

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ МЕЛАТОНИН И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Э. Б. Арушанян<sup>1</sup>

Обладая нейротекторной и ноотропной активностью, гормон мозговой железы эпифиза мелатонин оказывает лечебное действие при различных формах органической патологии головного мозга. Представленный обзор собственных и литературных данных позволяет ставить вопрос о целесообразности его использования для борьбы с когнитивными расстройствами при паркинсонизме.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, мелатонин

В последние годы в экспериментальной и клинической медицине чрезвычайно вырос интерес к гормональному препарату эпифиза мелатонину в связи с тем что у него показан широкий спектр фармакологических свойств, в том числе способность улучшать когнитивную деятельность головного мозга. Среди прочего обсуждаются возможности его применения при органической умственной недостаточности разного происхождения [7, 9]. К таким ситуациям относится и паркинсонизм.

Как известно, данное заболевание представляет преимущественно возрастную нейродегенеративную патологию с моторными расстройствами и сопутствующими отклонениями в познавательной сфере. Старение сопровождается комплексными функциональными и органическими нарушениями в работе многих структур, в том числе в виде прогрессивной инволюции мозговой железы эпифиза. Поскольку расшифровку патогенетических механизмов паркинсонизма и поиск адекватных методов его лечения нельзя признать решенной проблемой, в настоящем обзоре попутно предпринята попытка найти зависимость между когнитивными расстройствами у лиц, страдающих паркинсонизмом, и ослаблением эпифизарных секреторных процессов.

#### **Паркинсонизм, стриатум, деменция и антидементный эффект**

В конце 60-х и начале 70-х годов минувшего века на основании собственных и литературных данных мы одними из первых в нашей стране участвовали в формировании дофаминергической концепции паркинсонизма [2]. Хотя за минувшее время появилось много новых фактов, уточняющих эту концепцию, пусковая роль недостаточности нигростриатного дофамина в развязывании патологии остаётся по-прежнему общепризнанной. Как и то обстоятельство, что ограничение дофаминергической передачи обуславливает гиперактивность полосатого тела и его основного компонента хвостатого ядра [12].

Практически в те же годы результаты экспериментальных исследований позволили высказать оригинальную и отнюдь не популярную в то время точку зрения на стриатум и участвующую в контроле за его функцией черную субстанцию среднего мозга как образования мозга, прямо заинтересованные не только в организации моторики (распространенное по сию пору заблуждение), но и высшей нервной деятельности [3, 4]. На таком основании гиперактивности стриатных механизмов отводилась важная роль в нарушении психических процессов, в частности, в развитии депрессивных и когнитивных расстройств [5]. С указанными сведениями вполне согласуются представления современных неврологов и данные недавних экспериментальных работ.

В частности, в отличие от более ранних подходов сегодня не вызывает сомнений, что болезни Паркинсона сопутствуют изменения в психической сфере, в том числе в 20–40 % случаев они носят характер деменции, хотя чаще отмечаются когнитивные расстройства лёгкой либо умеренной выраженности [13, 14]. С другой стороны, экспериментальные находки последнего времени подтверждают участие стриатума, наравне с гиппокампом, в формировании процессов памяти, обучения и внимания. Представлены новые доказательства очевидной зависимости нарушений в познавательной деятельности мозга от разнонаправленных (в сторону не только усиления, но и ослабления) дефектов в стриатной активности, в том числе из-за патологии дофаминергических механизмов [6, 22, 35, 40, 45].

Косвенным свидетельством непосредственной заинтересованности стриатума в формировании когнитивных расстройств служат указания на его вовлечение в действие ноотропных препаратов различных классов. Так, пирацетам и ницерголин ослабляли патологическую депрессию выброса дофамина в срезах полосатого тела крыс, а ноолютил ускорял синтез медиатора в его ткани [15, 48]. В опытах *in vivo* нефирацетам и церебролизин, восстанавливая нарушенную церебральную гемодинамику, ликвидировали межмедиаторный дисбаланс и повышали потребление глюкозы в стриатуме, а улучшение обучения старых животных активному избеганию совпа-

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

дало с нормализацией в нем и гиппокампе числа N-метил-D-аспаратных (NMDA) и M-холинергических рецепторов [37, 44, 46]. Полосатое тело оказывается также точкой приложения препаратов Гинкго билоба [см. 10].

### Ноотропные и нейропротекторные свойства эпифизарного мелатонина

Гормональный мелатонин секретирует эпифиз, который является небольшой по размеру непарной железой, расположенной у человека в геометрическом центре головного мозга, и с эволюционной точки зрения представляет рудиментарный третий глаз. После того, как 50 лет тому назад был открыт и идентифицирован этот гормон, мировая наука пережила и, впрочем, продолжает переживать и сегодня своего рода “эпифизарный бум”. Эпифизу и мелатонину посвящены десятки монографий, ежегодно в мире публикуются сотни журнальных статей. Причиной повышенного интереса к железе служит открытие у гормона множества чрезвычайно ценных свойств, которые могут быть широко востребованы в клинической практике. В настоящее время они, как и физиология самого эпифиза, довольно полно изучены и описаны [1, 9].

Прежде, чем характеризовать две формы активности мелатонина, имеющие непосредственное отношение к обсуждаемой проблеме — его влияние на познавательные процессы и способность обеспечивать защиту нейронов мозга от повреждения, следует указать на несколько особенностей эпифизарной деятельности. В частности, железа вместе с водителем суточного периодизма супрахиазматическими ядрами гипоталамуса участвует в организации околосуточных колебаний многих физиологических процессов. При этом мелатонин активно секретируется только в темное время суток и, будучи естественным хронобиотиком, обеспечивает синхронизацию биоритмов, неся особую ответственность за фазу ночного сна в базальном цикле сон-бодрствование.

Вырабатываемый специфическими клеточными элементами железы пинеалоцитами гормон поступает преимущественно в ликвор и за счет хорошей липофильности быстро проникает в мозговую ткань, модулируя активность нейронов различных мозговых структур, в том числе участвующих в обеспечении психических функций. На клеточном уровне эффект мелатонина реализуется через посредство разных типов (тормозных и возбуждающих) мембранных и ядерных рецепторов. Существенно, что по мере старения организма в ткани железы прогрессируют дистрофические явления, в результате чего у людей средней возрастной группы плазменное содержание гормона оказывается почти вдвое ниже, чем в пубертатном возрасте.

Что касается способности мелатонина вмешиваться в познавательную деятельность мозга, то в прошлом собственные и литературные наблюдения позволили уже охарактеризовать ее достаточно подробно [7]. Вкратце эти сведения сводятся к следующим положениям. У экспериментальных животных эпифизарный гормон (в виде препарата мелаксена) улучшает процессы памяти и обучения в водном лабиринте и на модели условнорефлекторных оборонительных реакций. При ослаблении памяти в разных модельных ситуациях (острое нарушение мозго-

вой гемодинамики, нейроинтоксикации и т.п.) у мелатонина показаны явные антиамнезические свойства, которые коррелировали в первую очередь с поражениями гиппокампа. Напротив, удаление эпифиза усиливало поведенческие нарушения и мнестический дефект.

Результаты экспериментальных работ согласуются с данными, полученными в исследованиях на людях. Так, молодые здоровые добровольцы реагируют на повторные приемы мелатонина отсроченным во времени увеличением объема зрительной и слуховой памяти, причем у лиц, перенесших в анамнезе черепно-мозговую травму, такой эффект выражен гораздо отчетливее и сходен с действием традиционного ноотропного средства билобила. У пациентов с болезнью Альцгеймера длительное (несколько месяцев) назначение гормонального препарата приводило к заметному улучшению когнитивных функций и некоторых параметров ночного сна.

Посредством мелатонина удается оптимизировать также процессы восприятия. В частности, он усиливает зрительную функцию в виде снижения порога яркостной свето- и цветочувствительности сетчатки глаза, оцениваемой методом компьютерной кампиметрии. Это действие совпадает с эффектом традиционных ноотропов и у лиц пожилого возраста, в отличие от молодых людей, выражено в большей степени.

Ноотропная активность мелатонина во многом базируется на его нейропротекторных свойствах. Известно, что расстройства познавательной деятельности на клеточном уровне характеризуются разнообразными функциональными и органическими нарушениями в работе нейронов головного мозга. А у эпифизарного гормона описана способность посредством различных механизмов противодействовать их повреждению.

Сведения по этому вопросу, суммированные нами ранее [9], сводятся к нескольким моментам. Прежде всего, мелатонин может ограничивать выраженность оксидантного стресса, лимитируя свободнорадикальные процессы путем непосредственной инактивации свободных радикалов (выступая в роли их “ловушки”), а также за счет повышения антиоксидантного потенциала мозговой ткани. Под его влиянием ослабляются митохондриальная дисфункция, нейротоксичность глутамата и накопление окиси азота в качестве последствий оксидантного стресса. Кроме того, присущие мелатонину иммуномодуляторная и противовоспалительная активность обеспечивают понижение выраженности локальных воспалительных реакций, тогда как усиление им экспрессии различных нейротрофинов ведет к оживлению нейрогенеративных процессов. Наконец, мелатонин сдерживает апоптотическую гибель нейронов в целом ряде мозговых образований.

Между тем перечисленные патологические сдвиги лежат и в основе повреждения клеточных элементов nigrostriatной системы при паркинсонизме. Для подтверждения этого достаточно сослаться лишь на несколько фактов. Известно, например, что с целью моделирования патологии используют внутримозговые инъекции нейротоксинов 6-ОДА (6-оксидофамин) либо МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), специфически повреждающих дофаминергические нейроны. При этом

у животных (грызуны, приматы) нарушается синаптическая миссия нигростриатного дофамина с типичными для паркинсонизма акинезией, тремором и ригидностью, а также дефектами в познавательной сфере. Дегенерация нигральных клеток определяется оксидантным стрессом с ростом содержания свободных радикалов, усилением дисфункции митохондрий и падением уровня АТФ, нарастанием апоптоза [27, 33, 49]. Аналогичная картина наблюдается в посмертных образцах черной субстанции, полученных из мозга больных паркинсонизмом [20, 43]. Любопытно, что порой терапия посредством ДОФА (леводопа) усугубляет нейродегенеративный процесс из-за гидроксирования дофамина в 6-ОДА при участии ионов железа [41].

### Паркинсонизм и эпифизарная деятельность

Изложенные сведения, на наш взгляд, дают основание, чтобы искать зависимость между патогенетическими механизмами паркинсонизма и нарушением секреторной деятельности эпифиза и, в частности, среди других причин позволяют связывать когнитивные расстройства, сопутствующие заболеванию, с недостаточностью нейропротекторной роли мелатонина. В пользу этого свидетельствуют три группы фактов: во-первых, паркинсонизму аккомпанирует изменение эпифизарной функции, во-вторых, имеются указания на участие мелатонина в контроле за нормальным и, в-третьих, патологически измененным состоянием нигростриатных механизмов.

О несомненном вовлечении эпифиза в патологический процесс у больных паркинсонизмом говорят наблюдения, согласно которым при заболевании отмечается не только снижение плазменного уровня мелатонина, но и деформация кривой его выработки на протяжении суточного цикла. У пациентов, получавших препараты ДОФА, происходит заметный сдвиг фазы ночной секреции гормона с формированием более четкого циркадианного ритма [23, 34]. Если больным паркинсонизмом электростимулировали внутренний членик бледного шара, это тормозило аномальный дневной подъем плазменной концентрации мелатонина, что четко коррелировало с ослаблением моторных нарушений [25]. Наконец, как установлено на экспериментальных моделях паркинсонических расстройств, колебания выраженности дефектов в двигательной сфере совпадают с вариациями в содержании гормона в крови животных. К тому же страдает нормальное взаимодействие мелатонина и дофамина в ткани полосатого тела [32].

Последнее обстоятельство наводит на мысль, что обнаруживаемый в стриатуме гормон имеет непосредственное отношение к регуляции его функции. В одной из наших ранних работ было установлено, что после введения мелатонина (1 мг/кг) у крыс модифицируется временная динамика стереотипного поведения, вызываемого апоморфином. Последний обладает свойствами стимулятора постсинаптических дофаминовых рецепторов, а обусловленную им стереотипию объясняют нарушением деятельности полосатого тела. Важно, что гормон на такой модели демонстрирует двоякий эффект: на фоне значительной исходной выраженности двигательных автоматизмов он их ограничивает, а в случае слабости, напротив, уси-

ливает. Это позволяло предполагать существование неоднозначного модуляторного контроля мелатонина за стриатной активностью [11].

Позднее такой вывод удалось подтвердить в экспериментах с непосредственной регистрацией ритмики одиночных нейронов полосатого тела крыс. Системное введение мелатонина в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мг/кг) по-разному отражалось на спонтанной и вызванной активности клеток. В одних клеточных элементах показаны тормозные, в других — возбуждающие реакции на гормон, а также двуфазные (сначала торможение, затем — активация) ответы [24, 42]. Предполагается, что действие гормона зависит от изменения скорости поступления ионов кальция в стриатные нейроны через каналы, регулируемые NVDA-рецепторами, и в этом участвуют специфические мелатониновые рецепторы [19].

Модулирующее влияние мелатонина на нигростриатную передачу в естественных условиях, очевидно, приобретает особую значимость при патологии. Есть основания предполагать, что недостаточность описанных выше ноотропных и нейропротекторных свойств гормона служит одним из предрасполагающих факторов для возникновения когнитивных нарушений при паркинсонизме.

В самом деле, удаление эпифиза у крыс либо его функциональное выключение посредством длительного содержания животных на свету усиливает сенсомоторные расстройства, обусловленные унилатеральным введением 6-ОДА или МФТП в черную субстанцию [47]. Такого рода потенцирующий эффект правомерно трактовать как свидетельство слабости защитной роли эпифизарного гормона, которая может реализовываться по двум направлениям — на клеточном и системном уровне.

В опытах *in vitro* и *in vivo* показано, что местное либо системное применение мелатонина ограничивает гибель нейронов черной субстанции и перерождение дофаминергических терминалей в полосатом теле с падением активности тирозингидроксилазы, вызываемые локальными инъекциями упомянутых нейротоксинов. Ослабление спровоцированных ими морфологических сдвигов совпало с восстановлением способности апоморфина вызывать у крыс унилатеральные вращательные движения [18, 21, 37, 38]. Исходя из подобных сведений, уже в конце минувшего века было высказано предположение о целесообразности использования мелатонина с лечебными целями в неврологической практике, в том числе для лечения паркинсонизма [39]. Позднее получен ряд экспериментальных доказательств в пользу этого положения.

Оказалось, что гормональная нейропротекция в отношении клеточных элементов нигростриатной системы, как и нейронов других образований мозга, определяется комплексом причин. Главным фактором защиты служит, вероятно, способность мелатонина ограничивать оксидантный стресс, который неизменно сопровождает поведенческие расстройства, вызванные внутримозговыми инъекциями 6-ОДА и МФТП. Под действием гормона в черной субстанции и стриатуме понижается содержание свободных радикалов, ограничиваются повреждение ДНК и митохондрий, дефекты цитоскелета, восстанавливается энергетический потенциал клеток [26, 28]. В другой ситуации — при моделировании паркинсонизма дли-

тельной затравкой животных ацетатом свинца — предварительное введение мелатонина ограничивало накопление продуктов перекисного окисления липидов и предупреждало падение активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза), а также нормализовало уровень глутатиона в ткани полосатого тела и гиппокампа [31].

Помимо перечисленных клеточных механизмов, мелатонин, по-видимому, обеспечивает профилактический антипаркинсонический эффект и на системном уровне. Он может сводиться к нормализации межструктурных отношений в пределах целого мозга, а также быть обусловлен хронотропными свойствами гормона.

Как отмечалось, в качестве естественного хронобиотика мелатонин участвует в организации более четких колебательных процессов в организме, выступает в роли синхронизатора ряда биологических ритмов. Между тем любая церебральная органическая патология (паркинсонизм в том числе) и аккомпанирующие ей когнитивные расстройства, неизменно сопровождается дизритмией. Напротив, хорошо сформированная ритмика затрудняет развитие заболеваний и облегчает их течение [8]. С этой точки зрения ритморганизующие свойства мелатонина — еще один фактор, который может обеспечивать его лечебные возможности у больных паркинсонизмом. Подобная активность гормона должна уже *a priori* способствовать уменьшению выраженности и другого хронобиологического дефекта, свойственного заболеванию — ослаблению инсомнии. В самом деле мелатонин известен в качестве вполне адекватного гипногенного средства [16].

Изложенные факты позволяют рассматривать возрастное ограничение выработки эпифизарного гормона в качестве одного из патогенетических факторов болезни Паркинсона, по крайней мере ее атеросклеротического варианта, а сопровождающие патологию дементные проявления связывать с дефицитом ноотропной и нейропротекторной активности мелатонина. Отсюда вполне резонно ставить вопрос о правомерности применения его препаратов с лечебными целями. Сегодня уже известны попытки реализовать такую идею на практике.

G. A. Dowling и сотрудники [29] первоначально на ограниченном контингенте больных паркинсонизмом (8 человек) оценили эффективность недельного курса лечения мелатонином (по 5 мг ежедневно). Позднее они же [30] провели более масштабное (40 пациентов) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором препарат использовали на протяжении длительного срока (10 недель) в дозах по 5 и 50 мг. При всей смысловой очевидности испытания лечебных возможностей мелатонина полученные результаты оказались достаточно скромными. Исследователи на основании ЭЭГ и актографической регистрации в соответствии с известными представлениями констатировали преимущественно улучшение веществом качества ночного сна. Ускорялось его наступление и укорачивались периоды пробуждений. Что касается когнитивных и двигательных расстройств, то они (в особенности вторые) менялись гораздо слабее.

При этом необходимо принимать в расчет два момента. Во-первых, как установлено в цитированной работе,

по объективным критериям большая из изученных доз мелатонина оказывалась эффективнее плацебо, однако, по субъективным оценкам больных приемы 5 мг мелатонина гораздо заметнее улучшали их самочувствие. На данное обстоятельство следует обратить особое внимание. Дело в том, что, по нашим и литературным наблюдениям, в отличие от действия большинства лекарственных средств мелатонину не свойственна линейная зависимость доза — эффект, в силу чего результативность более низких его дозировок очень часто оказывается выше [9].

Во-вторых, существенная причина, от которой могут зависеть ограниченные терапевтические возможности гормонального препарата у больных паркинсонизмом, заключается в тяжести церебральной патологии. Следует согласиться с мнением, что при тяжелых формах деменции и моторных нарушений с далеко зашедшим нейродегенеративным процессом возможности любой, в том числе медикаментозной, компенсации весьма ограничены (если вообще вероятны). А ставку необходимо делать в основном на превентивную коррекцию и замедление поведенческих и неврологических расстройств [17]. Отсюда даже отрицательные находки в случае терапии больных паркинсонизмом таким мягко действующим, мало токсичным, но зато обладающим отчетливыми нейропротекторными свойствами средством как мелатонин, не должны порождать у клиницистов излишний скептицизм. Представленные в настоящем обзоре сведения, по нашему мнению, делают оправданным его широкое использование (в комплексе с другими воздействиями) с профилактическими целями при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга вообще и при болезни Паркинсона, в частности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастную инволюцию мозговой железы эпифиза и прогрессирующее с возрастом ограничение выработки гормона мелатонина правомерно рассматривать как один из факторов, предрасполагающих к развитию церебральной нейродегенеративной патологии, в том числе паркинсонизма. Аккомпанирующие ему нарушения познавательной деятельности мозга среди других причин могут определяться слабостью протекторных свойств мелатонина, способного разными путями (прежде всего, за счет противодействия оксидантному стрессу) обеспечивать защиту центральных нейронов от повреждения. После серьезных клинических испытаний эпифизарный гормон, по-видимому, может быть рекомендован в качестве профилактического и лечебного средства в комплексной терапии паркинсонизма, в том числе с целью предупреждения и ограничения как когнитивных, так и двигательных расстройств, сопутствующих заболеванию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике*, Спб., (2007).
2. Э. Б. Арушанян, *Журн. невропатол. и психиат.*, **72**(4), 595 – 603 (1972).
3. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **3**(3), 112 – 130 (1972).
4. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **10**(2), 45 – 72 (1979).

5. Э. Б. Арушанян, *Журн. невропатол. и психиат.*, **87**(6), 925 – 930 (1987).
6. Э. Б. Арушанян, *Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга (ноотропные средства)*, Ставрополь (2004).
7. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 74 – 79 (2005).
8. Э. Б. Арушанян, *Журн. неврол. и психиат.*, 105(11), 73 – 78 (2005).
9. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2007).
10. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(4), 57 – 63 (2008).
11. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Фармакол. и токсикол.*, **51**(2), 38 – 42 (1988).
12. В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн, *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*, Медпресс, Москва (2000).
13. В. В. Захаров, *Неврол. журн.*, **11**(1), 13 – 18 (2006).
14. Г. И. Ковалев, *Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств*, Москва (2005), с. 195.
15. Я. И. Левин, *Рус. мед. журн.*, **13**(7), 1 – 3 (2005).
16. Н. Н. Яхно, *Неврол. журн.*, **11**(1), 4 – 12 (2006).
17. D. Acuna-Castroviejo, A. Coto-Montes, M. Gaia Monti, et al., *Life Sci.*, **60**(2), L23 – 29 (1997).
18. D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, M. Erauzo, et al., *VII Eur. Pineal. Soc. Colloquium*, Barcelona. 45 (1996).
19. Z. I. Alam, A. Jenner, S. F. Daniel, et al., *J. Neurochem.*, **69**, 1196 – 1203 (1997).
20. I. Antolin, J. C. Mayo, R. Sainz, et al., *Brain Res.*, **943**, 163 – 173 (2002).
21. N. J. Bohken, S. Gedela, P. Herath, et al., *Neurosci. Lett.*, **447**, 12 – 16 (2006).
22. R. Bordet R, D. Devos, S. Brique, et al., *Clin. Neuropharmacol.*, **26**, 65 – 72 (2003).
23. J. Castillo, F. V. Montero, and D. Acuna Castroviejo, *J. Pineal Res.*, **12**, 149 – 154 (1992).
24. M. D. Catala, C. Canete-Nicolas, A. Izadi, et al., *Exp. Neurol.*, **32**, 553 – 558 (1997).
25. L. J. Chen, U. Q. Gao, X. J. Li, et al., *J. Pineal Res.*, **39**, 34 – 42 (2005).
26. C. C. Chiueh, R. S. Burns, S. P. Markey, et al., *Life Sci.*, **36**, 213 – 218 (1985).
27. F. Dabbeni-Sala, S. Di Santo, D. Franceschini, et al., *FASEB J.*, **15**, 164 – 170, (2001).
28. G. A. Dowling, J. Mastick, and M. J. Aminoff, *Sleep Res. Online*, **5**, 99 – 103 (2003).
29. G. A. Dowling, J. Mastick, F. Colling, et al., *Sleep Med.*, **6**, 459 – 466 (2005).
30. G. H. El-Sokkary, E. S. Kamel, and R. J. Reiter, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **8**, 461 – 470 (2003).
31. G. Escames and V. Acuna-Castroviejo, *Neuroreport*, **7**, 597 – 600 (1996).
32. S. Fahn and G. Cohen, *Ann. Neurol.*, **32**, 804 – 812 (1992).
33. E. Fertl, E. Auff, A. Doppelbauer, et al., *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement Sect.*, **3**, 41 – 47 (1991).
34. J. A. Grahn, J. A. Parkinson and A. M. Owen, *Progr. Neurobiol.*, **86**, 141 – 155 (2008).
35. B. K. Jin, D. J. Shin, M. J. Jeong, et al., *Neurosci. Lett.*, **245**, 61 – 64 (1998).
36. J. Jin, S. Watabe, and T. Yamamoto, *Pharmacology*, **64**, 119 – 125 (2002).
37. Y. S. Kim, W. S. Joo, B. Jin, et al., *Neuroreport.*, **9**, 2387 – 2390 (1998).
38. Y. S. Kim, W. S. Joo, and S. H. Meang, *Naunyn-Schmiedebert's Arch. Pharmacol.*, **358**, R45 (1998).
39. A. S. Lee, R. S. Duman, and C. Pittenger, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **105**, 17163 – 17168 (2008).
40. H. Maharaj, D. Sukhdev Maharaj, M. Scheepers, et al., *Brain Res.*, **1063**, 180 – 186 (2003).
41. E. B. Naranjo-Rodriguez, B. Pioto-Gomez, and C. Reyes-Vazquez, *Brain Res. Bull.*, **27**, 595 – 600 (1991).
42. A. H. Schapira, *Biochim. Biophys. Acta*, **1366**, 225 – 233 (1998).
43. K. Scheuer, A. Rostock, and R. Bartsch, *Pharmacopsychiatry*, **32**(1), 10 – 16 (1991).
44. M. Tadaiesky, P. A. Dombrowski, C. P. Figueiredo, et al., *Neuroscience*, **156**, 830 – 840 (2008).
45. S. Takeo, H. Hayashi, K. Miyake, et al., *Brit. J. Pharmacol.*, **121**, 477 – 484 (1997).
46. G. L. Willis and S. M. Armstrong, *Physiol. Behav.*, **66**, 785 – 795 (1999).
47. C. Wustmann, H. D. Fischer, and E. Rudolph, *Biomed. Biochim. Acta*, **48**, S243 – S246 (1989).
48. Y. Zhang, V. L. Dawson, and T. M. Dawson, *Neurobiol. Dis.*, **7**, 240 – 250 (2000).

Поступила 25.02.09

## MELATONIN AS HORMONAL DRUG IN THE TREATMENT OF COGNITIVE FUNCTION DISORDERS IN PARKINSONISM

E. B. Arushanyan

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

Pineal hormone melatonin, which is known to possess neuroprotective and nootropic activity, also produces a significant therapeutic effect with respect to various brain pathologies. The review of original and published data suggests that it is expedient to use melatonin in the treatment of cognitive disorders accompanying Parkinson's disease.

**Key words:** Parkinson's disease, melatonin