

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА: НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ**

© С. В. Мичурина,¹ Д. В. Васендин,² И. Ю. Ищенко¹

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН,

Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,

Новосибирск, Россия

E-mail: vasendindv@gmail.com

В последнее время исследователями и клиницистами уделяется большое внимание изучению гормона эпифиза — мелатонина в самых разных аспектах. Растет число публикаций, указывающих на многогранность влияния мелатонина на организм и его активное участие во многих физиологических процессах. Имеются убедительные данные литературы, что мелатонин, обладая универсальными свойствами, участвует практически во всех процессах жизнедеятельности, контролирует многие функции организма, которые, в свою очередь, определяются своеобразием его биологической роли. Нередко эти данные противоречивы и уже по этой причине трудны для анализа. В обзоре рассматриваются и обсуждаются имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе данные о роли мелатонина в физиологических и патологических процессах, а также некоторые перспективы его изучения и практического клинического применения.

Ключевые слова: мелатонин, эпифиз, функции, механизмы защитного действия.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 3. С. 257—271. 2018

S. V. Michurina,¹ D. V. Vasendin,² I. Yu. Ishchenko.¹ PHYSIOLOGICAL AND BIOLOGICAL EFFECT OF MELATONIN: SOME RESULTS AND PROSPECTS OF STUDYING.

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russia; ² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, e-mail: vasendindv@gmail.com.

Lately, researchers and clinicians paid great attention to the study of specific pineal hormone melatonin in various aspects. A growing number of publications indicate the versatility of the influence of melatonin on the body and its active participation in many physiological processes. There is strong literary evidence that melatonin is involved in almost all processes of life, controlling many functions of the body, a manifestation of what are quite versatile therapeutic properties of melatonin, which, in turn, are determined by the originality of its biological role. But often these data are contradictory and for this reason difficult to analyze. This review considers and discusses the existing domestic and foreign literature data on the role of melatonin in physio-

logical and pathological processes, as well as some prospects for its study and practical clinical application.

Key words: melatonin, pineal gland, functions, mechanisms of protective action.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 3. P. 257—271. 2018

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают сведения о важной регуляторной роли эпифиза (шишковидной, или пинеальной железы) и его основного гормона мелатонина в различных физиологических процессах в организме. Мелатонин принимает участие в регуляции сна, деятельности эндокринной системы, системы кровообращения и иммунитета [8, 9, 23]. Он является древнейшей плейотропной сигнальной молекулой. Эпифиз — эндокринная железа, действующая за счет синхронизации эндогенных и экологических ритмов через его основной продукт секреции — гормон мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), особенно в цикле свет—темнота. Производство этого гормона обладает суточным ритмом с более высокими уровнями содержания в плазме в темное время суток и более низкими уровнями в течение светового периода. Мелатонин оказывает влияние на нормализацию нарушений в результате разницы в часовых поясах, на снижение степени кардиометаболического риска, осуществляет защиту от рака и старения, влияет также на эндокринную/репродуктивную системы (функция половых желез, щитовидной железы и надпочечников) и иммунную систему (активность лейкоцитов). Ключевая роль мелатонина определяется тем, что ритмам его продукции подчинены все эндогенные ритмы организма.

Эпифиз как морфологическая структура известен уже более 2000 лет, еще древнеиндийские философы считали его органом ясновидения и даже органом размышлений о перевоплощении души.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ МЕЛАТОНИНА

В истории эндокринологии эпифиз был первым органом, описанным и изученным как эндокринная железа. Термин «эпифиз» является синонимом термина «шишковидная железа», введенного в обиход К. Галеном, который предполагал, что он является регулятором лимфатических желез. В 1664 г. Рене Декарт в своей книге «Трактат о человеке» дал схематичное изображение шишковидной железы и высказал мысль о том, что эпифиз является вместилищем души, а также местом соединения восприятия органов чувств. Первое исследование, посвященное этому органу, принадлежит русскому исследователю В. Юрскому, написавшему в 1665 г. диссертацию «De Glandula Pinealis», в которой он подверг критике взгляды Р. Декарта. В XVII—XVIII вв. было проведено подробное морфологическое описание железы. Первые экспериментальные физиологические исследования принадлежат И. Ф. Циону (1900 г.), установившему, что экстракт из эпифиза в малых дозах ускоряет, а в больших — усиливает и замедляет деятельность сердца. В своей книге «Кризис эндокринологии» (1927 г.) А. А. Богомолец категорически отвергал значение эпифиза как железы внутренней секреции. При этом он писал: «...она (пинеальная железа) лишена всякого физиологического значения и представляет рудимент, пестротой своего морфологического состава уже в норме являющийся терагоидным образованием». В начале XX в. накапливаются работы, свидетельствующие, что шишковидная железа все-таки является эндокринным органом. Но лишь с открытием мелатонина эпифизу был однозначно определен статус эндокринного органа. В середине XX в. большой вклад в изучение эпифиза был внесен отечественными учеными. В 1941 г. Б. П. Кучеренко впервые опубликовал морфологическое описание ткани эпифиза в гипофункциональном состоянии, а А. М. Хелимский в 1953 г. опубликовал

работу о возрастной инволюции эпифиза [15]. Эпифизарный гормон — мелатонин — был открыт в 1958 г. американским дерматологом А. Лернером. В поисках средств для лечения пигментных дерматозов его внимание привлекло наблюдение Мак-Корда и Аллена об осветляющем действии на кожу амфибий экстракта пинеальной железы. Из многих тысяч свиных эпифизов А. Лернер с соавторами изолировали мощный фактор, осветляющий кожу, и назвали его мелатонином. Свое название данный гормон получил от действия на пигментные клетки (меланоциты). Он вызывал агрегацию меланина в центральной части меланоцитов, в результате чего уменьшалась интенсивность окрашивания кожи.

МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ И МЕТАБОЛИЗМ МЕЛАТОНИНА

Открытие мелатонина как первого гормона, специфичного для эпифиза, вызвало серию исследований, направленных на выяснение механизма образования данного вещества в организме. Шишковидная железа состоит из клеток двух видов: пинеалоцитов (которые доминируют и продуцируют индоламины, главным образом мелатонин и пептиды — такие, как аргининвазопрессин) и нейроглиальных клеток. Эта железа представляет собой структуру эпиталамуса и расположена по срединной плоскости глубоко между полушариями. Эпифиз связан с многослойным участком эндодимы задней стенки третьего желудочка, называемым субкомиссуральным органом. В пинеальной железе информация от нейронов, модифицированная условиями освещения, превращается в химические сигналы. Получая информацию о состоянии внешнего фотопериодизма, этот эндокринный орган трансформирует ее в эндокринный ответ, вырабатывая мелатонин. У человека световой цикл воспринимается сетчаткой глаза. Оттуда нервный сигнал по ретиногипоталамическому тракту поступает в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, а далее — в верхний шейный ганглий. Из верхнего шейного ганглия информация об освещенности поступает в эпифиз: в ганглиях синтезируется норадреналин, который выделяется нервными окончаниями непосредственно в паренхиму (пинеалоциты) железы, что в конечном итоге приводит к запуску реакций, направленных на синтез мелатонина [38]. В настоящее время процесс биосинтеза мелатонина изучен достаточно подробно. По своей химической структуре он является биогенным амином, относящимся к классу индолов — 5-метокси-N-ацетилтриптамин. Начальным звеном в цепи синтеза мелатонина является незаменимая аминокислота триптофан. Затем происходят следующие превращения: триптофан → 5-гидрокситриптофан → 5-гидрокситриптамин (серотонин) → N-ацетилсеротонин → мелатонин (последние 2 превращения происходят при участии ферментов гидроксииндол-O-метилтрансферазы и N-ацетилтрансферазы) [59]. Полагают [13], что до 90 % циркулирующего в кровотоке мелатонина метаболизируется в печени благодаря микросомальным цитохромам P-450 в результате гидроксирования и деметилирования. Образовавшиеся в печени N-ацетилсеротонин и 6-гидроксимелатонин в виде соответствующих сульфатов и глюкуронидов экскретируются с мочой. Показано, что ночная экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой, измеренная в 08.00 ч, отражает ночное содержание мелатонина в крови, соответствующее 02.00 ч. По содержанию в моче основного метаболита мелатонина можно судить о состоянии мелатонинобразующей функции пинеальной железы. Лишь незначительная часть этого гормона (около 10 %) экскретируется в неизменном состоянии. Процесс метаболизма мелатонина происходит также в головном мозге с образованием N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамина, трансформирующегося в N1-ацетил-5-метоксикинурамин. Последний обеспечивает защиту нервных клеток от перекисного окисления липидов и нейротоксинов [46], независимо от исходного соединения эффективно участвует в поддержании митохондриального баланса как в норме, так и при патологии [59]. Особенностью продукции гормона эпифизом является

выраженная суточная цикличность с пиками в ночное время. Его концентрация днем составляет 1—3 пг/мл. Максимум ночной секреции этого индоламина приходится на 02.00 ч ночи и составляет у человека 42—75 пг/мл. Увеличение уровня эпифизарного гормона в ночное время обнаружено в спинномозговой, овариальной, фолликулярной, семенной и амниотической жидкостях, а также в слюне, грудном молоке и в жидкости передней камеры глаза. Показано, что в ночное время суток в сыворотке крови человека концентрация возрастает примерно в 30 раз [30, 33]. Даже кратковременное освещение (силой 0.1—1.0 лк) подавляет процесс синтеза данного биогенного амина. Это обусловлено повышением или понижением активности ферментов в разное время суток, участвующих в синтезе мелатонина. Влияние светового потока на синтез мелатонина зависит от многих физических составляющих — длины волны, мощности светового потока и даже спектра. Показано, например, что световые импульсы длительностью 1 мс эффективно подавляют синтез эпифизарного гормона, однако при этом отмечаются видовые различия. Так, для белых крыс достаточно 0.0005 мВ/см² мощности светового потока, чтобы снизить продукцию мелатонина, в то время как для земляных белок для достижения подобного эффекта уровень светового облучения должен быть не меньше 1850 мВ/см² [58]. Известно, что биосинтез мелатонина в большей мере зависит от спектрального состава светового потока и что степень этого влияния возрастает с уменьшением длины волны: ни инфракрасный, ни красный свет на мелатонинообразующую функцию эпифиза практически не влияют. Под влиянием желтого света она, хоть и слабо, но все же изменяется, зеленый — вызывает заметное уменьшение продукции мелатонина, а голубой — оказывает сильное влияние. Преобладание зеленого и голубого спектров объясняет максимальное снижение концентрации индоламина в полдень и летний всплеск гормональной активности половых желез у многих млекопитающих: голубой и зеленый подавляют мелатонинообразующую функцию эпифиза. Так, для подавления секреции мелатонина у хомячков наиболее эффективен голубой свет. На крыс эффективнее всего действует белый свет в сочетании с зеленым, голубым и красным. Однако красный свет не может расцениваться как абсолютно индифферентный по отношению к синтезу мелатонина. Показано, что длительное облучение красным светом также подавляет продукцию этого гормона [29, 30]. Выявлено угнетающее влияние на синтез мелатонина электромагнитных полей, никотина, алкоголя, кофе и других стимуляторов ЦНС, многих фармакологических средств (бензодиазепины, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция).

Синтезированный в эпифизе гормон не накапливается в органе, а путем пассивной диффузии поступает из пинеалоцитов в кровотоки. Доказана роль гемоглобина в транспорте мелатонина до органов-мишеней [9, 45]. Транспортером является альбумин крови. Мелатонин имеет короткий период полураспада (около 30 мин) и быстро устраняется из кровотока. Он поступает в печень, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроновой кислотой с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-SOM, aMT6s), главного метаболита, который выводится с мочой. Определение уровня эпифизарного гормона в плазме крови требует получения образцов крови через короткие промежутки времени. Этого можно избежать, определяя уровень 6-SOM в моче. Около 90 % мелатонина секретируется с мочой в форме aMT6s, и уровень aMT6s хорошо коррелирует с уровнем исследуемого гормона в крови в период сбора проб мочи.

РИТМИЧНОСТЬ ПРОДУКЦИИ МЕЛАТОНИНА

Известно, что ритм продукции мелатонина эпифизом носит циркадианный характер. Синтез и выделение этого гормона стимулируется темнотой и ингибируется светом [6]. В течение световых часов фоторецепторные клетки сетчатки глаза гиперполяризованы, нервный сигнал не поступает в супрахиазматическое

ядро [38]. В это время система ретиногипоталамус—эпифиз находится в покое, мелатонина секретируется мало. С наступлением темноты гиперполяризация фоторецепторов исчезает, нервный сигнал высвобождает норадреналин, активируя таким образом систему ретиногипоталамус—эпифиз; количество α_1 - и β_1 -адренорецепторов в эпифизе увеличивается. Увеличивается активность ферментов, которые регулируют синтез мелатонина, инициируя его выделение. У человека после наступления темноты содержание эпифизарного гормона нарастает постепенно, достигая своего максимума в середине темной фазы суток [29, 30]. С изменением длины светового дня меняется характер формирования ночного пика мелатонина, что, как считается, обеспечивает формирование сезонных ритмов. В весенние месяцы (удлинение светового дня) синтез гормона падает, а осенью (укорочение светового дня) наблюдается обратная картина [19]. Однако при этом суточная ритмика образования мелатонина сохраняется. Эти изменения обусловлены изменениями активности ключевых ферментов синтеза этого гормона N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-метилтрансферазы, что превращает эпифиз в своеобразные биологические «часы», имеющие прямое отношение к регуляции сезонных и суточных ритмов в организме. В рамках поддержания циркадианного ритма организма мелатонин контролирует цикл «сон—бодрствование» [51, 65], суточные изменения локомоторной активности, температуры тела.

РЕГУЛЯЦИЯ МЕЛАТОНИНОМ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЭПИФИЗА И СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА ПО ПРИНЦИПУ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Фотопериодический сигнал, переключаясь в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, поступает через ряд звеньев к пинеальной железе. Мелатонин по принципу обратной связи ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих структурах [37]. Так, гормон тормозит спонтанную ритмику одиночных нейронов и ингибирует метаболические процессы в изолированных супрахиазматических ядрах гипоталамуса. В переднем гипоталамусе (преоптическая и медиобазальная области) обнаружена самая высокая, по сравнению с прочими мозговыми структурами, плотность мелатониновых рецепторов [13]. Аппликация мелатонина непосредственно в область супрахиазматического ядра гипоталамуса модифицирует фазу и период локомоторного суточного ритма, и в то же время разрушение ядра предупреждает появление синхронизирующего эффекта системно вводимого гормона.

В настоящее время общепризнано, что эпифиз является структурой, выступающей в роли посредника между внешним миром и внутренней средой организма и обеспечивающей процессы временной адаптации организма. Фактические данные, указывающие на то, что эпифиз способен регулировать функциональное состояние супрахиазматического ядра гипоталамуса, позволили отдельным исследователям [25] предположить, что именно эпифиз является «биологическим хронометром» организма, ход которого постоянно сверяется с изменением освещенности. Некоторые авторы полагают, что эндогенная ритмичность производится именно супрахиазматическим ядром, в то время как сетчатка глаза и шишковидная железа участвуют в предотвращении десинхронизации внутренних ритмов. Высказываются предположения о видовых различиях в функционировании железы [3]. Так, эпифизэктомия у млекопитающих в отличие от птиц не приводит к грубым нарушениям суточного периодизма, а следовательно, не выполняет собственной осцилляторной функции, подчиняясь лишь командам ведущего ритмоводителя — супрахиазматического ядра гипоталамуса. Отношения между гиппокампом и мозговыми структурами (супрахиазматическое ядро и эпифиз), участвующими в синхронизации биоритмов, определяют как реципрокные и функционально конкурентные. Показана физиологическая роль супрахиазмати-

ческого ядра в синхронизации, а гиппокамп — в десинхронизации колебательных процессов. Гормон эпифиза мелатонин оказывает модулирующее влияние на гиппокамп, меняя его хронотропную активность [1, 2, 62]. В вечернее время мелатонин ограничивает θ -ритм (тета-ритм — эндогенный ритм с частотой 4—7 Гц в гиппокампе).

Эпифиз, исторически являвшийся «третьим глазом» холоднокровных, у млекопитающих утратил способность непосредственно реагировать на свет и превратился в железу внутренней секреции, находящуюся под покровом больших полушарий мозга [10].

ВЕЩЕСТВА, СИНТЕЗИРУЕМЫЕ В ЭПИФИЗЕ

Эпифиз секретирует 3 группы веществ: синтезируемые экстрапинеально и поступающие в эпифиз; синтезируемые экстрапинеально, но захватываемые пинеалоцитами из кровяного русла, и синтезируемые непосредственно в пинеалоцитах [30]. В пинеальной железе обнаружены пептидные гормоны (энкефалин, вазоактивный интестинальный полипептид, соматостатин, окситоцин, гипоталамические релизинг-факторы, аргининвазопрессин, нейрофизины и др.) и биогенные амины (серотонин, норадреналин, гистамин, ГАМК, таурин, глутамат). Набор пептидов может варьировать, что зависит от видовой принадлежности животных. Например, в эпифизе млекопитающих синтезируется аргининвазопрессин, а у низших позвоночных — аргининвазотоцин. В мембранах пинеалоцитов обнаружены α - и β -адренорецепторы (подтипы адренорецепторов), рецепторы дофамина, простагландинов, глутамата, глицина, половых гормонов, в том числе эстрогенов, которые повышают синтез мелатонина. Выделяют мелатонин экстрапинеальный и синтезируемый в эпифизе. Гормон выявлен практически во всех участках желудочно-кишечного тракта млекопитающих. При этом один из ферментов синтеза мелатонина гидроксииндол-О-метилтрансфераза был обнаружен также в кишечнике [39], что однозначно подтвердило роль органов желудочно-кишечного тракта в синтезе соединения. Эти данные, а также тот факт, что в энтерохромаффинных клетках содержится около 95 % всего эндогенного серотонина — главного предшественника мелатонина, позволяют рассматривать этот тип клеток в качестве основного источника этого гормона в организме человека и животных. В желудочно-кишечном тракте у человека этого биогенного амина в 400 раз больше, чем в эпифизе. Клетки, синтезирующие мелатонин, обнаружены в дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте, печени, почках и других органах. Кроме того, экстрапинеальный гормон выявлен в тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах. Такое широкое распространение отражает его важную роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов. Установлено, что экстрапинеальный мелатонин действует лишь в течение короткого периода времени в качестве местного тканевого фактора паракриной и аутокринной регуляции и не обладает функциями циркадного осциллятора [50].

РЕЦЕПТОРЫ МЕЛАТОНИНА

По своей природе мелатонин — один из индолов, обладающих амфифильными свойствами. Вследствие этого он легко преодолевает тканевые барьеры, проходит через клеточную мембрану, воздействуя на внутриклеточные процессы. Показано, что эпифиз находится вне гематоэнцефалического барьера благодаря наличию прямых связей пинеалоцитов с капиллярами (аксозавальные контакты)

[14]. Гормоны, синтезируемые в пинеалоцитах, могут секретироваться в полость третьего желудочка, в ликвор. Эффекты мелатонина реализуются через специализированные рецепторы, обнаруженные в различных тканях организма, во многих образованиях головного мозга независимо от видовой принадлежности животных [63]. Распределение мембранных рецепторов мелатонина в структурах головного мозга варьирует весьма широко [41]. Мелатониновые рецепторы как ассоциированные с мембраной белки связаны с гуанин-нуклеотид-связывающим белком (G-белком) и, таким образом, входят в состав структур, которые действуют через G-белок на первом этапе передачи гормонального сигнала. Описывая механизм действия эпифизарного гормона на клеточном уровне, важно отметить существование 2 типов мембранозависимых мелатонин-связывающих рецепторов, которые принадлежат к четко определенным фармакологическим и кинетическим группам: MT_1 (Mel1 — по старой терминологии) (высокоаффинный наномолекулярный сайт) и MT_2 (Mel2) (низкоаффинный наномолекулярный сайт) [42]. Кроме того, ранее был выделен также рецептор MT_3 (Mel 3), но позже было установлено, что на самом деле он является ферментом (хинонредуктаза-2). Мембранные рецепторы имеют разные молекулярные структуры. В настоящее время у мелатонина обнаружены также сайты связывания на мембранах клетки (GPR50), в цитозоле и митохондриях. Распределение рецепторов гормона эпифиза органоспецифично. В клетках одного и того же органа могут одновременно присутствовать несколько сайтов связывания, чаще это MT_1 . В течение суток может изменяться плотность и сродство рецепторов. Мембранные рецепторы MT_1 и MT_2 имеют высокое сродство к мелатонину. Их пространственная структура образована 7 трансмембранными α -спиралями, связанными между собой несколькими внутри- и внеклеточными петлями. Внеклеточный N-концевой фрагмент несет сайты гликозилирования, а внутриклеточный C-концевой фрагмент — сайты фосфорилирования. Ядерные рецепторы RZR/ROR α и RZR/ROR β семейства ретиноидных рецепторов обладают меньшим сродством к мелатонину, чем мембранные. Для ретиноидных Z-рецепторов (RZR) и ретиноидных орфановых рецепторов (ROR) он является лигандом. Рецепторы имеют доменную организацию: за присоединение лиганда и димеризацию рецепторов отвечает C-концевой домен. Однако встречаются рецепторы, имеющие мономерное строение. Ядерные рецепторы ответственны за проявление иммуномодулирующих функций гормона путем усиления образования интерлейкинов, γ -интерферона Т-лимфоцитами, а также антипролиферативных эффектов. В В-лимфоцитах мелатонин подавляет синтез 5-липоксигеназы — ключевого фермента синтеза лейкотриенов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. Ядерные рецепторы обнаружены во многих тканях и органах: кишечнике, яичниках и кровеносных сосудах [55, 65]. Рецепторы в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, очевидно, принимают участие в регуляции циркадианного ритма. Рецепторы, которые находятся в эндотелии артерий, участвуют в регуляции кардиоваскулярной функции. Известно, что мелатонин оказывает релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудов, улучшая тем самым микроциркуляцию. Таким образом, его биологическое действие как гормона реализуется благодаря наличию специфических рецепторов различной локализации и различных систем передачи сигнала. В миелоидной ткани, а также в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте и других тканях нейрогенной и иной природы у многих видов позвоночных, включая человека, выявлены ядерные рецепторы. Ядерный рецептор ROR идентифицирован в «классических» элементах фотопериодической системы: в супрахиазматическом ядре, сетчатке глаза и эпифизе. Мелатонин уменьшает экспрессию *rwr/ror* гена, который кодирует 5-липоксигеназу — ключевой фермент аллергических и воспалительных заболеваний. ROR был выделен из РНК мозга крыс. У крыс рецепторы семейства ретиноидных орфановых рецепторов обнаружены преимущественно в сенсорных областях ЦНС. Они включают продукты 3 генов: *α -ror*, *β -ror*, *γ -ror* (подтипы ретино-

идных орфановых рецепторов). Имеются доказательства, что изменения в плотности рецепторов или их полиморфизм у людей с некоторыми заболеваниями нервной системы ведет к дисфункции сигнализации мелатонина. Снижение экспрессии рецепторов может быть следствием дегенеративных, в частности нейродегенеративных, процессов. У пациентов с болезнью Паркинсона выражено снижение плотности рецепторов MT_1 и MT_2 , особенно в черной субстанции и миндалипах [27]. Снижение плотности MT_1 и MT_2 наблюдается в коре головного мозга и шишковидной железе у пациентов с болезнью Альцгеймера. Прогрессивное снижение плотности рецепторов может способствовать усилению тяжести заболевания. Эти изменения сопровождаются дисфункцией супрахиазматического ядра, которая также приводит к постепенному отключению шишковидной железы от своих функций [64]. Накоплено достаточно доказательств для объединения MT_2 -рецепторной недостаточности с риском развития диабета 2-го типа, изменениями в секреции инсулина [49]. Полиморфизм MT_2 ведет к повышенному риску развития ревматоидного артрита [48], синдрома поликистозных яичников [53], шизофрении, а также некоторых симптомов при шизофрении, связанных с бессонницей [56].

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА

Известно, что мелатонин является не только основным синхронизатором эндогенных ритмов организма, но и мощным антиоксидантом. Механизм антиоксидантного действия обусловлен выраженной способностью этого индоламина связывать свободные радикалы, образующиеся при перекисном окислении липидов, и экзогенные ксенобиотики, а также активировать другой фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения — глутатионпероксидазу. Основной целью такого антиоксидантного действия, в первую очередь, является защита ДНК.

Попав к клеткам-мишеням, мелатонин освобождается от комплекса с альбумином и связывается со специфическими мембранными рецепторами; благодаря наличию OCH_3 -группы в пятом положении индольного кольца, проникает в ядро клетки-мишени и таким образом воздействует непосредственно на геном. Исследование механизмов влияния этого эпифизарного гормона на снижение общей окислительной нагрузки на организм показало, что он не только нейтрализует множество токсичных молекул, но и модулирует деятельность широкого спектра ферментов, которые определяют количество ROS/RNS производства [34]. Выявлено, что введение мелатонина ограничивает утечку электронов из митохондриальной дыхательной цепи и ведет к уменьшению числа реактивных молекул кислорода [60]. Установлено также, что этот гормон подавляет развитие NO-индуцированного апоптоза посредством индукции экспрессии Bcl-2 в бета-клетках шишковидной железы.

Помимо антиоксидантного действия у мелатонина выявлен целый ряд других важных физиологических и биологических эффектов. Гормон является важным эндогенным нейроиммуномодулятором и потенциально иммунотерапевтическим средством. Показано, что мелатонин стимулирует выработку цитокинов, интерферона, может усиливать иммунную реакцию и корректировать состояние иммунодефицита.

В дополнение к гормональным эффектам, как и другие биогенные амины, мелатонин обладает нейротрансмиттерными функциями. Последние являются важными для функционирования нервной системы — от обеспечения висцеральных эффектов до интегративных функций, таких как поведение, память и обучение. Мелатонин напрямую вовлечен в передачу нервного импульса через синапс. В высоких дозах он снижает функциональную активность коры и подкорковых структур мозга.

В отечественной и зарубежной литературе особенно активно обсуждается возможная роль эпифиза в обеспечении противоопухолевой резистентности организма. Показано, что активизирование функции пинеальной железы или введение мелатонина сокращают число случаев возникновения и развития опухолей, в то время как пинеалэктомия стимулирует рост опухолей [33, 36, 43, 58]. Этот гормон тормозит пролиферативную активность клеток и ангиогенез, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса [5, 18]. Таким образом, мелатонин представляет большой интерес как потенциальное средство борьбы с опухолевым ростом [16].

ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СИНТЕЗА МЕЛАТОНИНА. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

Нарушения суточного ритма секреции мелатонина приводят к значительным изменениям в высшей нервной деятельности: различным видам нарушения сна, дисфории, раздражительности, нарушению памяти и способности концентрировать внимание, к вегетативной дисфункции, депрессивным расстройствам, а также к возникновению различных психических заболеваний (например, эндогенная депрессия). Установлено, что не только биологические и физиологические процессы, но и динамика психической деятельности, в том числе и эмоциональных состояний, подвержены закономерным колебаниям [26]. Психологические ритмы могут быть систематизированы в тех же диапазонах, что и биологические. Известно, что в пасмурные осенние дни у многих людей возникает синдром зимней депрессии, сезонного расстройства или сезонной аффективной болезни, сопровождающейся психическими нарушениями и приводящей иногда к суициду. Синдром сезонного расстройства представляет собой комплекс нарушений, проявляющихся в определенный сезон (чаще всего зимой): повышенная утомляемость, избыточный сон, депрессия, рост аппетита, тяга к сладостям. Теоретически это должно быть обусловлено замедлением метаболизма, так как указанные проявления способствуют сохранению энергии. Однако на практике у страдающих этим синдромом скорость метаболизма, наоборот, повышена. Лечение светом, эффективное в данном случае, замедляет метаболизм [24]. Недостаточное количество гормона мелатонина обуславливает фазовую нестабильность, оказывая выраженное влияние на эмоциональную сферу человека, ведет к рассогласованию циркадианных ритмов в организме, что может служить причиной развития сезонных аффективных расстройств. Ускорение хода «эндогенных часов» одних функций по отношению к другим, сохраняющим нормальную периодичность, создает предпосылки для фазового рассогласования эндогенных биоритмов с внешними датчиками времени. При этом страдают амплитудные и временные параметры секреции мелатонина. Так, при депрессии обнаруживают крайне низкий уровень этого гормона, причем ритм его выделения сильно нарушен. Пик его производства приходится на время от рассвета до полудня вместо обычных 02.00 ч ночи. У больных с маниакально-депрессивным синдромом, наоборот, могут обнаруживаться чрезмерно высокие уровни этого гормона. Они сверхчувствительны к свету даже в период затихания болезненного процесса. Снижение пиков секреции мелатонина [11] влечет многочисленные последствия для нейроэндокринной и иммунной систем, канцерогенеза и регуляции циркадианных ритмов. Показано, что у пожилых и старых людей при приступах головной боли (различного генеза) падает уровень ночного синтеза мелатонина. У больных ишемической болезнью сердца уровень продукции мелатонина ночью уменьшается, особенно он становится низким во время приступа стенокардии. Известно, что под влиянием этого гормона повышается содержание ГАМК и снижается содержание серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Эпифиз, как и другие отделы мозга, с возрастом теряет способность увеличивать число аденорецепто-

ров. При старении снижается не только чувствительность эпифиза к норадренергической стимуляции, но и эффективность самой стимуляции [25]. В эпифизе пожилых людей и пациентов с болезнями Альцгеймера, Паркинсона аксоны от верхнего шейного симпатического ганглия имеют признаки дегенерации, что доказывает роль мелатонина в формировании и развитии ряда заболеваний нервной системы. Низкий уровень гормона, наблюдающийся у больных с болезнью Альцгеймера, может вести к деструкции нейронов. Один из физиологических эффектов мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов. Кроме того, под действием данного индоламина снижается секреция и других тропных гормонов передней доли гипофиза — кортикотропина, тиротропина, соматотропина [37, 47]. Мелатонин участвует в механизмах, обеспечивающих лучшую переносимость стрессовых нагрузок (угнетает выброс адренокортикотропного гормона, уменьшая в результате концентрацию кортизола), оказывает седативное, умеренное снотворное действия, снижает чувство тревожности [10]. Высказывают мнения [54] об антидепрессивном, антиамнезическом свойствах мелатонина, показана нормализация сна при применении мелатонина, что подтверждается полисомнографической регистрацией и непрерывной актиграфической регистрацией моторной деятельности. Гормон оказывает противосудорожное действие [61] в организме, обладает гипотензивным, гипохолестеринемическим и гипогликемическим эффектами. Кроме того, молекула мелатонина стимулирует высвобождение опиоидных пептидов и обладает иммуномодулирующими [23, 35, 59], репаративными [14] и мощными антиоксидантными свойствами [52, 59].

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА КРОВЕНОСНЫЕ И ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ

Известно, что эпифизарный гормон участвует в модификации сосудистого тонауса. В литературе широко обсуждается возможность его практического применения при сердечно-сосудистой патологии благодаря выявленной вазодилатирующей, антиагрегантной, противоаритмической активности [17]. Мелатонин способствует расширению сосудов в результате накопления в эндотелии NO, предупреждает прогрессирование атеросклеротического процесса. Исследования защитных эффектов этого уникального соединения на индуцированные метамфетамином нарушения микрососудистых эндотелиальных клеток головного мозга крыс показали снижение уровня активных форм кислорода и азота, выраженность апоптоза. Кроме того, установлено, что гормон обеспечивает целостность клеток за счет увеличения трансэндотелиального электрического сопротивления и восстановления плотных соединений, тем самым снижая проницаемость парacellularного денатурата. Мелатонин обладает сосудорасширяющим и антифибротическим свойствами. Исследования показали, что ослабление фиброза и ремоделирование сосудов при введении гормона эпифиза можно увидеть у животных в моделях гипертензии и легочного фиброза, что может быть связано с уменьшением миграции фибробластов. Мелатонин способен уменьшать объем регулируемых анионных каналов в фибробластах, чтобы ограничить их миграцию и пролиферацию, восстанавливает объем клеток после их гипотонического набухания, а также снижает миграцию фибробластов L929 [31].

Эти работы согласуются с исследованиями, выявившими у *db/db* мышей с генетически детерминированным развитием диабета 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени после введения комплекса мелатонина и полиметилсилоксана, повышение экспрессии маркера эндотелия лимфатических сосудов LYVE-1 в эндотелиальных клетках синусоидов печени. Известно, что подобные молекулярные перестройки создают условия для улучшения дренажа лимфы в печени и препятствуют развитию тканевой гипоксии и апоптоза [57].

Доказана эффективность препаратов мелатонина как в виде монотерапии, так и в комплексе с традиционными лекарственными средствами при лечении заболеваний органов пищеварения [21]. Известно, что у больных СД2 наблюдается сниженный уровень гормона в крови [12]. В настоящее время установлено, что его введение активирует связь гипоталамус—печень, что вносит вклад в циркадианное регулирование глюконеогенеза. Эти данные позволяют предположить наличие патофизиологических взаимоотношений между циркадианными нарушениями в обмене веществ и сниженными уровнями мелатонина, обнаруженными у больных с сахарным диабетом 2-го типа [44]. Имеются данные, позволяющие рассматривать мелатонин в качестве перспективного средства для лечения современной «неинфекционной эпидемии» XXI в. — метаболического синдрома [20] и отдельных его компонентов, в частности ожирения и жирового перерождения печени, развивающихся при этом метаболическом нарушении [24]. Метаболический синдром характеризуется симптомами ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарным диабетом. Инъекции мелатонина у пациентов с метаболическим синдромом снижают массу тела, выраженность ожирения, повышенные уровни липопротеинов низкой и очень низкой плотности с одновременным снижением содержания липопротеинов высокой плотности через антигиперлипидемическое действие. В экспериментальных исследованиях на животных с ожирением и индуцированными метаболическими нарушениями этот эффект эпифизарного гормона объясняется его антиоксидантными свойствами. Инъекции мелатонина тучным *ob/ob* мышам уменьшает адипогенез в печени через модуляцию аутофагии, тесно связанной с адипогенезом, приводит к снижению уровней окислительного стресса посредством повышения активности каталазы. Этот гормон эпифиза ингибирует высвобождение инсулина, действуя через MT_1 - и MT_2 -рецепторы, которые присутствуют в β -клетках поджелудочной железы, и таким образом влияет на секреторную деятельность β -клеток; он увеличивает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе у животных, получавших пищевую рацию с высоким содержанием жиров или содержащихся на диете с высоким процентом сахарозы. Являясь мощным антиоксидантом, мелатонин имеет большую перспективу в лечении пациентов с метаболическим симптомокомплексом [40]. В настоящее время установлено, что воздействие эпифизарного гормона приводит к снижению активности трансаминаз в печени (индикатор меньшего количества поврежденных гепатоцитов), способствует улучшению экскреции желчи и уменьшению сосудистого сопротивления на фоне снижения окислительного стресса. Существуют убедительные доказательства, что мелатонин обладает способностью предотвращать окислительное повреждение митохондрий клеток печени у крыс, больных сахарным диабетом и ожирением [28]. Чрезвычайно интересным является вопрос о влиянии этого уникального гормона на апоптоз. Введение мелатонин-содержащего комплекса приводит к изменению соотношения белков — регуляторов апоптоза (преобладанию антиапоптотического белка Bcl-2 над проапоптотическим белком Bad), что свидетельствует о создании у животных, принимавших препарат, антиапоптотической защиты клеток печени, которая блокирует развитие митохондриальной «ветви» апоптоза в органе. Полученные данные свидетельствуют о цитопротективном эффекте вышеупомянутого комплекса на клетки печени у мышей с ожирением и СД2. Известна способность Bcl-2 блокировать реакции перекисного окисления липидов в мембранах клеток, что обеспечивает их защиту от повреждения свободными радикалами и развития апоптоза [20]. Длительное применение препаратов мелатонина у лиц с метаболическим синдромом приводило к ограничению эндотелиальной дисфункции, что вызывало улучшение самочувствия больных [26]. В последние годы доказано существование у мелатонина противовоспалительных свойств [4, 6], которые, наряду с биоритмо-

логическим, мощным антиоксидантным, иммуномодулирующим действием позволяют применять его в гериатрии [25] и лечении больных с хирургическими заболеваниями [22].

Исследования гормона мелатонина в областях химии, биологии, медицины привели к осязаемому прогрессу в понимании механизмов контроля его синтеза и участия в регуляции и координации физиологических процессов, описании механизмов его действия. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что гормон эпифиза может использоваться в различных областях профилактической и клинической медицины [7]. Препараты мелатонина уже нашли свое применение в хирургической и терапевтической практике при лечении ряда заболеваний органов пищеварения, репродуктивной, сердечно-сосудистой систем, в неврологии и психиатрии, эндокринологии и онкологии. Пожалуй, самым важным моментом, обуславливающим широкие терапевтические возможности препарата, является то, что мелатонин участвует в передаче световой информации к органам и тканям, действуя на специфические рецепторы, организуя таким образом суточную и сезонную динамику физиологической активности тканей, органов и организма в целом, адаптируя их работу к изменяющимся условиям среды. Уникальные физиологические свойства эпифизарного гормона позволяют успешно применять его для предупреждения и коррекции десинхронозов. Протективные способности мелатонина, во многом базирующиеся на его антиоксидантной, антиапоптотической, иммуномодулирующей активности, ставят его в ряд эффективных лимфо- и ангиопротекторов. Есть все основания считать дальнейшую разработку проблемы клинического применения мелатонина чрезвычайно важной в наши дни. Наименее изученным остается применение мелатонина в педиатрической практике, где его используют в основном в терапии умственных нарушений, нарушений сна и эпилепсии. Актуально продолжение начатых исследований, посвященных изучению возможности лечения этим соединением в виде моно- и комбинированной терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа [12]. Перспективным представляется продолжение исследований, направленных на изучение возможности применения мелатонина для купирования одного из основных токсикологических синдромов — гипертермического [32]. В изучении уникального гормона эпифиза мелатонина и его уникальной и многообразной роли в организме остается еще много неясного, требующего проведения дальнейших клинико-экспериментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Анисимов В. Н. Мелатонин и его место в современной медицине. Рус. мед. журн. 14 (4) : 269—273. 2006.
- [2] Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Место гиппокампа в биоритмической организации поведения. Успехи физиол. наук. 32 (1) : 79—95. 2001.
- [3] Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин — новое ноотропное средство? Эксперим. и клин. фармакология. 68 (3) : 74—79. 2005.
- [4] Арушанян Э. Б., Наумов С. С. Противовоспалительные возможности мелатонина. Клиническая медицина. 91 (7) : 18—22. 2013.
- [5] Арушанян Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. Эксперим. и клин. фармакология. 75 (5) : 44—49. 2012.
- [6] Арушанян Э. Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь. Издательство СГМА. 2006.
- [7] Арушанян Э. Б., Щетинин Е. В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. Патол. физиология и эксперим. терапия. 60 (1) : 79—88. 2016.
- [8] Бородин Ю. И., Труфакин В. А., Мичурина С. В., Шурлыгина А. В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. Новосибирск. Изд. дом «Манускрипт». 2012.

[9] *Каладзе Н. Н., Соболева Е. М., Скоромная Н. Н.* Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. Здоровье ребенка. 23 (2) : 156—166. 2010.

[10] *Ковальзон В. М.* Человек и его здоровье. Мелатонин — без чудес. Природа. 2 : 24—26. 2004.

[11] *Комаров Ф. И., Малиновская Н. К., Рапопорт С. И.* Мелатонин и биоритмы организма. Хронобиология и хрономедицина. М. Триада-Х. 2000.

[12] *Коненков В. И., Климонтов В. В., Мичурина С. В., Прудникова М. А., Ищенко И. Ю.* Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения. Сахарный диабет. 2 : 11—16. 2013.

[13] *Левин Я. И.* Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии. Рус. мед. журн. 13 (7) : 498—500. 2005.

[14] *Лысенко А. С., Редькин Ю. В.* Роль эпифиза в защите организма от повреждений. Успехи физиол. наук. 34 (4) : 26—36. 2003.

[15] *Маликов А. В.* Исторические и морфофункциональные аспекты изучения эпифиза. Укр. научн.-мед. молодежный журн. 82 (3) : 16—19.

[16] *Маньчева Т. А., Плотникова Н. А.* Мелатонин и метформин подавляют опухолевый рост при индуцированных бенз(а)пиреном неоплазиях у мышей. Рос. биотерапевт. журн. 10 (2) : 73—78. 2011.

[17] *Михайлова З. Д., Шаленкова М. А.* Возможности и перспективы применения мелатонина при ишемической болезни сердца (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины. 15 (1) : 55—58. 2014.

[18] *Мичурина С. В., Васендин Д. В., Ищенко И. Ю.* Структурно-функциональные изменения в печени крыс Вистар с экспериментальным ожирением и коррекцией мелатонином. Изв. Тульского гос. ун-та. Сер. Естеств. науки. 1 (1) : 291—299. 2014.

[19] *Рапопорт С. В.* Мелатонин: перспективы применения в клинике. М. Изд. группа «ИМА-ПРЕСС». 2012.

[20] *Рапопорт С. И., Молчанов А. Ю., Голиченков В. А., Бурлакова О. В., Супруненко Е. А., Савченко Е. С.* Метаболический синдром и мелатонин. Клиническая медицина. 91 (11) : 8—14. 2013.

[21] *Свиштунов А. А., Осадчук М. А., Осадчук А. М.* Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 26 (5) : 6—12. 2016.

[22] *Седов В. М., Плисс М. М., Фишман М. Б.* Возможности применения мелатонина в лечении больных с хирургическими заболеваниями. Учен. записки СПб. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. 22 (3) : 20—24. 2015.

[23] *Труфакин В. А., Шурлыгина А. В., Душкин М. И., Храпова М. В., Мичурина С. В., Мельникова Е. В., Пантелеева Н. Г., Тендитник М. В.* Влияние мелатонина на клеточный состав селезенки и показатели липидного обмена у крыс с алиментарным ожирением. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 158 (7) : 49—52. 2014.

[24] *Улащик В. С.* Биологические ритмы и хронотерапия. Мед. новости. 2 : 2—8. 1996.

[25] *Хавинсон В. Х., Голубев А. Г.* Старение эпифиза. Успехи геронтологии. 3 (9) : 259. 2002.

[26] *Чижевский А. Л.* Космический пульс жизни: Земля в объятиях Солнца. Гелиотараксия. М. Наука. 1995.

[27] *Adi N., Mash D. C., Ali Y., Singer C., Shehadeh L., Papapetropoulos S.* Melatonin MT₁ and MT₂ receptor expression in Parkinson's disease. Med. Sci. Monitor. 16 (2): BR 61—67. 2010.

[28] *Agil A., El-Hammadi M., Jiménez-Aranda A., Tassi M., Abdo W., Fernández-Vázquez G., Reiter R. J.* Melatonin reduces hepatic mitochondrial dysfunction in diabetic obese rats. J. Pineal Res. 59 : 70—79. 2015.

[29] *Arendt J.* Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. J. Biol. Rhythms. 20 (4) : 291—303. 2005.

[30] *Arendt J., Skene D. J.* Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med. Rev. 9 (1) : 25—39. 2005.

[31] *Arimoto J., Ikura Y., Suekane T., Nakagawa M., Kitabayashi C., Iwasa Y., Sugioka K., Naruko T., Arakawa T., Ueda M.* Expression of LYVE-1 in sinusoidal endothelium is reduced in chronically inflamed human livers. J. Gastroenterol. 45 : 317—325. 2010.

[32] *Barrenetxe J., Delagrangre P., Martinez J. A.* Physiological and metabolic functions of melatonin. J. Physiol. Biochem. 60 (1) : 61—72. 2004.

- [33] *Bartsch C., Bartsch H., Karasek M.* Melatonin in clinical oncology. *Neuroendocrinol. Lett.* 23 (1) : 30—38. 2002.
- [34] *Ben Soussia I., Mies F., Naeije R., Shlyonsky V.* Melatonin down-regulates volume-sensitive chloride channels in fibroblasts. *Pflugers Arch.* 464 (3) : 273—285. 2012.
- [35] *Blasko D. E., Dauchy R. T., Sauer L. A.* Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine.* 27 (2) : 179—188. 2005.
- [36] *Blasko D. E., Sauer L. A., Dauchy R. T.* Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr. Top. Med. Chem.* 2 (2) : 113—132. 2002.
- [37] *Boutina J. A., Audinot V., Ferry G., Delagrè Ph.* Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26 (8) : 412—419. 2005.
- [38] *Brzezinski A.* Mechanisms of Disease: Melatonin in Humans. *The New E. J. Med.* 16 : 186—195. 1997.
- [39] *Bubenik G. A.* Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.* 47 (10) : 2336—2348. 2002.
- [40] *De Lima L. M., dos Reis L. C., de Lima M. A.* Influence of the pineal gland on the physiology, morphometry and morphology of pancreatic islets in rats. *Braz. J. Biol.* 61 (2) : 333—340. 2001.
- [41] *Dubocovich M. L., Markowska M.* Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine.* 27 : 101—103. 2005.
- [42] *Dubocovich M. L.* Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol. Sci.* 16 : 50—56. 1995.
- [43] *Dollins A. B., Zhadonsva I. V., Wurtman R. J.* Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentration in daytime on sleep, mood, body temperature and performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91 (5) : 1824—1828. 1994.
- [44] *Faria J. A., Kinote A., Ignacio-Souza L. M., de Araújo T. M., Razolli D. S., Doneda D. L., Paschoal L. B., Lellis-Santos C., Bertolini G. L., Velloso L. A., Bordin S., Anê G. F.* Melatonin acts through MT1/MT2 receptors to activate hypothalamic Akt and suppress hepatic gluconeogenesis in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 305 (2) : E 230—242. 2013.
- [45] *Gilad E., Zisapel N.* High-affinity binding of melatonin to hemoglobin. *Biochem. Mol. Med.* 56 : 115—120. 1995.
- [46] *Guerrero J. M., Reiter R. J.* Melatonin-immune system relationships. *Curr. Top Med. Chem.* 2 (2) : 167—179. 2002.
- [47] *Gupta Y. K., Gupta M., Kohli K.* Neuroprotective role of melatonin in oxidative stress vulnerable brain. *J. Physiol. Pharmacol.* 47 (4) : 373—386. 2003.
- [48] *Ha E., Choe B. K., Jung K. H., Yoon S. H., Park H. J., Park H. K.* Positive relationship between melatonin receptor type 1B polymorphism and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients in the Korean population. *J. Pineal Res.* 39 (2) : 201—205. 2005.
- [49] *Hardeland R., Madrid J. A., Tan D-X., Reiter R. J.* Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J. Pineal Res.* 52 (2) : 139—166. 2012.
- [50] *Hardeland R., Poeggeler B.* Melatonin beyond its classical functions. *The Open Physiol. J.* 1 : 1—23. 2008.
- [51] *Jouvet M.* Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology.* 21 (2) : 24S—27S. 1999.
- [52] *Jumnongprakhon P., Govitrapong P., Tocharus C., Tocharus J.* Inhibitory effect of melatonin on cerebral endothelial cells dysfunction induced by methamphetamine via NADPH oxidase-2. *Brain Res.* 1650 : 84—92. 2016.
- [53] *Li C., Shi Y., You L., Wang L., Chen Z-J.* Melatonin receptor 1A gene polymorphism associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Obstetric Invest.* 72 (2) : 130—134. 2011.
- [54] *Macchi M. M., Bruce J. N.* Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 25 (3—4) : 177—195. 2004.
- [55] *Morgan P. J., Barrett P., Howell H. E., Helliwell R.* Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem.* 24 : 101—146. 1994.
- [56] *Park H. J., Park J. K., Kim S. K., Cho A.-R., Kim J. W., Yim S.-V., Chung J.-H.* Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients. *J. Mol. Neurosci.* 45 (2) : 304—308. 2011.

- [57] Pawlikowski M., Winczyk K., Karasek M. Oncostatic action of melatonin: facts and question marks. *Neuroendocrinol. Lett.* 23 (1) : 24—29. 2002.
- [58] Reiter R. J. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J. Pineal Res.* 37 (3) : 213—214. 2004.
- [59] Semak I., Naumova M., Korik E., Terekhovich V., Wortsman J., Slominski A. A novel metabolic pathway of melatonin: oxidation by cytochrome C. *Biochemistry.* 44 (26) : 9300—9307. 2005.
- [60] Sheen J. M., Chen Y. C., Hsu M. H., Tain Y. L., Huang Y. H., Tiao M. M., Li S. W., Huang L. T. Melatonin Alleviates Liver Apoptosis in Bile Duct Ligation Young Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 17 (8) : E1365. 2016.
- [61] Siu A. W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M., Tan D. X., Reiter R. J. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *J. Pineal Res.* 40 (2) : 101—109. 2006.
- [62] Stewart L. S., Leung L. S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia.* 46 (4) : 473—480. 2005.
- [63] Von Gall C., Stehle J. H., Weaver D. R. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res.* 309 (1) : 151—162. 2002.
- [64] Wu Y.-H., Fischer D. F., Kalsbeek A., Garidou-Boof M.-L., van der Vliet J., van Heijningen C., Liu R.-Y., Zhou J.-N., Swaab D. F. Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the 'master clock'. *The FASEB J.* 20 (11): 1874—1876. 2006.
- [65] Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs.* 15 (4) : 311—328. 2001.

Поступила 20 XI 2017