

УДК 612.826.33.018

*І.Ф.Мещишен, В.П.Пішак, І.І.Заморський*

## МЕЛАТОНІН: ОБМІН ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ

Кафедра медичної біології та генетики (зав. – проф. В.П. Пішак),  
кафедра медичної хімії (зав. – проф. І.Ф. Мещишен),  
кафедра фармакології (зав. – проф. Р.Б. Косуба)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** У статті дається огляд літератури та власні результати щодо механізму синтезу, розпаду та біологічної дії головного гормону шишкоподібного тіла – мелатоніну.

**Ключові слова:** мелатонін, синтез, розпад, механізм біологічної дії.

Мелатонін (МТ) виділений із шишкоподібного тіла у 1959 році [26]. Цей гормон отримав свою назву від дії на пігментні клітини (меланоцити) шкіри амфібій. Він викликає агрегацію меланіну в центральній частині меланоцитів, у результаті чого зменшується інтенсивність забарвлення шкіри.

МТ привертає увагу дослідників ось уже більше 40 років, причому з кожним з останніх п'яти років відомості про нього набувають глобального характеру. Прикладом цьому служать щорічні міжнародні конференції та симпозиуми. На останній міжнародній конференції “Мелатонін після чотирьох десятиліть” “батько” МТ А. Lerner (Єльський університет, США), відкриваючи конференцію, звернувся до аудиторії з риторичним запитанням: “Чому сьогодні мільйони американців регулярно приймають МТ, затрачуючи щорічно більше 200 млн. доларів?” [2].

В оглядовій роботі на основі аналізу літературних даних останніх років ми намагалися зробити акцент на обміні МТ (синтезі та розпаді), його регуляції та можливого механізму дії. Надіємося, що вона зацікавить науковців і доповнить знання студентів у галузі ендокринології.

Пінеальна залоза (епіфіз) розглядається як один із кінцевих органів системи зору, в якому проходить перетворення інформації про фотоперіод (яка надходить у вигляді квантів світла) у хімічний сигнал (зміна інтенсивності синтезу МТ), що доступний кожній клітині організму.

Функціональна активність шишкоподібного тіла (синтез МТ), як правило, збільшується з настанням темряви і досягає максимуму опівночі. Із світланком функціональна активність цього органа різко падає, досягаючи мінімуму пополудні [1, 3]. У нормі функціональна активність пінеальної залози знаходиться у протифазі з активністю гіпофіза. Так, якщо гіпофіз за рахунок тропних гормонів активує низку ендокринних функцій, то шишкоподібне тіло, навпаки, їх гальмує. Таке чергування діяльності цих двох нейроендокринних утворень мозку забезпечує циркадіанне ритмічне функціонування не тільки залоз внутрішньої секреції, але й організму в цілому і лежить в основі формування фізіологічних циклів збудження і гальмування, сну і неспання, періодів спокою і фізичного та емоціонального підйому.

Функціонально активні пінеалоцити здатні селективно захоплювати з крові амінокислоту триптофан і послідовно піддавати її гідроксилюванню і декарбоксілюванню завдяки дії двох ферментів: триптофан-5-гідроксигенази і декарбоксілази ароматичних амінокислот. За участю цих ферментативних реакцій утворюється епіфізарний серотонін. Ця речовина, будучи важливим нейромедіатором, одночасно являє собою вихідний продукт для біосинтезу цілої родини індолів – речовин, близьких за структурою, але які володіють різною функціональною активністю [1, 9, 38]. Вміст серотоніну у шишкоподібному тілі вищий, ніж в інших органах [9, 38]. Утворений у пінеальній залозі серотонін здатний метаболізуватися різними шляхами (рис. 1).

Нейротрансмітером, який регулює нічний підйом біосинтезу МТ в шишкоподібному тілі, вважається норадреналін, підвищення концентрації якого яскраво корелює з темрявою. У ссавців норадреналін із симпатичних нервів вивільняється



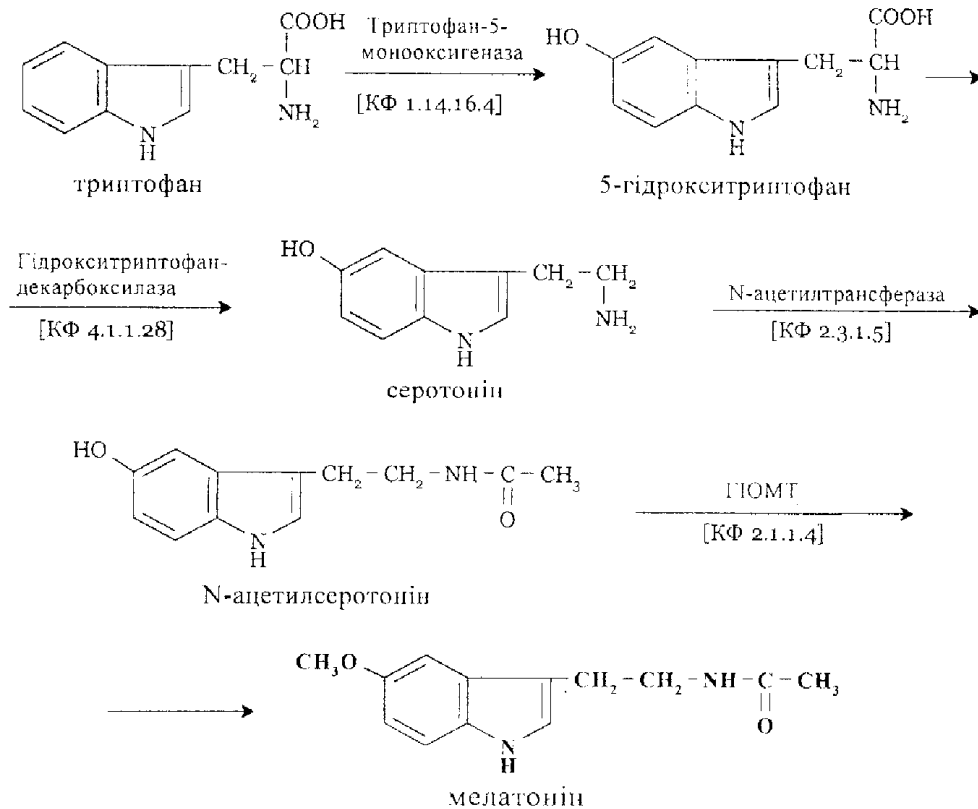


Рис.2. Реакції синтезу мелатоніну

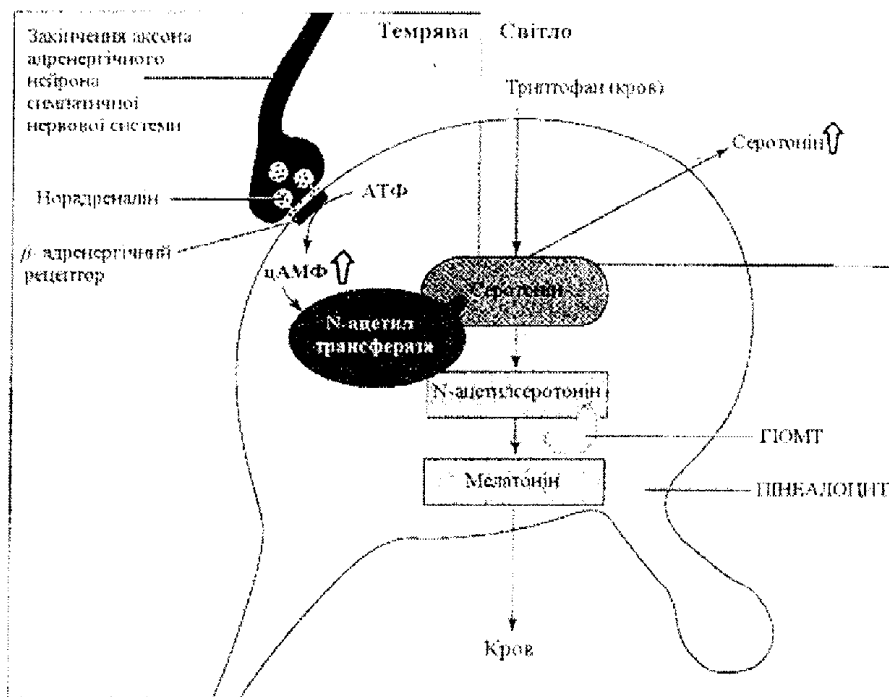


Рис.3. Регуляція синтезу мелатоніну

ції активності N-AT залишається невідомою. Хоча показано, що  $\text{Ca}^{2+}$  і цАМФ діють фізіологічно скоординовано при стимуляції активності N-AT: ці вторинні месенджери, можливо, прямо чи опосередковано – через відповідні протеїнкінази – активують даний фермент [1,7].

Зі шкіри сірійських хом'яків виділено два ізоферменти арилалкіламін-N-ацетилтрансферази (N-AT-1 і N-AT-2). Обидва ферменти мали однакову молекулярну масу (30 кДа), але значно відрізнялися за специфічністю щодо ароматичних амінів:

серотоніну, дофаміну, метокситриптаміну, триптаміну, *n*-фенітидину, параамінобензойної кислоти й сульфалітазину. NAT-2, але не NAT-1, каталізувала ацетилювання дофаміну до N-ацетилдофаміну, а серотоніну до N-ацетилсеротоніну – прямого попередника МТ. Залишилось відкритим питання – яка фізіологічна роль даного ферменту у шкірі? [21].

Вивчався вплив простагландинів на активність N-AT у первинній культурі дисперсних клітин шишкоподібного тіла курчат [41]. У клітинах, які зазнавали дії індометацину, простагландини викликали чотирикратне збільшення активності N-AT. Така дія була зв'язана з восьмикратним збільшенням рівня в клітинах цАМФ. Ці результати показують, що збільшення рівня цАМФ, викликаного простагландинами, відповідає за максимальну стимуляцію N-AT, тоді як напівмаксимальна стимуляція N-AT залежить від кальцій/кальмодулін залежних механізмів.

Гідроксиіндол-О-метилтрансфераза – термінальний фермент синтезу МТ – специфічно експресується у шишкоподібному тілі й сітківці ока [7]. Клон ГІОМТ був ізольований з епіфізарної комплементарної ДНК (кДНК) людини, використовуючи синтетичні олігонуклеотидні пробі, засновані на послідовності ГІОМТ бика. Послідовність мононуклеотидів кДНК шишкоподібного тіла людини виявилась незвичною, оскільки містила 3'-фрагмент послідовності LINE-1 – часті повтори геному людини, приматів і гризунів. Вивчення ізольованого фрагменту ГІОМТ людини (LINE-1-клону) показало, що він гомологічний послідовності мононуклеотидів ГІОМТ бика на 75%. Виведена амінокислотна послідовність кДНК людини кодує синтез білка з молекулярною масою 41,6 кДа. Знайдено, що амінокислотна послідовність ГІОМТ людини не є гомологічною жодному з білків хребетних. У шишкоподібному тілі виявлено три види тРНК, що кодуєть ГІОМТ і тільки одна з них містить фрагмент LINE-1. Були створені антитіла проти суміші трьох синтетичних пептидів, які відповідають трьом ділянкам певної амінокислотної послідовності ГІОМТ людини. Ці антитіла визначили імунореактивний білок шишкоподібного тіла людини з молекулярною масою 42 кДа, який ідентичний передбаченому з клону ГІОМТ і включав LINE-1 фрагмент [17].

Адаптація тварин до постійного освітлення чи темряви змінює активність і концентрацію ГІОМТ. Досліджено вплив освітлення на експресію гена ГІОМТ у шишкоподібному тілі курчат. Рівень тРНК ГІОМТ збільшувався у 2 рази при постійному освітленні в порівнянні з постійною темрявою. Дані дослідження розкривають існування добового ритму транскрипції гена ГІОМТ з рівнем тРНК, який був у три рази вищим опівдні, ніж опівночі. Раптова темрява не запобігала денного підвищення рівня тРНК ГІОМТ, тоді як раптове освітлення запобігало нічному падінню рівня тРНК ГІОМТ. Ці дані припускають, що добовий ритм транскрипції гена ГІОМТ у шишкоподібному тілі курчат є відповіддю на освітлення, а також свідчить про активність біологічного осцилятора [15].

Фоторецепторні клітини шишкоподібної залози перетворюють фотоперіодичну інформацію в ритм синтезу й секреції МТ. Як показали дослідження [14], нічне посилення синтезу й секреції МТ пов'язане з підвищенням продукції цАМФ через активацію аденілатциклази і входженням іонів кальцію у фоторецепторні клітини. Інгібітори кальцій-зв'язуючих білків гальмують синтез і секрецію МТ і, в меншій мірі, рівень цАМФ у культивованих фоторецепторних клітинах шишкоподібного тіла форелі. Кінетичні дослідження показали, що секреція МТ змінюється раніше, ніж рівень цАМФ у клітинах, культивованих у присутності інгібітору кальцій-зв'язуючих білків. Проведені дослідження вказують на те, що іони кальцію діють через один чи більше кальцій-зв'язуючих білків за регуляції синтезу й секреції МТ. Автори припускаються думки, що комплекс  $Ca^{2+}$ /кальцій-зв'язуючий білок може діяти на синтез і секрецію МТ двома шляхами: через регуляцію метаболізму цАМФ чи незалежно від цАМФ.

Принципово важливим моментом для біохімії і фізіології шишкоподібного тіла є встановлений факт циркадіанної періодичності синтезу в ньому біологічно активних сполук. Переконаливо показано, що синтез МТ ефективно проходить тільки з настанням темряви і гальмується у світлову фазу доби. Достатньо короткого світлового імпульсу (силою 0,1–1,0 лк), щоб пригнітити цей процес [1,9]. У денні години в тканині залози, навпаки, нагромаджується серотонін. Очевидно, добова динаміка синтезу епіфізарних індолів залежить від циркадіанних коливань активності N-AT, а не ГІОМТ, оскільки реакція метилювання успішно проходить і вдень, і вночі.

Поряд з підвищенням рівня плазмового й епіфізарного МТ, у темновий період відмічаються й інші ознаки активації залози. Показано зростання частоти електрич-

них розрядів пінеалокитів, зміну їх ультраструктурних характеристик у вигляді збільшення об'єму мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума й апарату Гольджі [1].

Симпатичний контроль за синтезом МТ – головний, але не єдиний інструмент управління цим процесом. Він є інтегральним феноменом, в який вносять частку й інші нейромедіаторні і нейромоделюючі механізми. У шишкоподібному тілі тварин різних видів, включаючи й людину, показано, зокрема, високий вміст ГАМК і ферментів її обміну. Ця амінокислота гальмує стимульований норадреналіном біосинтез МТ.

Рівень триптофану в організмі – вихідного субстрату для синтезу МТ – регулюється цитозольним ферментом триптофан-2,3-діоксигеназою [КФ 1.13.11.11]. Стимуляція активності цього ферменту (наприклад, гемом) підвищує розпад триптофану до кінцевих продуктів (кінуреніновий чи серотоніновий шляхи). МТ здатний конкурентно гальмувати цей фермент і, таким чином, впливати на рівень циркулюючого в організмі триптофану та збільшувати його концентрацію в епіфізі, що сприятиме синтезу МТ [42].

Введення щурам N-ацетилсеротоніну – попередника МТ – викликало підвищення рівня гормону в епіфізі, причому цей пік МТ був подібний із фізіологічним нічним його підвищенням. Припускається, що N-ацетилсеротонін-індукована стимуляція синтезу МТ шишкоподібною залозою могла би бути використана як фізіологічний шлях стимуляції епіфіза з метою діагностики та терапії різних захворювань [32].

Важливим елементом власної секреторної активності шишкоподібного тіла й механізмів управління його діяльністю є також різні сполуки пептидної природи. Ендоплазматичний ретикулум і крупні секреторні везикули пінеалокитів можуть містити специфічний епіфізарний білок (неідентифікований пінеалін), а також інші, широко представлені в мозковій тканині пептиди: субстанцію Р, аргінін-вазотонин, окситонин, соматостатин, ліберини і статини, вазоінтестинальний пептид, тощо. Набір пептидів варіює залежно від видової приналежності тварин. Так, у шишкоподібному тілі щурів, на відміну від інших видів тварин, замість аргінін-вазотоніну представлений аргінін-вазопресин [1]. Залишається відкритим питання про походження епіфізарних пептидів – чи належать вони самим пінеалокитам, чи є нейромедіаторами з аксонів, що іннервують залозу?

Разом з тим, у регуляції епіфізарної активності беруть участь й інші механізми. У мембранах пінеалокитів виявлені рецептори дофаміну, простагландинів, глутамату, гліцину, глюкокортикоїдів, статевих гормонів, у тому числі естрогенів. Останні помітно підвищують синтез МТ в експерименті *in vivo* й *in vitro* [43]. Наявність у шишкоподібному тілі різних біологічно активних речовин, різноманітність шляхів управління його діяльністю дозволило D. Cardinali et al. [16] висловити цілком обгрунтовано припущення, що шишкоподібне тіло є мультиефекторним органом.

Сітківка ока хребетних ритмічно синтезує МТ. Синтез регулюється дофаміном через відповідні рецептори, які розміщені в цій ділянці ока [43].

Транспортною формою для МТ є сироватковий альбумін. Висока ліпофільність МТ дозволяє йому швидко проникати в інші біологічні середовища. Підвищення рівня МТ у нічний час виявлено у спинномозковій, сім'яній і амніотичній рідині, а також в слині, молоці і в рідині передньої камери ока [2, 4]. Звільняючись від альбуміну, МТ зв'язується із специфічними рецепторами на мембрані клітин-мішеней завдяки метильній групі в п'ятому положенні індольного кільця, а також проникає в ядро клітини.

Місця зв'язування МТ – ймовірні рецептори МТ – виявлені практично у всіх органах і тканинах організму [1, 7, 9]. Оскільки синтезований МТ за фізіологічних умов не нагромаджується у шишкоподібному тілі, а негайно надходить у кров'яне русло, всі системи організму відразу ж отримують хімічну інформацію про настання темряви.

Не зв'язаний з рецепторами вільний МТ досить швидко гідроксилується у шостому положенні індольного кільця і кон'югує з сірчаною (на 70-80%) чи глюкоуроною (20-30%) кислотами в мікросомах печінки та у вигляді сульфатів і глюкуролідів екскретується з сечею. Основний метаболіт МТ у сечі – сульфат мелатоніну. Його кількісне визначення може опосередковано вказувати на продукцію МТ пінеальною залозою.



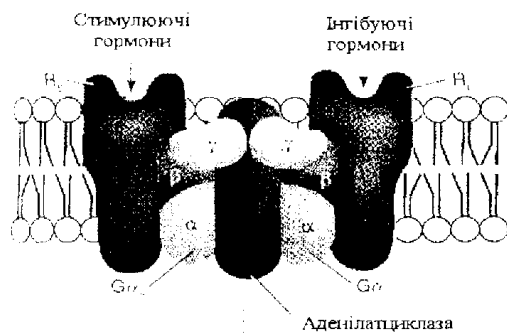


Рис.4.Будова G-білка

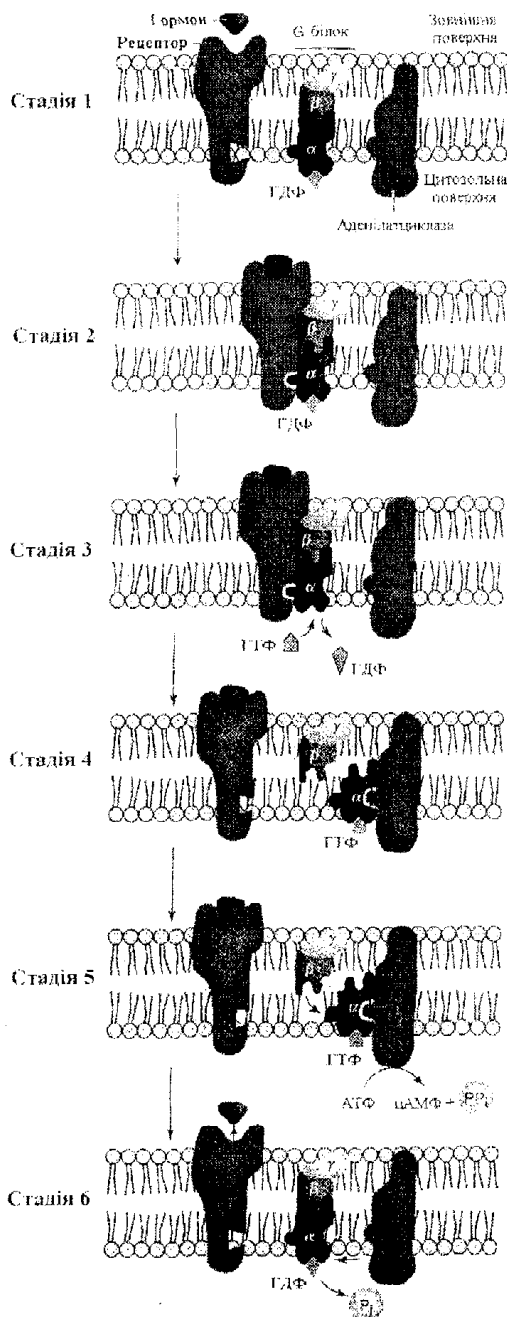


Рис.5. Механізм дії G-білка

(просторові) зміни рецептора з розкриттям ділянки (місця) для прикріплення G-білка ( $\beta$ - і  $\gamma$ -субодиниць) (стадія 3). G-білок може бути активатором ( $G_s$ ) чи інгібітором ( $G_i$ ) активності аденілатциклази; взаємодія гормон-рецепторного комплексу з  $\beta$ - і  $\gamma$ -субодиницями G-білка дає можливість  $\alpha$ -субодиниці замінити ГДФ (гуанозиндифосфат) на ГТФ (гуанозинтрифосфат) (стадія 3). Відщеплення ГДФ роз'єднує  $\alpha$ -субодиниці від  $\beta$ - і  $\gamma$ -субодиниць та забезпечує їй взаємодію з аденілатциклазою (стадія 4).  $\alpha$ -Субодиниця активує аденілатциклазу, яка каталізує реакцію утворення цАМФ з АТФ (стадія 5). ГТФ гідролізується до ГДФ ГТФ-азною активністю  $\alpha$ -субодиниці, повертаючи її у вихідну конформацію, що дає їй можливість взаємодіяти з  $\beta$ - і  $\gamma$ -субодиницями заново (стадія 6). ГДФ зв'язується з  $\alpha$ -субодиницею і вся система повертається у висхідний стан (стадія 1).

У випадку зв'язування гормон-рецепторного комплексу з  $\alpha$ -інгібуючою субодиницею проходить гальмування активності аденілатциклази безпосереднє чи опосередковане –  $\alpha$ -інгібуюча субодиниця може взаємодіяти з  $\alpha$ -активуючою субодиницею, що міститься на іншому боці аденілатциклази (див. рис. 4) і запобігати активації останнього ферменту. Імунохімічні дослідження свідчать про множинність G-білків, а молекулярне клонування кДНК, які кодують  $\alpha$ -субодиниці, також доводять множинність  $\alpha$ -підтипів. Нині питання механізму взаємодії субодиниць G-білка за дії гормону на рецептор ще залишається далеко невивченим.

Значне місце в механізмі дії гормонів надається  $Ca^{2+}$ -месенджерній системі [8]. Іонам кальцію належить центральна роль у регуляції багатьох клітинних функцій. Зміна концентрації внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  є сигналом для інтенсифікації чи гальмування активності ферментів, які, у свою чергу, регулюють обмін речовин, скорочувальну і секреторну активність, адгезію і клітинний ріст. У нормі концентрація  $Ca^{2+}$  у цитозоль не перевищує 10 Моль. Основним його джерелом є ендоплазматичний ретикулум і мітохондрії. Нейрогуморальні сигнали призводять до різкого підвищення концентрації  $Ca^{2+}$ , який надходить у цитозоль як з позаклітинного простору (через кальцієві канали), так і з внутрішньоклітинних джерел. Підвищення внутрішньоклітинного кальцію призводить до активації  $Ca^{2+}$ -кальмодулін-залежної протеїнкінази. Регуляторною субодиницею ферменту є кальмодулін (М.м. 17 кДа). При підвищенні концентрації  $Ca^{2+}$  в клі-

тині у відповідь на сигнали, що надходять у клітину, активна протеїнкіназа сприяє фосфорилуванню багатьох внутрішньоклітинних ферментів (білків), викликаючи кінцевий біологічний ефект.

У механізмі біологічної дії МТ на обмін речовин і фізіологічні функції чітко прослідковується два напрямки: 1) рецепторна дія гормону і 2) антиоксидантна дія, що не пов'язана з клітинними рецепторами. Рецепторна дія мелатоніну може реалізуватися через мембранні або ядерні рецептори, для яких доведена "справжня" рецепторна природа за допомогою клонування ДНК.

Вважають, що МТ взаємодіє з нейроендокринною системою через власні високоспеціалізовані рецептори. Щільність мелатонінових рецепторів зростає після 72 год постійного освітлення чи пінеалектомії, зокрема в туберальній частці аденогіпофіза і супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса шурів. Підвищення щільності мелатонінових рецепторів може бути нивільоване одноразовим введенням МТ (50 мкг підшкірно в 0,1 мл ізотонічного розчину NaCl за 4 год до евтаназії). При цьому через 4 год після введення МТ його рівень у плазмі крові майже не відрізнявся від значень контрольної групи. Наведені дані свідчать про пряму регуляцію щільності мелатонінових рецепторів самим МТ [22].

Для ссавців функціонально активні мелатонінові рецептори підтверджені лише в головному мозку, зокрема в туберальній частці аденогіпофіза й супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса. Разом з тим, не виявлено рецепторів МТ в туберальній частці аденогіпофіза людини і в супрахіазматичних ядрах овець. Функціональне значення рецепторів МТ в туберальній частці аденогіпофіза нез'ясовано, але припускають, що МТ контролює синтез та секрецію паракринного фактору, який діє в місцях, віддалених від клітин-мішеней для МТ [33].

Мелатонінові рецептори знайдені в різних відділах головного мозку й сітківці ока ящірок *Anolis carolinensis*. Рецептори зв'язані з G-білком. Найбільшу щільність мелатонінових рецепторів виявлено в лівому медіальному габенулярному й інтерпедункулярному ядрах і дорсальному вентрикулярному гребені. Припускають, що ці ділянки головного мозку можуть бути мішенями для дії МТ [13].

Мелатонінові рецептори як асоційовані з мембраною білки, зв'язані з гуанілінуклеотид-зв'язуючим білком (G-білком) і, таким чином, входять до складу родини рецепторів, що діють через G-білки на першому етапі передачі гормонального сигналу. Для розуміння механізму дії МТ важливо мати характеристику його рецепторів і систему перетворення сигналу. З клітинних мембран туберальної частки аденогіпофіза овець ізольовано рецептор у вигляді комплексу з G-білок з молекулярною масою 525 кДа. МТ зв'язувався з ГТФ- $\gamma$ -субодиницею. Рецепторний комплекс, виділений із гіпокампа овець мав молекулярну масу 365 кДа і був нечутливим до ГТФ- $\gamma$ -субодиниці. Це може вказувати на наявність рецепторів, не зв'язаних із G-білками [13]. Водночас виявлені у клітинах меланоми RPMI 1846 рецептори для МТ не викликають змін активності аденілатциклази, як компонента вторинного посередника цАМФ. Стимуляція меланомних клітин мелатонінергічними агоністами викликала гідроліз фосфоінозитолів – вторинних месенджерів [19], що утворюються з фосфатидилінозитів.

У цілому, нині переконливо показано існування двох типів мембранних мелатонінових рецепторів –  $MT_1$  і  $MT_2$ . Вони неоднаково розподіляються у головному мозку, сітківці ока і м'язах судин ссавців [2]. Отримані агоністи та антагоністи для кожного з підтипів. Методом клонування виявлено взаємозв'язок  $MT_2$ -рецепторів з G-білком. Припускається наявність і рецепторів 3-го типу ( $MT_3$ ) з іншими біологічними характеристиками, хоча їх молекулярна структура і функції поки-що невідомі.

МТ знайдений в ядрах клітин головного мозку, шишкоподібного тіла, кишечника, печінки, нирки, селезінки гризунів і приматів. Дані дослідження припускають, що МТ може взаємодіяти з ядерними білками, і що цей індол може відігравати важливу роль на рівні ядра в різних тканинах ссавців [38]. В ядрах клітин печінки шурів за допомогою радіоактивного МТ виявлені специфічні МТ-рецептори. Зв'язування  $2\text{-}^{125}\text{I}$ -МТ з рецепторами було швидким, зворотним і насиченим [12].

Крім наведених вище даних про "справжні" (мембранні і ядерні) рецептори МТ, в літературі подається багато інформації про місця зв'язування (сайти) МТ, які виявляються у більшості тканин організму за допомогою міченого МТ ( $2\text{-}^{125}\text{I}$ -йодмелатоніну) і для яких не доведено рецепторну природу засобами генної інженерії. На підставі відомостей про сайти зв'язування радіоактивного МТ можна лише припускати можливе існування ще невивчених специфічних рецепторів МТ.

$2\text{-}^{125}\text{I}$ -йодмелатонінове зв'язування вперше продемонстровано на препаратах мембран легень курчат. Зв'язування радіоліганду було насиченим, зворотним, швид-



ким і з високим ступенем спорідненості. Зв'язування мало місце в усіх клітинних фракціях, крім цитозолу, і було асоційовано з G-білками [33].

Сайти зв'язування міченого МТ знайдені в інтерстиційних клітинах сім'яників статевонезрілих щурів. Зв'язування було зворотним і гальмувалося нерадіоактивним МТ [29]. Однак інші автори стверджують, що сайти зв'язування міченого МТ не виявлені в гонадах ссавців, за винятком яєчників землерийки, але знайдені в гонадах (сім'яниках і яєчниках) курей, качок, перепілок. У птахів сайти зв'язування МТ у гонадах були стабільними, насиченими, зворотними, специфічними з високою спорідненістю. Припускають, що мелатонінові рецептори гонад птахів можуть бути зв'язані з гуаніліннуклеотид-зв'язуючою протеїн-ефекторною системою [18]. Водночас встановлено, що радіоактивний МТ зв'язується *in vitro* з клітинними мембранами молочної залози мишей специфічно, насичено, зворотно, залежно від температури і рН, проявляючи спорідненість при наномолярних концентраціях. Показано зміну мелатонінових місць (сайтів) у зв'язку з ростом молочної залози під час статевого дозрівання, естрогенового циклу, вагітності, лактації і в постлактаційному періоді [37].

МТ, рецептори (сайти зв'язування МТ) і ферменти його синтезу знайдені в усіх відділах кишкового тракту качок, мишей, курей і людини. Щільність мелатонінових рецепторів в кишечнику качок розміщується в такому порядку: клубова та порожня кишка > дванадцятипала та товста кишка > сліпа кишка, стравохід. У клітинах кишкового тракту щільність рецепторів знаходилась у такому порядку: ядро > мітохондрії > цитозольна фракція [33].

У надниркових залозах лише припускається існування мелатонінових рецепторів на підставі зміни функції цих залоз після пінеалектомії чи введення МТ *in vivo* або *in vitro*, а також специфічного зв'язування радіоактивного МТ [15]. Зв'язування 2- $^{125}$ I-йодмелатоніну було специфічним, швидким, насиченим, стабільним, зворотним із високою спорідненістю до мембран. При цьому не знайдено вірогідної різниці у зв'язуванні радіоактивного МТ мембранами надниркових залоз качок, взятих опівдні та опівночі. Наведені факти підтверджують гіпотезу про пряму дію МТ на надниркові залози [3].

МТ шишкоподібного тіла модулює імунну систему ссавців. Показано [2,4,9], що *in vivo* МТ підвищує природний і набутий імунітет, тоді як *in vitro* проявляється його гальмуюча дія. Механізм дії МТ на імунну систему залишається невідомим. Припускається його дія через секрецію лімфокінів чи опіоїдів або через інші ендокринні зміни, зокрема можлива пряма дія МТ на лімфоїдну тканину. 2- $^{125}$ I-йодмелатонінові сайти були знайдені в гомогенатах мембран тимуса, сумки Фабриція і селезінці багатьох видів птахів і ссавців. Зв'язування МТ з рецепторами було стабільним, насиченим, зворотним, специфічним з високою спорідненістю. Показано залежне від віку зниження щільності сайтів у мембранах клітин фабрицієвої сумки курей. Крім того, при супресії секреції нічного МТ постійним освітленням щільність зв'язуючих сайтів збільшувалась у селезінці свиней. Імуносупресія, викликана введенням кортизолу молодим качатам, зменшувала щільність мелатонінових рецепторів у тимусі. Мелатонінові рецептори в лімфоїдних органах можуть бути зв'язані із G-білком, оскільки ГТФ гальмує зв'язування МТ в селезінці [28].

#### **Б. Антиоксидантна дія мелатоніну**

Поряд з впливом МТ на обмін речовин і фізіологічні функції через рецептори, порівняно нещодавно виявлено [38], що він може бути одним з найактивніших природних антиоксидантів. Він виступає перехоплювачем (знешкоджувачем, скавенджером) й інших кисневих гідроксильних радикалів. У порівнянні з відновленим глутатіоном і манітолом, двома добре вивченими перехоплювачами вільних радикалів, МТ є сильнішим антиоксидантом і забезпечує захист молекул, особливо ДНК, від окиснювального пошкодження. Оскільки активність МТ у гасінні вільних радикалів не вимагає наявності рецепторів, є докази того, що він може зв'язуватися в ядрі, забезпечуючи захист у ньому ДНК. МТ стимулює активність глутатіонпероксидази, яка перетворює пероксид водню до води. Таким чином, МТ має дві функції щодо захисту клітини від окиснювального стресу: нейтралізує  $H_2O_2$  і знешкоджує  $OH\cdot$ . МТ може бути головною молекулою в системі захисту організму від окиснювального стресу [38].

Використовуючи флуоресцентну спектроскопію і дослідження стану пероксидного окиснення ліпідів, було вивчено [20] вплив МТ у концентраціях 1 мкмоль – 3 ммоль на текучість мембран мікросом печінки щурів. Показано, що пероксидне окиснення ліпідів підвищує жорсткість мембран, а МТ залежно від концентрації зменшував як жорсткість мембран, так і утворення малонового альдегіду та 4-гід-

роксиалкеналів. Це можна розцінити як здатність МТ бути пасткою вільних радикалів та антиоксидантом.

Вивчався вплив МТ *in vivo* при окиснювальному стресі, викликаному введенням щурам параквату (20 і 70 мг/кг). У печінці й легенях тварин визначали вміст малонового альдегіду, 4-гідроксиалкеналів, загального й окисненого глутатіону. МТ (10 мг/кг) чи еквівалентний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду вводили інтраперитонеально за 30 хв до ін'єкції параквату. Після введення параквату тваринам вводили МТ чи ізотонічний розчин кожні 6 год впродовж доби. Через 24 год при введенні ізотонічного розчину на фоні дії параквату в печінці й легенях тварин мало місце різке підвищення пероксидного окиснення ендогенних ліпідів і вмісту окисненого глутатіону та значне зниження рівня загального глутатіону. Введення тваринам МТ на фоні дії параквату повністю нівелювало відмічені зміни вивчених показників [30]. Фізична робота (30-хвилинне плавання) у щурів знижувала в печінці рівень відновленого глутатіону й підвищувала процеси пероксидації ліпідів. Введення щурам до плавання МТ запобігало розвитку змін відмічених показників [23]. Ці експерименти дають підставу стверджувати, що МТ проявляє виражені антиоксидантні властивості при окиснювальному стресі.

МТ інгібує *in vitro* окиснювальну модифікацію ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) плазми крові людини у присутності металокаталізуючої системи (хлориду міді). Окиснювально-модифіковані ЛПНГ у порівнянні з нативними мали більшу електрофоретичну рухливість в агаровому гелі й меншу імунореактивність до мишачих моноклональних антитіл. Вміст у них ТБК-активних продуктів був майже в 30 разів вищим, ніж у нативних ЛПНГ. При інкубації ЛПНГ у присутності МТ (0,125–4 мМ/л) мало місце гальмування в концентраційній залежності електрофоретичної рухливості, зменшення імунореактивності ЛПНГ та збільшення ТБК-активних продуктів. Інкубація ЛПНГ в присутності хлориду міді зменшувала вміст фосфатидилхоліну на 65,7% і збільшувала рівень лізофосфатидилхоліну в 5,9 раза у порівнянні з нативними ЛПНГ. Така постановка дослідів на фоні присутності МТ призводила до зменшення в концентраційній залежності розпаду фосфатидилхоліну і нагромадження лізофосфатидилхоліну. З наведених дослідів випливає, що МТ проявляє виражену антиоксидантну дію – гальмує окиснювальну модифікацію білка та ліпопероксидацію ЛПНГ [40].

Водночас МТ захищає від  $\text{Cu}^{2+}$ -індукованого окиснення поліненасичених жирних кислот ліпідів ЛПНГ [34]. Рівень такого захисту залежить від концентрації МТ. Навіть при концентрації МТ 10 мкмоль збільшується тривалість лаг-періоду й знижується швидкість утворення дієнових кон'югатів. Окиснення ЛПНГ у присутності  $\text{Cu}^{2+}$  відноситься і до його білкової частини (аполіпропротеїну, апо-В). За цих умов збільшується їх електрофоретична рухливість й інтенсивність флуоресценції, модифікуються залишки лізину апо-В. При цьому МТ не захищає від змін апо-В. Хоча МТ захищає клітини гліоми С, що експресують рецептор МТ ( $\text{MT}_1$ ), від летальної дії дексаметазону шляхом зменшення ступеня окиснювальної модифікації їх білків [36].

Як уже відмічалось, МТ є могутнім перехоплювачем (скавенджером) вільних радикалів, зокрема гідроксильного. Утворення МТ у шишкоподібному тілі прогресивно зменшується з віком. Звідси випливає, що рівень МТ у старих тварин і людей літнього віку є тільки часткою того, що мало місце в осіб молодого віку. Теорія старіння стверджує, що анатомічні й функціонально дегенеративні зміни, яких зазнають органи, є наслідком нагромадження вільнорадикального пошкодження. Отже, МТ може відігравати важливу роль у процесах старіння [38].

Відомо [4,9], що особи з пінеаломою (деструктивною пухлиною шишкоподібною залози, що виключає її функціональну активність) живуть у середньому не більше 18 років, проходячи за цей період "повний" життєвий цикл. Водночас у довгожителів навіть у глибокій старості відмічається досить висока гормональна активність шишкоподібного тіла. Ступінь старіння і початок змін, пов'язаних із старінням, та хвороби у гризунів можуть бути затримані введенням МТ або лікуванням, направленим на збереження ендогенного ритму синтезу МТ.

Секреція збуджувальних (стимуловальних) амінокислот, таких як глутамінова, збільшує утворення ендогенних гідроксильних радикалів. Активація центральних рецепторів збуджувальних амінокислот пригнічує синтез МТ та супроводжується зниженням рівня знешкодження гідроксильних радикалів. У старих тварин і людей старечого та літнього віку спостерігається дефіцит МТ, і вони є більш чутливими до окиснювального стресу. Дослідження впливу антагоністів ендогенних збуджувальних амінокислот і стимуляторів біосинтезу МТ можуть, в остаточному підсум-

ку, призвести до нових терапевтичних досягнень у запобіганні дегенерації і дисдиференціації, пов'язаних із хворобами, які викликаються передчасним старінням [35]. Вважається, що кальцифікація шишкоподібного тіла пов'язана з віком. Пов'язане з віком пригнічення синтезу МТ може бути наслідком пошкодження гомеостазу іонів кальцію в пінеалоцитах [6].

Дефіцит МТ в організмі людини може бути відповідальним не тільки за старіння, а й виступати патогенетичним фактором у виникненні інших хвороб. Дослідження С. Маугізі [27] показали, що дефіцит МТ може викликати хворобу Альцгеймера. Ця хвороба характеризується: 1) дефіцитом МТ; 2) оскільки МТ діє як скавенджер гідроксильних радикалів, то мітохондрії мозкової тканини зазнають значного пошкодження гідроксильними радикалами.

МТ гальмує розвиток пухлини молочної залози *in vivo* і проліферацію ракових клітин MCF-7 молочної залози *in vitro* механізмом, який ще не вивчений. Припускається [31], що антипроліферативна дія МТ опосередковується через супресію транскрипції гена естрогенових рецепторів у ракових клітинах молочної залози людини.

Гострі пошкодження шлунка у щурів, які викликані стресом та ішемією-реперфузією, призводять до нагромадження в цільній крові активних форм кисню. Попереднє введення МТ у дозах 1-10 мг/кг або триптофану в дозах 1-100 мг/кг дозозалежно знижує кількість пошкоджень слизової оболонки шлунка та рівень активних форм кисню в цільній крові. Введення індометацину (інгібітору синтезу простагландинів) усуває захисний ефект МТ і триптофану. Очевидно, що зниження дії стресу та ішемії-реперфузії проходить за рахунок гальмування утворення вільних радикалів та стимуляції синтезу простагландинів [25].

МТ здатний запобігати утворенню виразки дванадцятипалої кишки [6]. Доведено, що на фоні пригнічення мелатоніноутворювальної функції шишкоподібного тіла розвиваються такі захворювання, як гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет, нервово-психічні розлади, злоякісні пухлини [7].

Проводилась оцінка антиоксидантної дії МТ на утворення катаракти в новонароджених щурів. Для гальмування синтезу відновленого глутатіону в кришталику використовували бутіонін сульфоксимін (інгібітор синтезу відновленого глутатіону), який вводили три дні, починаючи з другого дня життя. Тварини однієї групи на фоні розвитку катаракти отримували МТ (4 мг/кг), починаючи з другого дня життя. Виникнення катаракти спостерігалось на 16-й день після відкриття очей новонароджених тварин. Катаракта розвивалась у всіх тварин, які отримували тільки бутіонін сульфоксимін. У тварин, яким вводився МТ на фоні інгібітору синтезу відновленого глутатіону, катаракта розвилась в однієї з п'ятнадцяти тварин. Рівень загального глутатіону (окисненого + відновленого) в кришталику тварин, які не отримували МТ, був знижений майже вдвічі у порівнянні з інтактними тваринами. Інгібуюча дія МТ на утворення катаракти (окиснювальний стрес) може бути пов'язана з його або антиоксидантною властивістю, або стимулювальною дією на синтез відновленого глутатіону [10].

Наведений огляд літературних даних переконливо доводить, що МТ є одним з найактивніших природних скавенджерів кисневих і інших радикалів як *in vivo*, так й *in vitro*. Проте як це часто буває в науці, невеликий факт може похитнути відстоювану думку (концепцію) про те чи інше явище, події, становище, місце і роль біологічно активних речовин.

Так, в окремих роботах [11,24] показано, що МТ за умов його фізіологічних концентрацій не проявляє антиоксидантної дії. Вивчення впливу МТ і  $\alpha$ -токоферолу на стан окиснення ЛПНГ людини, викликане 2,2-азобіс (амідинопропангідрохлоридом) чи  $\text{Cu}^{2+}$ , показало, що МТ у порівнянні з  $\alpha$ -токоферолом проявляє слабкий захист від окиснювальної модифікації ЛПНГ. Тільки при високих концентраціях (1000 моль на моль ЛПНГ) спостерігається істотний захисний вплив. Автори припускають, що *in vivo* МТ не відіграє істотної ролі як антиоксидант [11]. Порівняльне вивчення антиоксидантної активності МТ,  $\alpha$ -токоферолу, аскорбінової кислоти, триптофану і серотоніну в процесі окиснення ЛПНГ, індукованого іонами металів зі змінною валентністю чи макрофагами людини [24]. МТ виявився слабким антиоксидантом, який гальмував окиснення ЛПНГ при концентраціях, які в  $10^4$ - $10^5$  разів вищі його фізіологічних концентрацій.  $\alpha$ -Токоферол, аскорбінова кислота і триптофан проявляли більшу антиоксидантну активність у фізіологічних концентраціях.

Однак R. Reiter та співавт. [39] полемізують з такими даними і відкидають їх, спираючись на низку фактів. Зокрема вони вказують, що за ішемічного ушкодження мозку щурів на фоні недостатності мелатоніну внаслідок пінеалектомії

виявляється більша величина пошкодження, ніж у тварин з інтактною пінеальною залозою та нормальними рівнями мелатоніну. Отримані нами дані підкреслюють антиоксидантну дію мелатоніну *in vivo* у щурів за окисного стресу, викликаного гострою гіпоксією [5]. Встановлено посилення активності основних антиоксидантних детоксикаційних ферментів нейронів – супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, що супроводжувалося вираженим зменшенням вільнорадикального окиснення ліпідів та інтегральних білків плазматичних мембран, які значною частиною розташовані у ліпідному шарі мембрани, зокрема  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази нейронів переднього мозку, а також білків кори великих півкуль. Водночас показано, що мелатонін не захищав від пероксидації деякі білки, особливо нейронів гіпокампа, плазми крові та ті білки, які знаходяться на поверхні плазматичних мембран, зокрема глюкозо-6-фосфатазу. У цілому, мелатонін виявився достатньо ефективним антиоксидантом за гострого окисного стресу.

#### Узагальнення

Нині у науковців-ендокринологів не викликає сумніву той факт, що епіфіз (шишкоподібне тіло) виявляє регульовальний вплив на всі ланки ендокринної системи. Він є інгібітором гонадотропної, адренкортикотропної, тиреотропної функцій гіпофіза, а також пригнічує секрецію окситоцину й вазопресину з гіпоталамуса і гіпофіза. Ідентифікація мелатонінових рецепторів і їх молекулярні механізми взаємодії з G-білками, шляхи передачі гормонального сигналу стане квінтесенцією в розумінні фізіологічних механізмів дії МТ (характеристика мелатонінових рецепторів і знання системи перетворення його сигналу).

МТ є досить сильним і ефективним ендogenousним, перехоплювачем (скавенджером) вільних радикалів. Цей епіфізарний індоламін взаємодіє з високотоксичним гідроксильним радикалом, забезпечуючи місцевий захист проти окиснювального пошкодження біомолекул у клітині. Отже, МТ діє в першому ешелоні захисту як неферментний антиоксидант. МТ і структурно зв'язані з ним метаболіти триптофану, залучені до запобігання окиснювального стресу в усіх живих організмах, починаючи від морських водоростей і закінчуючи людиною.

Головний біохімічний механізм дії МТ на клітині – антиоксидантний. Він є активним донором електронів та ефективним перехоплювачем активних форм кисню, особливо гідроксильного радикалу ( $\text{OH}\cdot$ ). Можливо, це відбувається за рахунок кетосольної таутомерії молекули МТ з утворенням активної  $\text{OH}$ -групи, яка може виступати донором протонів. Крім того, МТ знешкоджує радикали оксиду азоту ( $\text{NO}\cdot$ ) і пероксинітрилу ( $\text{ONOO}\cdot$ ).

Поряд із прямим антирадикальним ефектом гормон діє і як вторинний антиоксидант, стимулюючи активність антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази). Більше того, МТ гальмує активність індукованої  $\text{NO}$ -синтази мозочку та  $\text{CO}$ -синтази габенулярного комплексу щурів – прооксидантних ферментів. МТ відносять до синергістів фенольних антиоксидантів, аскорбінової кислоти й відновленого глутатіону. Гормон володіє здатністю безпосередньо зв'язувати (хелатувати) іони металів зі змінною валентністю ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ), які проявляють в організмі прооксидантну дію.

Здатність МТ добре розчинятися у воді й ліпідах, проникати через мембрани й судинно-тканинні бар'єри, нагромаджуватися в ядрах клітин забезпечує його антиоксидантну активність у захисті як мембранних структур, так і ДНК ядер. Ці властивості відрізняють МТ від класичних антиоксидантів - вітамінів А, С і Е. Він діє як антиоксидант як у фізіологічних, так і підвищених (фармакологічних) дозах, вносячи значний вклад у підтримуванні антиоксидантного гомеостазу в тканинах і рідинах організму.

Таким чином, на сьогодні добре вивченим є питання обміну МТ (синтезу і розпаду) та його регуляції. Що стосується біологічної дії, то ще далеко не з'ясовано природу й механізм дії мелатонінових рецепторів, участь вторинних посередників, роль G-білків, механізм антиоксидантної дії МТ за фізіологічних умов.

**Література.** 1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова – 1997. – Т. 83, № 8. – С. 1–13. 2. Арушанян Э. Б. Мелатонин: некоторые итоги и перспективы изучения // Эксперим. и клин. фармакол. – 1999. – Т. 62, № 2. – С. 73–74. 3. Арушанян Э.Б. Хронофармакология – Ставрополь: СГМА, 2000. – 424 с. 4. Бондаренко Л. А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. – 1997. – 29, № 3. – С. 212–237. 5. Заморський І.І. Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: Автореф. дис. ... д. мед. н. – К., 2000. – 35 с. 6. Малиновская И.К. Роль мелатонина в организме человека // Клин. медицина. – 1998. – №10. – С. 15–22. 7. Мальцев С.В., Ишкина Л. А. Физиология и патофизиология мелатонина // Казан. мед. ж. – 1999. – Т. 80, № 5. – С.390–393. 8. Меишшен І. Ф., Пішак В. П., Григор'єва Н. П. Біомолекули:

структура та функції – Чернівці: Медик, 2000. – 184 с. 9. *Пішак В. П.* Шишкоподібне тіло: біохімія. Чернівці: Медик, 1996. – 174 с. 10. *Abe M., Reiter R. J., Orhui P. B. et al.* Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin // *J. Pineal Res.* – 1994. – Vol. 17, №2. – P. 94–100. 11. *Abuja P. M., Liebmam P., Hayn M. et al.* Antioxidant role of melatonin in lipid peroxidation of human LDL // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 412, №2. – P. 289–293. 12. *Acuna-Castroviego D., Reiter R. J., Menendez-Pelaez A. et al.* Characterization of high-affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver // *J. Pineal Res.* – 1994. – Vol. 16, N 2. – P. 100–112. 13. *Barrett P., MacLean A., Morgan P. J.* Evidence for multiple forms of melatonin receptor-G-protein complexes by solubilization and gel electrophoresis // *J. Neuroendocrinol.* – 1994. – Vol. 6, № 5. – P. 509–515. 14. *Begay V., Collin J. P., Falcon J.* Calciproteins regulate cyclic AMP content and melatonin secretion in trout pineal photoreceptors // *Neuroreport.* – 1994. – Vol. 5, №16. – P. 2019–2022. 15. *Brown G. M., Pang C. S., Pang S. F.* Binding sites for 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin in the adrenal gland // *Biol. Signals.* – 1994. – Vol. 3, N 2. – P. 91–98. 16. *Cardinali D., Vacas M., Rosenstein R. et al.* Multifactorial control of pineal secretory activity // 31 Int. Congr. Physiol., Sci., Helsinki, 9–14 July, 1989: Astr. – Oulu, 1989. – P. 466. 17. *Donohue S. J., Roseboom P. H., Illnerova H. et al.* Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA // *DNA Cell. Biol.* – 1993. – Vol. 12, № 8. – P. 715–727. 18. *Dubocovich M. L.* Melatonin receptors: are there multiple subtypes? // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1995. – Vol. 16, №2. – P. 50–56. 19. *Eison A. S., Mullins U. L.* Melatonin binding sites are functionally coupled to phosphoinositide hydrolysis in Syrian hamster RPMI 1846 melanoma cells // *Life Sci.* – 1993. – Vol. 53, № 24. – P. PL393–398. 20. *Garcia J., Reiter R. J., Guerrero J. M. et al.* Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 408, № 3. – P. 297–300. 21. *Gaudet S. J., Slominski A., Etminan M. et al.* Identification and characterization of two isozymic forms of arylamine N-acetyltransferase in Syrian hamster skin // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol. 101, № 5. – P. 660–665. 22. *Gauer F., Masson-Pevet M., Pevet P.* Melatonin receptor density is regulated in rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei by melatonin itself // *Brain Res.* – 1993. – Vol. 602, №1. – P. 153–156. 23. *Hara M., Iigo M., Chtani-Kaneko R. et al.* Melatonin administration prevents exercise-induced cellular oxidative changes in rats // *Zool. Sci.* – 1995. – Vol. 12, N 6, suppl. – P. 112. 24. *Inhibition of LDL oxidation by melatonin requires supraphysiologic concentrations / Duell P., Wheaton D., Shultz A., Nguyen H. // Clin. Chem.* – 1998. – Vol. 44, № 9. – P. 1931–1936. 25. *Konturek P. Ch., Konturek S. J., Brzozowski T. et al.* Gastroprotective activity of melatonin and its precursor, L-tryptophan, against stress-induced and ischaemia-induced lesions is mediated by scavenging of oxygen radicals // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – № 5. – P. 433–438. 26. *Lerner A. B., Case J. D., Heinzelman R. V.* Structure of melatonin // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81. – P. 6084–6086. 27. *Maurizi C. P.* The mystery of Alzheimer's disease and its prevention by melatonin // *Med. Hypotheses.* – 1995. – № 4. – P. 339–340. 28. *McNulty S., Morgan P. J., Thompson M. et al.* Phospholipases and melatonin signal transduction in the ovine pars tuberalis // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 99, № 1. – P. 73–79. 29. *Melatonin receptors in benign prostate epithelial cells: evidence for the involvement of cholera and pertussis toxins-sensitive G protein in their signal transduction pathways / Gilad E., Pick E., Matzkin H., Zisapel N. // Prostate.* – 1998. – Vol. 35, № 1. – P. 27–34. 30. *Melchiorri D., Reiter R. J., Attia A. M. et al.* Potent protective effect of melatonin on in vivo paraquat-induced oxidative damage in rats // *Life Sci.* – 1994. – Vol. 56, № 2. – P. 83–89. 31. *Molis T. M., Spriggs L. L., Hill S. M.* Modulation of estrogen receptor mRNA expression by melatonin in MCF-7 human breast cancer cells // *Mol. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 8, № 12. – P. 1681–1690. 32. *Oxenkrug G. F., Requintina P. J.* Stimulation of rat pineal melatonin biosynthesis by N-acetylserotonin // *Int. J. Neurosci.* – 1994. – Vol. 77, № 3-4. – P. 237–241. 33. *Pang C. S., Tang P. L., Song Y. et al.* 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin binding sites in the quail heart: characteristics, distribution and modulation by guanine nucleotides and cations // *Life Sci.* – 1996. – Vol. 58, № 13. – P. 1047–1057. 34. *Pieri C., Marra M., Gaspar R. et al.* Melatonin protects LDL from oxidation but does not prevent the apolipoprotein derivatization // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 220, №2. – P. 256–260. 35. *Poeggeler B., Reiter R. J., Tan D. X. et al.* Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis // *J. Pineal Res.* – 1993. – Vol. 14, № 4. – P. 151–168. 36. *Protein peroxidation is inhibited by melatonin in C6 glioma cells / Prosenic N., Lotte-Al-Koik C., Gocht P., Cervos-Navarro J. // Clin. Neuropathol.* – 1997. – № 5. – P. 280. 37. *Recio J., Cardinali D. P., Sanchez-Barcelo E. J.* 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin binding sites in murine mammary tissue // *Biol. Signals.* – 1994. – Vol. 3, №2. – P. 85–90. 38. *Reiter R. J.* Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation // *Front. Neuroendocrinol.* – 1995. – Vol. 16, № 4. – P. 383–415. 39. *Reiter R. J., Tan D. X., Kim S. J. et al.* Reduction of oxidative stress by melatonin: physiology versus pharmacology // *Pathophysiology.* – 1998. – Vol. 5, suppl. 1. – P. 267. 40. *Seeger H., Mueck A. O., Lippert T. H.* Effect of melatonin and metabolites on copper-mediated oxidation of low density lipoprotein // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 44, № 3. – P. 283–284. 41. *Voisin P., Guerlotte J., Bernard M. et al.* Regulation of hydroxyindole-O-methyltransferase gene expression in the pineal gland and retina // *Acta Neurobiol. Exp. Warsz.* – 1994. – Vol. 54, Suppl. – P. 41–46. 42. *Walsh H. A., Daya S., Whiteley C. G.* Mode of inhibition of rat liver tryptophan 2,3-dioxygenase by melatonin // *J. Pineal Res.* – 1994. – Vol. 16, № 4. – P. 188–192. 43. *Zawilska J. B.* The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina // *Acta Neurobiol. Exp. Warsz.* – 1994. – Vol. 54, Suppl. – P. 47–56.

## MELATONIN: METABOLISM AND MECHANISM OF ACTION

*I. F. Meshchysheva, V. P. Pishak, I. I. Zamorskyi*

**Abstract.** The article deals with a bibliography review and studies the results pertaining to the mechanism of synthesis, breakdown and biological action of the main hormone of the pineal gland – melatonin.

**Key words:** melatonin, synthesis, metabolism, mechanism of biological action.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 27.02.2001 року