

## Взаимодействие аналога гормона мелатонина с подсистемами памяти в условиях высокой тревожности

Ю.А. Белозерцев<sup>✉</sup>, В.Л. Колодий, Ф.Ю. Белозерцев

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

<sup>✉</sup> [beloz@mail.ru](mailto:beloz@mail.ru)

### Аннотация

Актуальность работы обусловлена распространенностью неврозов с различным типом тревожности, сопутствующими нарушениями памяти и обучения, что делает необходимым поиск новых средств их коррекции. **Цель исследования** заключалась в определении эффективности терапевтического действия мелаксена в условиях различного типа тревожности испытуемых. **Материалы и методы.** Одинарное слепое исследование выполнено в соответствии с принципами GCP. По данным опросника Спилберга – Ханина 175 испытуемых были разделены на группы с умеренной и высокой личностной или ситуативной тревожностью. Для оценки состояния процедурной, семантической и эпизодической памяти использованы психометрические тесты: заучивание процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в виртуальном лабиринте, «заучивание списка из 30 односложных слов после арифметического счета», «заучивание 30 событий, датированных по времени после арифметического счета». По тесту «троекратного субвокального повторения списка слов» проводили анализ состояния «поддерживающего повторения», а «опознанию вербальной информации на основе структурного и смыслового кода в двух сеансах» – организующего повторения. Мелаксен назначали шесть дней по три мг на прием. Оценку значимости различий (контроль – опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и (U) Манна – Уитни. **Результаты.** В контроле обнаружено, что высокая ситуативная тревожность положительно влияет на обучение процедурному навыку, ухудшает семантическое словесное и эпизодическое обучение. Негативное влияние на обучение высокого уровня личностной тревожности было незначительным. После короткого курса мелаксена достоверно улучшается обучение процедурному навыку в группе лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью. Позитивные сдвиги успешности словесного обучения с участием семантической и эпизодической памяти наблюдались в группах лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью. Позитивного эффекта мелаксена не прослежено в группе с высокой личностной тревожностью. На фоне его действия в группах с умеренной и высокой ситуативной тревожностью улучшается опознание и воспроизведение слов при субвокальном повторении и использовании смыслового кода. **Заключение.** Мелаксен улучшает обучение с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти исключительно в группе лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью.

**Ключевые слова:** тревожность, память, аналог мелатонина мелаксен

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Для цитирования:** Белозерцев Ю.А., Колодий В.Л., Белозерцев Ф.Ю. Взаимодействие аналога гормона мелатонина с подсистемами памяти в условиях высокой тревожности // Психология. Психофизиология. 2023. Т. 16, № 1. С. 81–87. DOI: 10.14529/jpps230108

## Interaction of a melatonin analogue with memory subsystems in high anxiety

Yu.A. Belozertsev<sup>✉</sup>, V.L. Kolodiy, F.Yu. Belozertsev  
Chita State Medical Academy, Chita, Russia  
<sup>✉</sup> beloz@mail.ru

### Abstract

**Introduction.** The prevalence of neuroses with various types of anxiety, as well as concomitant memory and learning disorders, makes it necessary to search for new means of their treatment. **Aim.** The aim of the study was to determine the effectiveness of melaxen in the treatment of various types of anxiety. **Materials and methods.** This single-blind study was performed in accordance with GCP principles. The State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger–Khanin) was used to divide 175 subjects into groups depending on the level of their personal or situational anxiety. Psychometric tests were used for the assessment of procedural, semantic, and episodic memory, including the choice of movement direction in a virtual maze, the memorization of 30 monosyllabic words after numbers, and the memorization of 30 events in their chronological order after numbers. The results obtained in the subvocal rehearsal test were used for the analysis of maintenance rehearsal, while those obtained in the test for recognition of verbal information based on the structural and semantic codes were used for elaborative rehearsal. Melaxen at a dose of 3 mg was prescribed for six days. Statistical processing of the data obtained was performed with the Student's t-test and Mann–Whitney U-test. **Results.** In the control group, a positive effect of high situational anxiety on procedural learning was recorded, with simultaneous impairments of verbal (semantic) and episodic learning. The negative impact of high personal anxiety was insignificant. After a short course of melaxen, procedural skills significantly improved in a group of subjects with moderate and high situational anxiety. Positive changes were observed in verbal learning, including semantic and episodic memory, in subjects with moderate and situational anxiety. The positive effect of melaxen was not observed in subjects with high personal anxiety. In persons with moderate and high situational anxiety receiving melaxen, the recognition and reproduction of words improved with subvocal rehearsal and the use of a semantic code. **Conclusion.** Melaxen improves learning skills associated with procedural, semantic, and episodic memory exclusively in subjects with moderate and high situational anxiety.

**Keywords:** anxiety, memory, melatonin analog, melaxen

*The authors declare no conflict of interest.*

**For citation:** Belozertsev Yu.A., Kolodiy V.L., Belozertsev F.Yu. Interaction of a melatonin analogue with memory subsystems in high anxiety. *Psikhologiya. Psikhofiziologiya = Psychology. Psychophysiology.* 2023;16(1):81–87. (in Russ.) DOI: 10.14529/jpps230108

### Введение

Актуальность настоящей работы обусловлена распространенностью неврозов с различным типом тревожности, сопутствующими нарушениями сна, памяти и обучения, что делает необходимым поиск новых средств их коррекции. Ноотропной и анксиолитической активности мелаксена дают различные оценки. Я.П. Левин (2005) считает, что мелаксен способен нормализовать сон и когнитивную деятельность при различных формах инсомнии [1]. Аналог гормона мелатонина сокращает время засыпания, снижает длительность бодрствования во сне и угнетает появление феномена

«альфа-дельта сон». Большим достоинством мелаксена является отсутствие утренних постсомнических расстройств [1–3]. Однако устойчивость его психотропного действия невелика и зависит от многих факторов [4]. Имеющийся опыт не дает окончательных рекомендаций и по времени его использования, так как его эффекты мелаксена ослабевают через 7–10 дней [2, 3]. Данная проблема может быть решена путем его использования при определенных типах тревожности пациентов.

**Цель:** выявить эффективность терапевтического действия мелаксена в условиях различного типа тревожности испытуемых.

**Материалы и методы.** Одинарное слепое исследование выполнено на базе кафедры фармакологии и неврологии в соответствии с принципами GCP по стандартному протоколу с одобрения Комитета по этике ЧГМА. По данным опросника Спилбергера – Ханина<sup>1</sup>, 173 испытуемых были разделены на группы с умеренной ( $n = 65$ ) и высокой личностной ( $n = 48$ ) или высокой ситуативной тревожностью ( $n = 60$ ). Для оценки состояния процедурной, семантической и эпизодической памяти использованы психометрические тесты: заучивание процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в виртуальном лабиринте, «заучивание списка из 30 односложных слов после арифметического счета», «заучивание 30 событий, датированных по времени после арифметического счета». Анализ состояния «поддерживающего повторения» проводили по тесту «троекратного субвокального повторения списка односложных слов», а организующего повторения – по «опознанию вербальной информации на основе структурного и смыслового кода в двух сеансах» [5–7]. В каждой серии исследований выделяли контрольную подгруппу лиц, получивших плацебо. Аналог гормона мелатонина (мелаксен) назначали 6-дневным курсом по три мг на прием. Оценку значимости различий (контроль–опыт) выполнили по критерию (t) Стьюдента и (U) Манна – Уитни.

**Результаты.** В серии контрольных исследований обнаружено, что высокая ситуативная тревожность положительно влияет на обучение процедурному навыку с использованием пространственного мышления. Так, на фоне высокой ситуативной тревожности уменьшается время выработки процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в пространственном лабиринте на 16,0 % ( $p \leq 0,01$ ). Вместе с тем при ситуативной форме тревожности пациентов ухудшается в среднем на 7,4–8,0 % семантическое словесное и эпизодическое обучение ( $p \leq 0,05$ ). Негативное влияние высокого уровня личностной тревожности на обучение с участием системы процедурной, семантической и эпизодической памяти было незначительным (табл. 1).

Согласно полученным данным назначение 6-дневного курса мелаксена (аналог гормона мелатонина) неодинаково изменяет функциони-

рование процедурной, семантической и эпизодической систем и механизмов памяти (табл. 1, 2). Причем эффективность мелаксена зависит от уровня тревожности испытуемых.

В частности после короткого курса мелаксена достоверно улучшается обучение процедурному навыку исключительно в группе лиц с умеренной тревожностью по сравнению с контрольными наблюдениями (табл. 1). Успешность словесного обучения с участием семантической и эпизодической памяти как эффект мелаксена определяется уровнем и типом тревожности.

В группе лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью под влиянием препарата в четвертом сеансе обучения на 10,0–21,0 % повышается объем воспроизведения заученного вербального материала с участием долговременной семантической памяти и на 11,4–14,5 % – объем воспроизведения событий, датированных по времени с участием долговременной эпизодической памяти ( $p \leq 0,05$ ). В группе лиц с высокой личностной тревожностью не прослежено позитивного эффекта мелаксена (табл. 1). Таким образом, влияние аналога гормона мелатонина на успешность научения зависит от типа и уровня тревожности.

Как известно, научению благоприятствует поддерживающее повторение, благодаря которому информация удерживается в памяти, но не подвергается более глубокой обработке, а также организующее повторение, которое подвергает информацию, например, опознанию с помощью семантического кодирования [5, 7]. В нашем исследовании проанализировано состояние функции повторения информации перед воспроизведением вербального материала различного уровня сложности на фоне действия мелаксена.

Результаты контрольных наблюдений свидетельствуют об отсутствии влияния уровня тревожности на эффекты воспроизведения в тесте субвокального поддерживающего повторения и тесте организующего повторения информации с использованием смыслового кодирования. На фоне действия аналога гормона мелатонина в группе лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью растет успешность опознания и воспроизведения слов при субвокальном повторении на 21,4 %, а при использовании смыслового кода – на 19,6 % ( $p \leq 0,05$ ). Напротив, не наблюдается четких изменений

<sup>1</sup> Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психодиагностике. СПб.: Питер, 2001. 276 с.

Таблица 1  
Table 1

Влияние мелаксена на эффективность научения с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти в зависимости от типа тревожности  
Melaxen and its effects on learning involving procedural, semantic, and episodic memory depending on the type of anxiety

Уровень тревожности (n) Anxiety level	Обучение до критерия лабиринтного навыку (с) Virtual maze test (sec.)	Индекс заучивания слов-терминов (%) Memorization of words		Индекс заучивания событий (%) Memorization of events	
		Третий сеанс session	четвертый сеанс session	третий сеанс session	четвертый сеанс session
Контроль / Control group					
Умеренная тревожность / Moderate anxiety (n = 65)	1149,0 ± 41,0	56,10 ± 2,11	64,40 ± 2,05	42,50 ± 2,21	50,30 ± 1,98
Высокая ситуативная тревожность / High situational anxiety (n = 60)	967,0 ± 21,0*	47,70 ± 2,82*	54,20 ± 2,38*	35,10 ± 2,38*	42,90 ± 2,87*
Высокая личностная тревожность / High personal anxiety (n = 48)	994 ± 31	47,90 ± 2,64*	62,60 ± 2,59	41,20 ± 1,81	45,30 ± 1,62
Мелаксен (3 мг/сутки, курс 6 дней) / Melaxen (3 mg/day for 6 days)					
Умеренная тревожность / Moderate anxiety (n = 41)	966,0 ± 57,9*	63,60 ± 3,09	74,80 ± 3,22*	49,40 ± 3,59	58,80 ± 2,54*
Высокая ситуативная тревожность / High situational anxiety (n = 32)	856,0 ± 63,9	62,80 ± 4,14*	74,70 ± 4,66*	39,20 ± 4,35	54,30 ± 3,45*
Высокая личностная тревожность / High personal anxiety (n = 32)	989,0 ± 39,0	53,85 ± 3,69	66,60 ± 4,22	38,30 ± 3,8	51,36 ± 3,30

*Примечание.* Статистическая значимость различий между параметрами – контроль умеренная тревожность – контроль высокая тревожность и контроль – препарат в группах с различным уровнем и типом тревожности: \* – при уровне значимости  $p < 0,05$ .

*Note.* Statistical significance between control moderate anxiety/control high anxiety and control/therapy in subjects with different levels and types of anxiety: \* significant at  $p < 0.05$ .

Таблица 2  
Table 2

Влияние аналога гормона мелатонина на функцию механизма, поддерживающего и организующего повторения слов  
The effect of an analogue of the hormone melatonin on the function of the mechanism that supports and organizes the repetition of words

Уровень тревожности (n) Anxiety level	Индекс успешности поддерживающего повторения (%) Maintenance rehearsal test	Индекс успешности организующего повторения на основе смыслового кода (%) Semantic code-based elaborative rehearsal
1	2	3
Контроль / Control group		
Умеренная тревожность / Moderate anxiety (n = 65)	44,20 ± 2,29	40,80 ± 3,78
Высокая ситуативная тревожность / High situational anxiety (n = 60)	38,70 ± 3,74	42,80 ± 2,18
Высокая личностная тревожность / High personal anxiety (n = 48)	40,70 ± 3,79	36,70 ± 2,46
Мелаксен (3 мг/сутки, курс 6 дней) / Melaxen (3 mg/day for 6 days)		
Умеренная тревожность / Moderate anxiety (n = 25)	55,90 ± 4,29*	54,20 ± 4,32*

Окончание табл. 2  
Table 2 (end)

1	2	3
Высокая ситуативная тревожность / High situational anxiety (n = 17)	60,10 ± 4,53*	62,40 ± 4,63*
Высокая личностная тревожность / High personal anxiety (n = 17)	32,90 ± 1,45	43,30 ± 4,26

*Примечание.* Статистическая значимость различий между параметрами – контроль умеренная тревожность – контроль высокая тревожность и контроль – препарат в группах с различным уровнем и типом тревожности: \* – при уровне значимости  $p < 0,05$ .

*Note.* Statistical significance between control moderate anxiety/control high anxiety and control/therapy in subjects with different levels and types of anxiety: \* – significant at  $p < 0.05$ .

поддерживающего и организующего повторения у лиц с высокой личностной тревожностью (табл. 2).

### Обсуждение

Таким образом, исключительно при высокой личностной тревожности страдает влияние препарата на процессы научения и припоминания с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти. Причем на фоне действия аналога мелатонина отсутствуют сдвиги успешности функционирования поддерживающего и организующего повторения у лиц с высокой личностной тревожностью. Причину различий следует искать как в особенностях молекулярного действия мелаксена на нейрональные сети мозга [8, 9], так и функционально-структурных изменений мозга при различном уровне и типе тревожности [2, 6, 10, 11]. Мелаксен посредством мобилизации мелатониновых рецепторов нейронов определенных структур мозга способен улучшать когнитивную деятельность и сон. Оба свойства препарата имеют большое значение для восстановления ночной и дневной когнитивной деятельности, нарушенной неврозами. Полагают, что мелатонин (действующая субстанция мелаксена) ограничивает чрезмерную активность лимбических структур, прежде всего, гиппокампа. Контроли-

рующий эффект мелатонина может реализовываться через его рецепторы, представленные в клеточных элементах гиппокампа, прямо вовлеченного в организацию процессов обучения и памяти [8, 12]. В частности мобилизующее влияние мелаксена на память может быть обусловлено увеличением в гиппокампе и неокортексе молекул нервных клеток NCAM, активирующих синаптическую передачу и формирование долговременной потенции синаптической передачи [13]. Полученные результаты следует принимать во внимание при назначении мелаксена для терапии когнитивных расстройств различного генеза.

### Заключение

Высокая ситуативная тревожность ухудшает процессы обучения с участием систем семантической и эпизодической памяти, но положительно влияет на обучение процедурному навыку с использованием пространственного мышления. Очевидно, что уровень и тип тревожности контролируют процессы взаимодействия аналога гормона мелатонина с системами памяти. Мелаксен улучшает научение и припоминание с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти при высокой ситуативной или умеренной тревожности пациентов.

### Список источников

1. Левин Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 7. С. 498–500.
2. Влияние мелаксена в сочетании с сеансом дремоты на процессы обучения при бессоннице / Ю.А. Белозерцев, Ф.Ю. Белозерцев, С.В. Юнцев и др. // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 2. С. 98–103.
3. Левин Я.И., Ковров Г.В. Некоторые современные подходы к терапии инсомний // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 18–21.

4. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь. 2006. 119 с.
5. Баддли А., Айзенк М., Андерссон М. Память. Москва: Питер. 2011. 554 с.
6. Коррекция когнитивных расстройств при инсомнии / Ю.А. Белозерцев, Ф.Ю. Белозерцев, Ю.А. Ширшов, С.В. Юнцев. Чита: Изд. ЧГМА. 2016. 121 с.
7. Солсо Р. Когнитивная психология. СПб.: Питер. 2006. 587 с.
8. Marshall L., Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation // *Trends in Cognitive Sciences*. 2007. Vol. 11, № 10. P. 442–450
9. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalisation of the MT1 receptor with neural and glial markers / L.P. Niles, K.J. Armstrong, L.M. Rincon Castro et al. // *BMC Neuroscience*. 2004. Vol. 10. P. 1186–1195.
10. Jean-Louis G., von Gizycki H., Zizi F. Melatonin effects in sleep. Mood and cognition in elderly with mild cognitive impairment // *Journal of Pineal Research*. 1998. Vol. 25. P. 177–183.
11. Zhdanova I.V., Friedman L. Melatonin for treatment of sleep and mood disorders. Natural medications for psychiatric disorders: considering the alternatives. Ed. Mischolon D., Rosenbaum J. Philadelphia: Williams and Wilkins. 2002. P. 147–174.
12. Naranjo-Rodriguez E.V., Prieto-Gomez B., Reyes C. Melatonin modifies the spontaneous multi-unit activity recorded in several brain nuclei of freely behaving rats // *Brain Research Bulletin*. 1991. Vol. 27(5). P. 595–600.
13. A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the hippocampus and cortex / G. Baudas, V.S. Nedzvetsky, P.A. Nerush et al. // *Neuroscience Letters*. 2002. Vol. 326. № 2. P. 109–112.

Поступила 14.12.2022; одобрена после рецензирования 20.01.2023; принята к публикации 25.01.2023.

#### Информация об авторах

**Белозерцев Юрий Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, Читинская государственная медицинская академия (Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а); ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5331-474X>; e-mail: [beloz@mail.ru](mailto:beloz@mail.ru)

**Колодий Василина Леонидовна**, научный сотрудник, соискатель, Читинская государственная медицинская академия (Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а); e-mail: [kolodiyvasilina@gmail.com](mailto:kolodiyvasilina@gmail.com)

**Белозерцев Феликс Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии, Читинская государственная медицинская академия (Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а); ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0648-5154>; e-mail: [belozertcev@Chita.ru](mailto:belozertcev@Chita.ru)

#### Заявленный вклад авторов:

**Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю.** – проведение исследований, анализ полученных данных, написание статьи.

**Колодий В.Л.** – проведение исследований, анализ полученных данных.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

#### References

1. Levin Ya.I. Melatonin (melaxen) in the treatment of insomnia. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2005;13(7):498–500. (in Russ.).
2. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.Yu., Yuntsev S.V. et al. Influence of melaxen in combination with a nap session on learning processes in insomnia. *ENI Zabaikal'skii meditsinskii vestnik = ENI Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2013;2:98–103. (in Russ.).
3. Levin Ya.I., Kovrov G.V. Some modern approaches to the treatment of insomnia. *Lechashchii vrach = Attending physician*. 2003;4:18–21.
4. Arushanyan E.B. *Unikal'nyi melatonin* [Unique melatonin]. Stavropol. 2006:119. (in Russ.).
5. Buddley A., Eysenck M., Andersson M. *Pamyat'* [Memory]. Moscow: Piter. 2011:554. (in Russ.).

6. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.Yu., Shirshov Yu.A., Yuntsev S.V. *Korreksiya kognitivnykh rasstroystv pri insomnii* [Correction of cognitive disorders in insomnia]. Chita: ChGMA. 2016:121. (in Russ.).

7. Solso R. *Kognitivnaya psikhologiya* [Cognitive psychology]. St. Petersburg: Peter. 2006:587. (in Russ.).

8. Marshall L., Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*. 2007;11(10):442–450

9. Niles L.P., Armstrong K.J., Rincon Castro L.M. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neural and glial markers. *BMC Neuroscience*. 2004;10:1186–1195.

10. Jean-Louis G., von Gizycki H., Zizi F. Melatonin effects in sleep. Mood and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *Journal of Pineal Research*. 1998;25:177–183.

11. Zhdanova J.V., Friedman L. Melatonin for treatment of sleep and mood disorders. Natural medications for psychiatric disorders: considering the alternatives. Ed. Mischolon D., Rosenbaum J. Philadelphia: Williams and Wilkins. 2002:147–174.

12. Naranjo-Rodriguez E.V., Prieto-Gomez B., Reyes C. Melatonin modifies the spontaneous multi-unit activity recorded in several brain nuclei of freely behaving rats. *Brain Research Bulletin*. 1991;27(5):595–600.

13. Baudas G., Nedzvetsky V.S., Nerush P.A. et al. A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the hippocampus and cortex. *Neuroscience Letters*. 2002;326(2):109–112.

*Submitted 14.12.2022; approved after reviewing 20.01.2023; accepted for publication 25.01.2023.*

*About the authors:*

**Yuri A. Belozertsev**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Chita State Medical Academy (39a, Gorky str., Chita, 672090, Russia); ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5331-474X>; e-mail: [beloz@mail.ru](mailto:beloz@mail.ru)

**Vasilina L. Kolodiy**, researcher, applicant Chita State Medical Academy, Chita (39a, Gorky str., Chita, 672090, Russia); e-mail: [kolodiyvasilina@gmail.com](mailto:kolodiyvasilina@gmail.com)

**Felix Yu. Belozertsev**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Chita State Medical Academy (39a, Gorky str., Chita, 672090, Russia); ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0648-5154>; e-mail: [belozertcev@Chita.ru](mailto:belozertcev@Chita.ru)

*Contribution of the authors:*

**Yu.A. Belozertsev, F.Yu. Belozertsev** – data collection, analysis of empirical materials, writing the text.

**V.L. Kolodii** – data collection and analysis.

*All authors have read and approved the final manuscript.*