

УДК: 611.814.53

ФОРМУВАННЯ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ
ФУНКЦІЇ НА РАННІХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ
ЛЮДИНИ І ССАВЦІВ

В.П. Пішак

Буковинський державний медичний університет,
(Чернівці, Україна)**Ключові слова:** шишкоподібна залоза, мелатонінутворювальна функція, мелатонін.**Резюме.** У статті узагальнено відомості щодо фізіологічного значення та етапності становлення мелатонінутворювальної функції шишкоподібної залози у ссавців. З'ясовано, що мелатонін на ранніх етапах онтогенезу надходить до плода від вагітної з кров'ю, а після народження – з молоком матері.

Шишкоподібній залозі (ШЗ) приналежить виняткова роль у механізмах розгортання програми онтогенезу щодо участі у формуванні хроноперіодичної системи та фундаментальних основ біологічних ритмів. У попередньому повідомленні [22] узагальнено відомості про становлення хроноритмів у пренатальному періоді онтогенезу. Мелатонінутворювальна функція ШЗ – це тривалий у часі процес. У плодів людини на 8-му міс. внутрішньоутробного розвитку це цілком сформований нейроендокринний орган целолярного типу, але синтез МТ досягає максимального рівня лише на 7-му році життя.

Мелатонін (МТ) визнано важливим ендокринним сигналом хроноперіодичної системи щодо координації багатьох ритмічних подій [17]. Синтез МТ здійснюється багатьма органами і тканинами (наприклад, сітківкою ока, циліарним тілом, апудоцитами шлунково-кишкового тракту, шкірою, кістковим мозком та ін.), але переважна роль у цьому приналежить шишкоподібній залозі. І ситуація не тільки в тому, що понад 80% циркулюючого з кров'ю МТ пінеального походження. Ситуація в іншому – біологічна дія позапінеального МТ реалізується безпосередньо там, де він синтезується [17], а його секреція не зазнає циркадіанного ритму [26, 7].

На сьогоднішній день, МТ єдиний природний хронобіотик з широким спектром фізіологічної дії [24]. Характерно, що його роль як регулятора біологічних ритмів універсальна для всіх живих організмів, – від одноклітинних до хребетних включно. Нещодавно доведено добовий ритм синтезу МТ і в безхребетних [5].

Викликає науковий інтерес становлення мелатонін-утворювальної функції шишкоподібної залози в пре- і неонатальному періодах онтогенезу ссавців і людини, зокрема.

Виділяють центральні і периферичні ланки мелатонін-продукувальних клітин. До центральної ланки приналежать шишкоподібна залоза та зорова система [25]. Периферичну ланку мелатонін-продукувальних клітин утворюють органи шлунково-кишкового тракту, нирки, надниркові, підшлункова і щитоподібна залози, яєчники, ендометрій та ін. [26].

Незаперечні докази провідної координуючої функції шишкоподібної залози і МТ у забезпеченні гормонального гомеостазу і ритмогомеорезису дозволяють по-новому визначити біологічну та ендокринну роль МТ [19, 20].

Мелатонінутворювальна реакція організ-

му на зміну освітлення підпорядкована та залежить від довжини світлового дня (фотоперіоду) і відбувається у темнову фазу циклу. Очевидно тому МТ отримав назву «гормон темряви» [9].

Продукція МТ регулюється норадреналіном, який вивільняється з симпатичних нервових закінчень у паренхімі ШЗ винятково вночі.

Епіфізарний контроль за функцією залоз внутрішньої секреції здійснюється двома шляхами: прямо – через МТ-рецептори у тканинах залоз і опосередковано через центральні механізми регуляції ендокринних функцій, шляхом активування також МТ-рецепторів.

Мелатонінові рецептори (MT1 і MT2), що активуються МТ шишкоподібної залози приналежать до суперродини рецепторів мембранозалежних доменів, які передають сигнал внутрішньоклітинно через G-протеїн [11, 4]. МТ стимулює переважно мембрано-зв'язувальний G-білок MT1 рецепторів (MT1a, MT1b, MT1c), що локалізуються в ендотелії кровоносних судин серця, головного мозку, сітківки ока. MT2 рецептори за кінетичними властивостями низькоафінні і містяться здебільшого в периферичних тканинах. Їх число залежить від фізіологічного стану організму та циркадіанного ритму [16].

Рецептори до МТ у центральних та периферичних тканинах з'являються на ранніх стадіях ембріонального розвитку [2].

Формування мелатонінутворювальної функції плода і новонародженого відбувається за участі материнського МТ. Так, у вагітних за умов недостатнього харчування, уведення екзогенного МТ покращує ефективність плацентарного кровотоку, відновлює масу плода при народженні внаслідок регуляції плацентарних антиоксидантних ферментів [3].

Доведена участь МТ у статевому дозріванні. З'явилися повідомлення щодо низької продукції цього гормону в дітей, що мали затримку внутрішньоутробного розвитку при народженні [8]. Дослідженнями [10] з'ясовано, що субкомпенсована плацентарна недостатність збільшує експресію МТ, ступінь якої корелює з тяжкістю морфологічних змін у плаценті.

Надмірна експресія МТ виникає як в результаті збільшення його продукції нейроендокринними клітинами плаценти [16], так і шляхом захоплення МТ з кровотоку матері і плода [1, 3]. Внаслідок плацентарної дисфункції плід не доотримує материнський МТ. Ситуація погіршується ще й тому, що в пренатальному онтогенезі за причин незрілості

органів нейроендокринної системи шишкоподібна залоза в обмеженій кількості синтезує власний МТ.

Зважаючи на участь МТ в механізмі захоплення вільних радикалів, зазначені патохімічні зміни спрямовані на захист плаценти від пошкоджувальної дії вільних радикалів, пероксинітриду та інших продуктів пероксидного окиснення ліпідів [13].

З іншого боку, недостатнє надходження МТ до плода є однією з ланок патологічної незрілості функції ЦНС: порушення формування циклічної організації сну, затримка психомоторного розвитку, формування активного, пасивного та постурального тону і рефлекторних реакцій ЦНС.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода, патологічна дисоційована незрілість функцій ЦНС є однією з причин переважаючої затримки формування рудиментарних безумовних рефлексів і свідчить про тривалу дисфункцію в період внутрішньоутробного розвитку [23].

Продукція МТ у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку, не тільки істотно зменшена, але при цьому відсутній властивий для здорових дітей добовий ритм [21].

Затримка внутрішньоутробного розвитку негативно впливає на надходження материнського МТ та його біотрансформацію. Так, вміст 6-сульфатоксимелатоніну (кінцевий продукт обміну МТ) в сечі новонароджених із зазначеним порушенням розвитку становив вдень $3,94 \pm 1,34$, а вночі $3,45 \pm 1,34$ нг/мл, тоді як у контролі відповідно $14,6 \pm 2,5$ та $6,6 \pm 1,5$ нг/мл [21]. Вміст МТ у грудному молоці у жінок через 3 міс. після пологів прямо корелював з рівнем гормону в плазмі крові. Так, вночі вміст МТ у плазмі крові становив 280 ± 34 пмоль/л, а в грудному молоці – 99 ± 26 пмоль/л. У світловий проміжок доби МТ не визначався ні в плазмі крові, ні в грудному молоці [6].

Вплив добового ритму освітлення та негативний ефект порушення тривалості світлового дня на синтетичну функцію шишкоподібної залози зазначається в роботі [13]. Перебуван-

ня тварин в період внутрішньоутробного розвитку і після народження при постійному освітленні спричиняло більш раннє становлення статевої функції щодо контролю. На підставі цілої низки різнопланових досліджень доведено, що відсутність фотоперіоду при постійному освітленні в період ембріонального розвитку і з моменту народження порушує постнатальний розвиток фізіологічних систем. При цьому більш чутливими до змін світлового режиму виявилися тварини в пренатальному періоді онтогенезу.

Торкаючись механізму таких явищ з літератури відомо, що на етапі ембріонального розвитку інформація про світловий режим передається до плода від вагітної опосередковано через МТ, який проникає через плацентарний бар'єр [14], а в період новонародженості коли шишкоподібна залоза функціонально незріла, істотний вплив має МТ, який надходить з молоком матері [15].

Короткий огляд робіт переважно останнього десятиріччя свідчить, що структурна організація ШЗ має чітку періодизацію у пренатальному онтогенезі. Нейроендокринні ефекти органа формуються за участі мембранних і ядерних мелатонінових рецепторів. Ці процеси здійснюються під контролем часових генів, визначена їх локалізація, доведена причетність до мелатонінотворювальної організації шишкоподібної залози. Проте, у подальшому віковій зміні в епіфізі у постнатальному онтогенезі характеризуються переважно функціональними, ніж морфологічними зрушеннями. Компенсація дисфункціональних явищ досягається введенням мелатоніну, епіталаміну, епіталону та інших пептидних біорегуляторів шляхом експресії гена *c-fos* у пінеалоцитах, забезпечується відновлення ритму функціональної активності шишкоподібної залози.

Залишається покладати надії, що подальші молекулярно-генетичні дослідження будуть спрямовані на поглиблене вивчення генного контролю мелатонінотворювальної функції шишкоподібної залози.

Література

1. Aarseth J. Melatonin is rhythmic in newborn seals exposed to continuous light / J. Aarseth, J. Vant Hof, K.A. Stokkan // *J. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol. 173, №1. – P. 37-42.
2. Bergstrom W.H. Melatonin: the dark farce / W.H. Bergstrom, D.O. Nakanson // *Adv. Pediatr.* – 2006. – Vol. 454. – P. 91-106.
3. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetoplacental unit during pregnancy / Y. Nakamura [et al.] // *Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30, №1. – P. 29-33.
4. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2006. – Vol.60, №3. – P. 97-108
5. Hardeland R. Melatonin / R. Hardeland, S.R. Pandi-Perumar, D.P. Cardinali // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2006. – Vol.38, №3. – P. 313-316.
6. Illnerova H. Melatonin rhythm in human milk / H. Illnerova, M. Buresov, J. Presl // *J. of Clin. Endocr. and Metabol.* – 1993. – Vol. 77, №3. – P. 838-841
7. Kachi T. Pineal-digestive organ relations: physiological and pathophysiological significance of melatonin in the digestive system / T. Kachi, M. Kurushima // *The Hurosaki medical J.* – 2000. – Vol.51, №3-4. – P. 93-108.
8. Kennaway D.J. Melatonin and development physiology and pharmacology / D.J. Kennaway // *Semin. Perinatal.* – 2000. – Vol. 24, №4. – P. 258-266
9. Melatonin and sleep in aging population / S.R. Pandi-Perumal, N. Zisapel, V. Srinivasan, D.P. Cardinal // *Exp. Gerontol.* – 2005. – Vol.40, №12. – P. 911-925.
10. Melatonin enhances antioxidant action of alpha-tocopherol and ascorbate against NADPH- and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria / R. Malczazek, A. Hallmann, R. Sokolowska [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2010 Sep. – Vol. 49, №2. – P. 149-155.
11. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors / M.L. Dubocovich,

M.A. Rivera-Bermudez, M.J. Gerdin, M.I. Masana // *Front Biosci.* – 2003. – Vol.8. – P. d1093-d12108.

12. MT2 melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery / M.I. Masana, S. Doolen, C. Ersahin [et al.] // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302, №3. – P. 1295-1302.

13. Reiter R.J. Pharmacology and physiology of melatonin in the induction of oxidative stress in vivo / R.J. Reiter // *Biol. Signals Recept.* – 2000. – Vol. 9, №3-4. – P. 160-171.

14. Reppert S.M. Prenatal function and entrainment of a circadian clock / S.M. Reppert, D.R. Weaver, S.A. Rivkess // *Res. Perinat. Med.* – 1989. – Vol. 9. – P. 25-44.

15. Rowe A.S. Melatonin in rat milk and the likelihood of its role in postnatal maternal entrainment of rhythms / A.S. Rowe, O.J. Kennaway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 797-804.

16. Schuster C. Sites et mechanisms action de la melatonine chez les mammiferes: Les recepteurs MT1 et MT2 / C. Schuster // *J. Soc. Biol.* – 2007. – Vol. 201, №1. – P. 85-96.

17. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – СПб: Наука, 2003. – 468с.

18. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология / Н.В. Кобозева, Ю.А. Туркин. – Л.: Медицина, 1986. – 312с.

19. Коваленко Р.И. Эпифиз в системе нейроэндокринной регуляции / Р.И. Коваленко // *Основы нейроэндокринологии под ред. В.Г. Шаляпиной и П.Д. Шабанова.* – СПб.: Элби-СПб, 2005. – С. 337-365.

20. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская, В.Н. Анисимов. – М.: ИД Медпрактика, 2004. – 308с.

21. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / И.И. Евсюкова, Б.А. Фоменко, А.А. Андреева [и соавт.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2003. – Т.52, вып 4. – С. 44-49.

22. Пішак В.П. Становлення біологічних ритмів у пренатальному онтогенезі людини / В.П. Пішак // *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина.* – 2014. – Т.IV, №3(13). – С. 123-125.

23. Фоменко Б.А. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой развития функций центральной нервной системы и состояния последа / Б.А. Фоменко, В.Н. Парусов // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2002. – №6. – С. 5-8.

24. Хавинсон В.Х. Развитие идей И.И. Мечникова в работах по пептидной регуляции старения / В.Х. Хавинсон. – СПб.: Гуманистика, 2008. – 592с.

25. Чазов Е.И. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции / Е.И. Чазов, В.А. Исаиченков. – М.: Наука, 1974. – 238с.

26. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза / И.М. Кветной, Н.Т. Райхлин, В.В. Южаков, И.Э. Ингель // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1999. – Т.127, №4. – С. 364-370.

**ФОРМИРОВАНИЕ
МЕЛАТОНИНОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ НА РАННИХ ЭТАПАХ
ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА
И МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

В.П. Пішак

**Буковинский государственный
медицинский университет**

Резюме. В статье обобщены сведения о физиологическом значении и этапах становления мелатонинообразующей функции шишковидной железы у млекопитающих. Показано, что мелатонин на ранних этапах онтогенеза поступает к плоду с кровью беременной, а после рождения – с молоком матери.

Ключевые слова: шишковидная железа, мелатонинообразующая функция, мелатонин.

**FORMATION OF MELATONIN
PRODUCTION FUNCTION
ON THE EARLY STAGES
OF HUMAN AND MAMMAL
ONTOGENESIS**

V.P. Pishak

**Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. The article summarizes information about the physiological significance and stages of melatonin formation function of the pineal gland in mammals. It was found that melatonin comes to fetus in the early stages of ontogenesis from blood of pregnant and after birth – from mother's milk.

Keywords: pineal gland, melatonin production function, melatonin.