневного — собаки, обезьяны или ночного — грызуны, хищники) под влиянием препаратов МТ показан чёткий гипногенный эффект с укорочением латентности сна и увеличением длительности медленноволновой и парадоксальной фаз. У здоровых добровольцев с искусственно вызванной инсомнией, а также у пожилых людей с возрастными расстройствами сна и познавательной деятельности умеренные дозы гормонального препарата (3 – 6 мг) при однократном и хроническом использовании укорачивали время пребывания в постели до наступления обычного сна, значительно повышали его эффективность, в большинстве случаев снижая количество пробуждений. Одновременно с увеличением длительности парадоксальной фазы сна улучшалось качество дневного бодрствования в виде отсутствия отклонений в психосоматической сфере после пробуждения [см. 7, 48, 49, 50].

После установления связи гипногенного действия МТ (впрочем, и других видов его фармакологической активности) со стимуляцией специфических МТ рецепторов начались изыскания снотворных из числа его агонистов. Это привело к созданию инновационных препаратов рамелтеона и агомелатина (вальдоксана), способных среди прочего избирательно активировать оба типа (MT1 и MT2) таких рецепторов. Они успешно прошли клинические испытания, после чего с одобрения американской FDA были рекомендованы для лечения расстройств сна, тревожных состояний и психической депрессии. В частности, такая рекомендация опиралась на заключение ряда многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, свидетельствовавших о высокой эффективности рамелтеона в качестве гипнотика, лишённого нежелательных следовых реакций [18, 30, 38].

Всесторонний экспериментальный анализ гипногенных свойств МТ и его аналогов привёл к выводу об их прямой зависимости от хронотропной, ритморганизующей активности веществ. Она в первую очередь может определяться включением MT1 и MT2 рецепторов на мембранах клеток супрахиазматических ядер

гипоталамуса, выступающих в роли водителя суточного периодизма. И в этом, по мнению некоторых исследователей, может заключаться принципиальное отличие механизма их клеточного действия от эффекта производных БД [9, 50].

В пользу заметных расхождений в фармакодинамике БД и мелатонинергических веществ свидетельствует и ряд других доказательств, полученных при сравнительной оценке препаратов обоих типов. Так, длительное введение (в течение года) рамелтеона обезьянам в отличие от хронической затравки традиционными БД не вызывало зависимости и выраженных побочных явлений [25]. При однократном назначении людям среднего возраста МТ (6 мг), превосходя по силе снотворного действия некоторые не БД препараты, подобные залеплону (10 мг) и зопиклону (7,5 мг), уступал им по способности ухудшать выполнение психомоторных реакций [44]. Существенно, что МТ и его аналоги успешнее нормализовали психическую деятельность людей в случае сочетании инсомнии с разными отклонениями в психосоматическом статусе. В частности, их гипногенный эффект в отличие от действия БД сопровождался не ухудшением, а, напротив, улучшением когнитивных функций у пожилых и перенесших черепно-мозговую травму пациентов [36, 51]. Это в принципе совпадает с нашими представлениями о ноотропных возможностях МТ [6]. Точно также сам МТ, рамелтеон и агомелатин, очевидно, за счёт хорошо выраженных собственных антидепрессивных свойств, более эффективно, чем БД, восстанавливали сон у больных с признаками психической депрессии [27].

Хронотропная активность. В психофармакологии МТ, а позднее и созданных на его основе препаратов, ведущее значение придаётся их хронотропному, ритморганизующему эффекту, смысл которого состоит в устранении дизритмии, сопутствующей любым заболеваниям, в том числе разным видам психопатологии. Согласно давно уже развиваемому нами оригинальному положению, стабилизация биологических ритмов служит составной частью специфического действия и БД анксиолитиков [4]. Существенно, что, как по выраженности, так и по происхождению хронотропная активность рассматриваемых групп веществ обнаруживается определённые различия.

В сравнительном исследовании на крысах показано, что в одной и той же низкой дозе (0, 1 мг/кг) МТ превосходил диазепам по способности обеспечивать формирование более контрастного ритма суточной подвижности. При сопоставлении с другим производным БД — тофизопамом он успешнее ликвидировал дезорганизацию циркадной локомоции, возникающую у животных того же вида при повторном инъекционном стрессе [10, 12]. В отличие от коротко действующего БД триазолама МТ оптимизирует временную организацию функций не только у молодых, но и у старых хомячков, на основании чего предполагается более пред-

почтительное использование эпифизарного гормона в практике лечения пожилых пациентов [32]. Кстати, тот же триазолам проигрывал рамелтеону из-за отрицательной способности ограничивать ритм свободно текущей активности у мышей в случае предварительного введения [55]. Определённые преимущества хронотропной активности агонистов МТ в сопоставлении с БД, как и, несомненно, связанные с этим их снотворные свойства, справедливо относят за счёт избирательного включения специфических МТ рецепторов на нейронах супрахиазматических ядер гипоталамуса и последующей нормализации деятельности этого водителя суточного ритма [20].

Возможность комбинированного применения МТ и БД

Принимая во внимание одинаковую направленность анксиолитического эффекта МТ и производных БД при некоторых различиях в характере психотропной активности, целесообразной следует признать попытку комплексного использования таких препаратов. Действительно, сочетание низкой дозы диазепама с МТ значительно усиливало у крыс ограничение тревоги в условиях конфликтной ситуации и в приподнятом лабиринте, а у мышей при таком сочетании резко повышался порог болевой реакции [37, 42]. Хотя приём мидазолама (15 мг) тревожными больными перед холецистэктомией существенно не отражался на их психическом состоянии, стоило одновременно профилактически назначить МТ (5 мг) как происходило выраженное ограничение тревоги [15].

Аддитивные возможности у МТ показаны и при комплексной терапии инсомнии. В сочетании с триазоламом эпифизарный гормон оптимизировал ЭЭГ архитектуру ночного сна, вызываемого препаратом БД ряда у здоровых людей, а у депрессивных больных, длительно получавших БД, улучшал качество сна и облегчал динамику состояния лишения при отказе от их назначения [24, 46, 52]. Точно так же отчётливый синергизм показан у МТ в сочетании с золпидемом, причём в такой ситуации отсутствовали вызываемые последним негативные сдвиги в когнитивной сфере, которые нередко возникали после пробуждения [54].

Комбинированное применение веществ с противотревожным действием, но принадлежащих к различным фармакологическим группам, оказалось полезным ещё по одной причине. Дело в том, что при подобном сочетании дополнительно ослаблялись побочные свойства БД. Протолерантные, антитоксические возможности МТ при его одновременном введении с психотропными веществами разных классов уже были нами подробно рассмотрены в прошлом [2]. Потому не удивительно, что его добавление к гомогенатам печени крыс, хронически получавших диазепам, существенно ограничивало токсическое повреждение печёночной ткани под влиянием БД препарата [23].

Таким образом, исходя из однонаправленности эффектов БД и МТ, представляется оправданным более

подробное изучение их сочетания в экспериментальных и клинических условиях. Не исключено, что это положение можно будет распространить и на комбинированное применение БД с другими мелатонинергическими веществами. Такой подход позволит снизить дозы обоих составных элементов подобного комплекса и ограничить выраженность нежелательных побочных явлений.

Взаимодействие БД и эпифизарного МТ

Исходя из сходного спектра психотропных свойств обсуждаемых веществ, возникает два принципиально важных вопроса: во-первых, зависит ли, хотя бы частично, активность БД от мобилизации секреторной деятельности эпифиза с усилением выработки МТ и, во-вторых, в какой мере эффекты самого МТ могут определяться влиянием на те же клеточные механизмы, которые заинтересованы в специфическом действии БД. Оба вопроса неоднократно служили предметом специального изучения, однако, забегая вперёд, надо отметить, что однозначно положительного ответа на них пока не удалось получить.

В пользу вероятной зависимости психотропного действия БД от повышения секреции эпифизарного МТ свидетельствует, казалось бы, ряд аргументов. Прежде всего, на то указывает высокая плотность БД рецепторов периферического типа на мембранах собственных секреторных элементов железы — пинеалцитов. Правда, их стимуляция разнонаправлено модулирует в эпифизе крыс активность N-ацетилтрансферазы — ключевого фермента синтеза МТ [58]. По другим сведениям [16], хирургическое удаление железы снижало на 20 – 40 % сродство флунизатрапама к нейрональным мембранам, выделенным из неокортекса крыс, одновременно ограничивая суточные флуктуации числа БД рецепторов. Согласно нашим предыдущим наблюдениям, эпифизэктомия заметно ослабляет, хотя и не ликвидирует полностью хронотропный, ритморганизующий эффект диазепама и тофизопама в отношении дезорганизованной стрессом циркадной локомоции у крыс [13].

В то же время в тщательном исследовании [22], направленном на решение той же задачи, не удалось получить определённых результатов. В опытах *in vitro* на изолированных эпифизах крыс при перфузии растворами, содержащими адекватные концентрации диазепама или его метаболитов (нордиазепам, оксазепам, темазепам), отсутствовали достоверные сдвиги в секреции МТ. С другой стороны, в высокой (супрафармакологической) концентрации диазепам её усиливал почти на 70 %. В экспериментах *in vivo*, по данным тех же авторов, только БД, но не его метаболиты, менял уровень МТ и N-ацетилтрансферазную активность в эпифизарной ткани, не влияя на аналогичные процессы в периферических ганглионарных железах. По наблюдениям других исследователей, способность диазепама повышать выработку МТ ослаблялась на фоне блокады ГАМК-БД рецепторных комплексов бикакул-

лином или в сочетании с бета-адреноблокатором пропранололом [53].

Вместе с тем имеются указания на то, что хроническое введение диазепама и оксазепама ограничивает специфическое связывание меченого МТ в гиппокампе и продолговатом мозге крыс [17]. У здоровых людей после однократного приёма темазепама (20 мг) отмечена скорее тенденция к снижению уровня плазменного МТ, правда, недостоверная по отношению к эффекту плацебо, и отсутствие сдвигов в его содержании у детей, получавших в предоперационном периоде мидазолам [39, 41].

Описанная неоднозначность имеющихся фактов не позволяет уверенно предполагать реализацию активности БД через мобилизацию деятельности эпифиза и повышение эффективности эндогенного МТ. Нет определённости и в вопросе о вероятном участии БД рецепторов в его действии, поскольку имеются сведения как подтверждающие подобную возможность, так и не совпадающие с ней.

В частности, специфический антагонист БД рецепторов флумазенил подавлял у крыс противотревожное действие МТ и его способность повышать антиоксидантный потенциал нервной ткани в виде роста уровня глутатиона и каталазной активности у мышей с депривацией парадоксального сна [26, 34].

Однако, по другим данным, в опытах на крысах с регистрацией принудительного плавания флумазенил не ослаблял антидепрессивной активности МТ, выявляемой на этой модели, что позволило уверенно отрицать участие центральных ГАМК-БД рецепторных комплексов в его действии [47]. Указанный антагонист БД при назначении здоровым добровольцам перед сном в комбинации с МТ не менял выраженности гипногенной и гипотермической активности гормонального препарата [40].

Таким образом, при всей заманчивости подобной трактовки в настоящее время не представляется возможным однозначно утверждать как зависимость специфической активности БД анксиолитиков от прямого вовлечения эпифизарного МТ, так и обратную ситуацию — обеспечение психотропных свойств МТ через ГАМК-БД механизмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-прежнему не утрачивающий актуальности поиск новых психотропных веществ в последние годы привёл в психофармакологию, наряду с другими препаратами, основной гормон мозговой железы эпифиза мелатонин (МТ).

По спектру фармакологической активности эпифизарный гормон оказался ближе всего к анксиолитическим средствам, прежде всего, производным бензодиазепина (БД). Последние за долгий период клинического использования в качестве гипногенных и противотревожных агентов, помимо очевидных достоинств, обнаружили ряд отрицательных черт. К ним относятся

порой неблагоприятное вмешательство в механизмы естественного сна, негативные остаточные явления в моторной и когнитивной сферах после их использования, а также выраженная миорелаксация и развитие зависимости. Описанных недостатков лишён МТ. В сравнении с ними он, по данным экспериментальных и клинических исследований, будучи в целом менее “мощным” анксиолитиком, наряду с противотревожным действием, в качестве естественного гипнотика и хронобиотика оказывает более адекватное влияние на ночной сон и надёжнее стабилизирует биоритмы. Наряду с этим эпифизарный гормон лишён отрицательного последствия в период пробуждения, не вызывает нарушений координации движений и расслабления скелетной мускулатуры. В отличие от БД МТ и его аналоги не только не провоцируют следового ухудшения памяти, но, напротив, оптимизируют познавательные процессы. И, согласно имеющимся сведениям, описанные фармакодинамические различия между указанными препаратами в первую очередь могут зависеть от способности вмешиваться в функцию разных типов клеточных рецепторов.

Следовательно, судя по результатам представленной в настоящей работе сравнительной оценки БД и МТ с его аналогами, последние при тождественном спектре психотропной активности в силу большей мягкости эффекта сегодня могут служить альтернативой традиционным анксиолитикам. Из представленного анализа вытекает и другой, практически важный вывод: правомерно рекомендовать комплексное применение рассмотренных веществ, обладающих на клеточном уровне неодинаковой точкой приложения. Указанный подход среди прочего позволит снизить дозы по-прежнему популярных БД, тем самым ограничив выраженность свойственных им побочных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. Система*, СПб (2007).
2. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(1), 59 – 65 (1995).
3. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
4. Э. Б. Арушанян, *Анксиолитические средства*, Ставрополь (2001).
5. Э. Б. Арушанян, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 198 – 222.
6. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 74 – 79 (2005).
7. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2006).
8. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(6), 55 – 60 (2007).
9. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(3), 37 – 44 (2011).
10. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(6), 13 – 16 (1998).
11. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, А. С. Булгакова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(6), 9 – 12 (2007).
12. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(2), 14 – 17 (2006).
13. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(3), 6 – 9 (2007).
14. Э. Б. Арушанян, Е. М. Чернышева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(1), 7 – 9 (1997).
15. М. Acil, E. Basgul, V. Celiker, et al., *Eur. J. Anesthesiol.*, **21**, 553 – 557 (2004).
16. D. Acuna-Castroviejo, P. R. Lowenstein, R. Rosenstein, et al., *J. Pineal Res.*, **3**, 101 – 106 (1986).
17. J. Astmon, S. Oakin, M. Laudon, et al., *J. Pineal Res.*, **20**, 65 – 71 (1996).
18. A. Bellon, *J. Psychiat. Pract.*, **12**, 229 – 243 (2006).
19. D. P. Cardinali, E. Gyzodzenovich, M. R. Kaplan, et al., *Neuro Endocrinol. Lett.*, **23**, 55 – 60 (2002).
20. A. R. Carpentieri, M. A. Pujolras, J. J. Chiesa, et al., *J. Pineal Res.*, **40**, 318 – 325 (2006).
21. W. Caumo, R. Levandovski, M. P. Hidalgo, *Pain*, **10**, 100 – 108 (2009).
22. Y. Djeridane, Y. Toitou, *Chronobiol. Int.*, **20**, 285 – 297 (2003).
23. G. H. El-Sokkary, *Cell Prolif.*, **41**, 168 – 176.
24. L. Ferini-Strambli, M. Zucconi, G. Biella, et al., *Sleep*, **16**, 744 – 747 (1993).
25. C. P. France, R. H. Weltman, W. Koek, et al., *Behav. Neurosci.*, **120**, 535 – 541 (2006).
26. A. D. Golombek, D. P. Cardinali, *Chronobiol. Int.*, **10**, 453 – 441 (1993).
27. R. Hardeland, B. Poeggeler, V. Srinivasan, et al., *Arzneimittelforschung*, **58**, 1 – 10 (2008).
28. B. Isik, O. Baygan, H. Bodur, *Paediatr. Anaesth.*, **18**, 635 – 641 (2008).
29. S. A. Ismail, H. A. Mowafi, *Anaesth. Analg.*, **108**, 1146 – 1151 (2009).
30. M. W. Johnson, P. E. Suess, R. R. Griffiths, *Arch. Gen. Psychiatry*, **63**, 1149 – 1157 (2006).
31. A. Karakas, H. Coskun, A. Kaya, et al., *Behav. Brain Res.*, **222**, 141 – 150 (2011).
32. D. E. Kolker, S. Losee Olson, J. Dutton-Boilek, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **282**, R1382 – R1388 (2002).
33. L. Krskova, M. Vrabцова, M. Zeman, *Neuro Endocrinol. Lett.*, **28**, 295 – 301 (2007).
34. A. Kumar, A. Singh, P. Kumar, *Indian J. Exp. Biol.*, **49**, 211 – 216 (2011).
35. M. Lader, A. Tylee, J. Donoghue, *CNS Drugs*, **23**, 19 – 34 (2009).
36. E. B. Larson, F. S. Zoltman, *J. Head Trauma Rehabil.*, **25**, 61 – 67 (2010).
37. F. Loiseau, C. Le Bihan, M. Hamon, *Eur. Neuropharmacol.*, **16**, 417 – 428 (2006).
38. A. McGechan, K. Wellington, *CNS Drugs*, **19**, 1057 – 1065 (2005).
39. A. Munoz-Hoyos, F. Heridia, F. Moreno, et al., *J. Pineal Res.*, **32**, 253 – 256 (2002).
40. R. Nave, P. Herer, I. Haimov, et al., *Neurosci. Lett.*, **214**, 123 – 126 (1996).
41. T. R. Norman, J. Piccolo, N. Voudouris, *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **25**, 825 – 833 (2001).
42. C. S. Pang, S. F. Tsang, J. C. Yang, *Life Sci.*, **68**, 943 – 951 (2001).
43. M. Papp, E. Lilwa, P. Gruca, *Behav. Pharmacol.*, **17**, 9 – 18 (2006).
44. M. A. Paul, G. Gray, G. Kenny, *Aviat. Space Environ. Med.*, **74**, 1263 – 1270 (2003).
45. M. A. Paul, G. Gray, M. MacLennan, *Aviat. Space Environ. Med.*, **75**, 512 – 519 (2004).
46. E. Peles, T. Hetzroni, R. Bar-Hamburger, et al., *Addiction*, **102**, 1947 – 1953 (2007).

47. V. Radhavendra, G. Kaur, S. K. Kulkarni, *Eur. Neuro-psychopharmacol.*, **10**, 473 – 481 (2000).
48. C. Salzman, *Harv. Rev. Psychiatry*, **16**, 271 – 278 (2008).
49. T. Satomura, T. Sakamoto, S. Stirikawa, et al., *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **55**, 303 – 304 (2001).
50. V. Srinivasan, A. Brzezinski, S. R. Pandi-Perumal, et al., *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **35**, 913 – 923 (2011).
51. A. Vermeeren, A. M. Coenen, *Progr. Brain Res.*, **190**, 89 – 103 (2011).
52. F. H. Vissers, P. G. Knipschild, H. F. Croboider, *Pharm. World Sci.*, **29**, 641 – 646 (2007).
53. H. Wakabayashi, K. Shimada, T. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 65 – 71 (1996).
54. N. Y. Wessensten, T. Y. Balkin, R. M. Reichardt, et al., *Sleep*, **28**, 93 – 103 (2005).
55. J. P. Wisor, P. Jiang, M. Striz, *Brain Res.*, **1296**, 46 – 55 (2009).
56. F. Yousaf, E. Seet, L. Venkatraghavan, et al., *Anesthesiology*, **113**, 968 – 976 (2010).
57. G. Zammit, *Drug Saf.*, **32**, 735 – 748 (2009).
58. M. Zatz, M. J. Brownstein, *Brain Res.*, **160**, 381 – 383 (1979).

Поступила 13.09.11

COMPARATIVE EVALUATION OF EPIPHYSEAL MELATONIN AND BENZODIAZEPINE ANXIOLYTICS

E. B. Arushanyan

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

Hormonal epiphyseal secret melatonin and benzodiazepine anxiolytics possess similar spectra of psychotropic activity. However, melatonin is characterized by less pronounced side effects, which makes it a potential alternative to traditional anxiolytics in clinical practice.

Key words: Melatonin, benzodiazepines, comparative evaluation