

waj S.K. The impact of diabetes on CNS. Role of bioenergetic defects // *Mol Chem Neuropathol.* – 1998. – V.35, N1-3. – P.119-131. 23. Kihara M., Mitsui M.K., Mitsui Y. et al. Altered vasoreactivity to angiotensin II in experimental diabetic neuropathy: role of nitric oxide // *Muscle Nerve.* – 1999. – V.15, N7. – P. 920-925. 24. Klemm T., Paschke R. Possible genetic causes for late complications of diabetes mellitus // *Med Klin.* – 2000. – V.95, N1. – P. 31-39. 25. Lauria G., McArthur J.C., Hauer P.E. et al. Neuropathological alterations in diabetic truncal neuropathy: evaluation by skin biopsy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1998. – V.57, N5. – P.762-766. 26. Melton L.J., Dyck P.J. Epidemiology // *Diabetic rats* // *J Peripher Nerv Syst.* – 1999. – V.353, N1. – P.13-18. 27. Morano S., Tiberti C., Cristina G. et al. Autoimmune markers and neurological complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Hum Immunol.* – 1999. – V.48, N10. – P. 848-854. 28. Ng D.T., Lee F.K., Song Z.T. et al. Effects of sorbitol dehydrogenase deficiency on nerve conduction in experimental diabetic mice // *Diabetes.* – 1998. – V. 47, N6. – P.961-966. 29. Obrosova I.G., Fathallah L., Lang H.J. et al. Evaluation of a sorbitol dehydrogenase inhibitor on diabetic peripheral nerve metabolism: a prevention study // *Diabetologia.* – 1999. – V.42, N10. – P. 1187-1194. 30. Rabini R.A., Galassi R., Fumelli P. et al. Reduced Na⁺-K⁺-ATPase activity and plasma lysophosphatidylcholine concentrations in diabetic patients // *Diabetes.* – 1994. – N 43. – P. 915-919. 31. Raccach D., Jannot M.F., Dufayet de la Tour D. et al. Relationship between neuropathy, hypertension and red blood cell Na/K ATPase in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Metab.* – 1999. – V.25, N1. – P. 35-42. 32. Ristic H., Srinivasan S., Hall K.E. et al. Serum from diabetic BB/W rats enhances calcium currents in primary sensory neurons // *J. Neurophysiol.* – 1998. – V. 48, N3. – P.1236-1244. 33. Ritz M.F., Lechner Scott J., Scott R.J. et al. Characterisation of autoantibodies to peripheral myelin protein 22 in patients with hereditary and acquired neuropathies // *J Neuroimmunol.* – 2000. – V.104, N2. – P.155-163. 34. Russell J.W., Sullivan K.A., Windebank A.J. et al. Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes // *Neurobiol Dis.* – 1999. – V.6, N5. – P.347-363. 35. Schramm E., Wagner M., Nellessen U. et al. Ultrastructural changes of human cardiac atrial nerve endings in diabetes mellitus // *Eur J Clin Invest.* – 2000. – V.30, N4. – P. 311-316. 36. Walker D., Carrington A., Cannan S.A. et al. Structural abnormalities do not explain the early functional abnormalities in the peripheral nerves of the streptozotocin diabetic rat // *J. Anat.* – 1999. – V. 48, N4. – P.419-427. 37. Wilhamson J.R., Chang K., Frangos M. et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications // *Diabetes.* – 1993. – N 42. – P. 801-813. 38. Zochodne D.W., Cheng C. Diabetic peripheral nerves are susceptible to multifocal ischemic damage from endothelin // *Brain Res.* – 1999. – V.48, N1-2. – P.11-17.

MODERN CONCEPTIONS OF PATHOGENESIS OF DIABETIC NEUROPATHIES

N.V.Pashkovska, V.M.Pashkovskiy, I.I.Bilous

Abstract. The information pertaining the pathogenesis of the origin of complications on the part of the nervous system with diabetes mellitus has been generalized on the basis of bibliography data.

Key words: diabetes, diabetic neuropathy, pathogenesis

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.11.2000 року

УДК: 618.19-006.6-085.28:612.017.2

І.В.Тащук, Р.В.Сенютювич

МЕЛАТОНІН ТА ЗЛОЯКІСНИЙ РІСТ

Кафедра онкології, променевої діагностики, променевої терапії та радіаційної медицини (зав. – проф. Р.В. Сенютювич)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Опияд літератури щодо можливих механізмів онкостатичної дії мелатоніну на експериментальні та клінічні пухлини. Розглянуто сучасні відомості про рівень мелатоніну в організмі, залежно від характеру онкопроцесу, хроноритмів, впливу зовнішніх та внутрішніх факторів. Наведено відомості про антиоксидантну, імуностимулювальну дію мелатоніну та про його взаємодію із хіміопрепаратами і біологічно активними речовинами.

Ключові слова: мелатонін, шишкоподібне тіло, рак молочної залози, хіміотерапія, тамоксифен.

На початку 50-х років нашого століття з'являються перші публікації про позитивну дію екстрактів шишкоподібного тіла на перебіг ряду онкологічних захворювань.

Основними гормонально активними речовинами пінеальної залози є: серотонін, мелатонін (М) та ін. [2].

Шишкоподібне тіло бере участь у регуляції добових ритмів, деяких ендокринних органів [35], регулює циркадіанні ритми функції нирок і водно-сольового обміну [3].

Відмічено суттєві зміни маси шишкоподібного тіла у пацієнтів із різними формами раку. Tapp E., Blumfield M. [51] встановили, що маса шишкоподібного тіла хворих, які померли від раку у віці 45-90 років, була значно меншою, ніж у людей, які померли від інших хвороб. У шишкоподібному тілі людей, які померли від раку, виражені гістопатологічні дегенеративні зміни [26]. Остроумова М.Н. [1] виявила різке зниження продукції антигонадотропного фактору, який утворюється в шишкоподібному тілі, у хворих на рак шийки і тіла матки, молочної і передміхурової залоз.

Ефективним виявилось застосування екстрактів шишкоподібного тіла для лікування пухлин різних локалізацій. Tacobelli G., Gentilini L. [50] двадцяти хворим неоперабельним раком молочної залози (РМЗ), у яких хіміопроменеве лікування виявилось неефективним, провели трансплантацію шишкоподібного тіла під апоневроз прямого м'яза живота. Шишкоподібні тіла були взяті від телят, вік яких не перевищував 6 міс, трансплантація проводилась одразу. До 7-го дня після імплантації спостерігався масивний некроз пухлини із максимумом на 14-й день. Реакції відторгнення шишкоподібного тіла не спостерігались. Трансплантація органа призвела до пригнічення функції деяких ендокринних залоз, що мало наслідком зниження екскреції гонадотропінів, естрогенів та їх фракцій, 17-окси- і 17-кетостероїдів.

Cos S. та інші [19] вважають, що М має пряму онкостатичну дію на естрогенчутливі MCF-7 культуру РМЗ, пригнічуючи проліферацію клітин шляхом блокування дії естрадіол-стимулювального фактору росту. Molis T.M. та інші [41] довели, що це відбувається через пригнічення мелатоніном транскрипції естроген-рецепторного гену в MCF-7 клітинах РМЗ. Є думка, що пригнічення росту клітин РМЗ мелатоніном відбувається за рахунок експресії естрогенних рецепторів [42]. Також є відомості, що М та епідермальний фактор росту активують естрогенні рецептори, однак це не є результатом повної транскрипції естроген-відповідних генів, а наслідок рефрактерності естрогенних рецепторів до активації їх естрадіолом [25].

Lemus-Wilson A. та інші [29] вивчили дію М при стимуляції росту пухлин пролактином на MCF-7 та ZR75-1 клітинах РМЗ і довели, що М в концентраціях між 10(-2) М та 10(-5) М зменшував, а на фізіологічних рівнях повністю припиняв пролактинову мітогенну активність, і вважали, що онкостатичний ефект М може бути пов'язаний з антагонізмом пролактин-стимулювальної дії на ріст пухлин.

Вивчення 14 пацієнтів з метастатичними солідними раками, нечутливими до стандартної протипухлинної терапії, показало, що пінеальний гормон М посилює імунологічний ефект протипухлинних цитокінів інтерлейкіну-2 (IL-2) та фактору некрозу пухлини (TNF), [16, 31], попереджує розвиток IL-2 – індукованої тромбоцитопенії завдяки інгібуючому ефекту М на макрофагальну деструкцію тромбоцитів, з наступним підвищенням кількості тромбоцитів через посилену продукцію IL-3 як відповідь на введення IL-2 [4, 36, 47].

У роботі Lissoni P. [9], показано, що імунотерапія малими дозами IL-2 (3 MIU/day) хворих із розповсюдженим пухлинним процесом та двома нейрогормонами епіфіза (мелатоніном (40 мг/день на вечір) та 5-метокситриптофолом – який в основному продукується у світлу частину доби (1 мг/день), легко переноситься та покращує ефективність протипухлинної терапії, з результатами кращими, ніж при застосуванні IL-2 з одним М [48].

Показано зниження токсичного ефекту хіміотерапії М на кістковий мозок, без його безпосереднього втручання в протипухлинну дію хіміопрепаратів, на основі проведених досліджень на щурах, яким було трансплантовано легенеvu карциному Lewis. Цей вплив М пояснюють стимуляцією ендогенної продукції гранулоцит-макрофаг-стимулювального фактору через Т-клітини кісткового мозку [34].

Вивчаючи вплив М на проліферацію MCF-7 культури клітин РМЗ, показано, що М у концентрації (10(-9)М) інгібує тільки швидко проліферувальні MCF-7 клітини, за рахунок збільшення часу їх поділу, та майже не впливає на тривалість поділу клітин із низькою швидкістю проліферації [22]. Вивчено вплив М на синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) в MCF-7 культури клітин РМЗ та показано, що антипроліферативний ефект М на MCF-7 культури клітин РМЗ може бути пов'язаний із пригніченням синтезу ДНК [21]. Онкостатична дія М пов'язана з переводом MCF-7 клітини РМЗ в більш низький інвазивний стан, можливо через пригнічення

естроген-рецепторних механізмів та стимуляцією мелатоніном диференціації пухлинних клітин [20].

Lissoni P. та інші [40] оцінили біологічні та клінічні ефекти призначення М (по 20 мг 2 рази на день) жінкам з метастатичним РМЗ, який прогресував після призначення тамоксифену. Об'єктивна регресія пухлини визначалась у 28,5% хворих, лікування добре переносилося, токсичність тамоксифену не виявлена. Середній рівень сироваткового інсулін-подібного фактору росту-1, який прискорює ріст РМЗ, значно зменшився після терапії. Вважається, що призначення М викликає об'єктивну регресію метастатичного РМЗ у пацієток, нечутливих до тамоксифену.

Запропонована гіпотеза комбінованого використання М з прогестином, як нового орального комбінованого контрацептиву, що може запобігти розвитку РМЗ у жінок при тривалому вживанні. Вона базується на тому, що частота розвитку РМЗ знаходиться в прямій залежності від кількості овуляційних циклів протягом життя. Вважається, що мелатонін/оваріально-стероїдний контрацептив відродить загублений механізм ендогенної ановуляції, з подальшим запобіганням тривалій проліферації епітеліальних клітин молочної залози, що зменшить ризик захворіти на РМЗ [18].

Виявлено високу хімічну спорідненість зв'язувальних ділянок для 125-І-мелатоніну та Т-хелперів-типу-2 лімфоцитів у кістковому мозку. Активація цих ділянок (названих мелатоніновими рецепторами) призводить до зростання продукції інтерлейкіну-4 (IL-4), який, у свою чергу активує в кістковому мозку стромальні клітини та індукує вивільнення гемопоетичного фактору росту [33]. Таким чином, можливість відновлення гемопоєзу, пригніченого токсичним впливом препаратів протипухлинної хіміотерапії, дає можливість подальшого раціонального використання М у клініці.

Електрична енергія створює світло вночі, електричні та магнітні поля можуть змінювати функцію пінеальної залози, що веде до зниження рівня М та, можливо, підвищує ризик захворіти на РМЗ. Ця гіпотеза висунута 10 років тому, якій тепер приділяється значна увага, що експериментальні та епідеміологічні підтвердження. Вона має три аспекти: світловий ефект на М (найсильніший), вплив електро-магнітних полів на М та дія М на РМЗ [17, 49]. Показано, що магнітні поля з частотою від 50-100Hz можуть збільшувати ризик виникнення РМЗ і це здійснюється через пригнічення продукції пінеальною залозою онкостатичного гормону мелатоніну [8, 11, 13, 38, 39]. Доведено блокуючий вплив магнітних полів з частотою 60Hz на інгібуючу дію фармакологічних рівнів мелатоніну (10(-9) М) та тамоксифену (10(-7) М) на ріст MCF-7 культури клітин РМЗ [27].

Проаналізувавши випадки захворювань на РМЗ у жінок-операторів радіо- та телеграфного зв'язку в Норвегії з 1920 по 1980 роки, за стандартним коефіцієнтом випадків (СКВ) виявлено, що СКВ всіх локалізацій ракових захворювань складав 1,2, та спостерігався підвищений ризик захворіти на РМЗ, де СКВ досягнув 1,5. Вважають, що це пов'язано з пригніченням продукції епіфізом гормону мелатоніну під впливом електромагнітних полів [52].

Гіпотензія – це частий побічний ефект при біотерапії онкохворих цитокінами (IL-2 та TNF), яка переважно залежить від стимуляції утворення оксиду азоту (NO), який є найбільш ефективним вазодилататором. Доведено, що М є інгібітором активності синтезу NO в ендотеліальних клітинах судин та може бути використаний для запобігання гіпотензій, які виникають під час біотерапії цитокінами (IL-2 та TNF) [46].

Anisimov V.N., та інші [6, 7] дослідили групи щурів, які отримували по 21 мг/кг 1,2-диметилгідразину один раз на тиждень впродовж 15 тижнів з введенням та без введення М по 20 мг/кг, в нічний час протягом 6 місяців. Хоча злоякісні пухлини товстої кишки розвинулись у всіх тварин, первинно-множинний рак, у групі із введенням мелатоніну, виникав значно рідше ніж у щурів, що отримували один 1,2-диметилгідразин (6,0 та 9,9 відповідно; $p < 0,001$). Мелатонін також інгібує канцерогенез тонкої кишки. Вважають, що протипухлинний ефект М пов'язаний із антиоксидантними властивостями [10, 24, 37, 48].

Обстежено 30 пацієнтів із гліобластомою, які отримували променевою терапію (60Гр) одну та в комбінації з М (20 мг/день). Виживання протягом одного року було значно вищим у хворих, пролікованих променевою терапією та М ніж однією променевою терапією (6:14 та 1:16). Токсичність променевої терапії була меншою у пацієнтів із супутньою терапією М. Доведено, що призначення М під час променевої терапії може продовжити та покращити життя хворим на гліобластому [28]. Призначали М (20 мг/день) на фоні хіміотерапії цисплатином (20 мг/м²/день протя-

гом 3 діб) та етопозидом (100 мг/м²/день впродовж 3 діб) при персеподібно-клітинному раку легень. Виживання протягом одного року було більшим у хворих, пролікованих у комбінації з М (15:34 та 7:36). Хіміотерапія з М значно краще переносилась хворими (частота мієлодепресій, нейропатій та кахексії була значно меншою в групі з М) [5].

Доведено наявність зворотно-пропорційної залежності між розмірами пухлини та коливаннями рівня сироваткового М у первинно неоперабельних хворих на РМЗ, які виникали не завдяки змінам метаболізму М в печінці, що підтверджує виявлення подібного рівня його периферичного метаболіту 6-сульфатоксимелатоніну в сироватці крові. Механізм виявленої залежності невідомий, але показує, що РМЗ може призвести до зниження продукції пінеального мелатоніну [44].

Виявлено прискорення пухлинного росту у тварин, яких утримували в умовах постійного світла [23]. Лабораторними дослідженнями виявлено, що ріст пухлин прямо залежить від збільшення концентрації в крові арахідонової та ліноленової кислот, особливо останньої [14]. У процесі утилізації та продукції пухлиною ліноленової кислоти утворюється 13-гідроксиоктадекадієнова кислота (13-HODE). Вважають, що вона має мітогенну активність. Продукція цього метаболіту пригнічується нейрогормоном М, синтез якого регулюється світлом у всіх ссавців. Встановлено, що мінімальне освітлення кімнати в 0.2 л під час нормальної нічної фази інгібує секрецію власного М, прискорює темп росту пухлин, поглинання ліпідів та їх метаболізм [23].

Є точка зору [43], що М знижує мутагенну активність цитостатичних препаратів без впливу на їх прогіпухлинну дію. Цей висновок зроблений після дослідження щурів із підшкірно трансплантованою карциномою Ерліха, які отримували N-нітрозометилсечовину (NMU, 50 мг/кг), циклофосфамід (CP, 200 мг/кг) або 1,2-диметилгідразин (DMH, 15 мг/кг), з та без комбінації з М (5 мг/кг). Мутагенність вивчалася за тестом хромосомних аберацій (ChA) в клітинах кісткового мозку та головним тестом аномальності сперматозоїдів (SHA). Виявлено зниження мелатоніном рівня ChA (%) із 16.9±1.6 (NMU), 13.7±3.5 (CP) та 8.7±0.3 (DMH) до 4.5±0.6, 4.3±0.9 та 5.6±0.2, відповідно, (p< 0.05). Частота SHA (%) під впливом М була знижена з 18.6±0.4 (NMU), 17.7±0.4 (CP) та 10.0±0.5 (DVH) до 9.9±0.5, 6.1±0.3 та 7.5±0.2, відповідно, (p<0.05).

Blask D.E. та інші [15], використовуючи MCF-7 культуру клітин РМЗ із наявними естрогенорецепторами (ER+), показали, що 10 мкМ L-бутіонін-[S,R]-сульфоксиміну (L-BSO), як інгібітор гамма-глутамілцистеїн синтетази (лімітуючий фермент синтезу глутатіону), блокує онкостатичну дію 1 нМ мелатоніну після п'яти днів інкубації, що показує необхідність глутатіону для дії М. Такі ж результати було отримано на культурі ZR75-1 клітин. Тим самим було доведено, що глутатіон необхідний для дії М не тільки для ER+ клітин РМЗ. Додавання екзогенного глутатіону (1 мкМ) до L-BSO-пролікованим групам відновлювало чутливість до М клітин обох ліній. Подальше значення глутатіону було продемонстровано на ER- лінії клітин РМЗ HS578T, яка є нечутливою до М. Ріст цих клітин пригнічено 1 мкМ етакринової кислоти (інгібітор глутатіон S-трансферази) та 1нМ мелатоніну в сироватці крові, а цей ефект був блокований 10 мікроМ L-BSO. Також виявлено стійке зменшення внутрішньоклітинного глутатіону в MCF-7 клітинах РМЗ протягом п'яти днів інкубації. Вважається, що метаболізм глутатіону в цих клітинах відрізняється від метаболізму в нормальних клітинах.

Li JC та інші [30] довели, що хронобіологічні інверсії денно-нічного циклу призводять до зниження імунної резистентності (зменшується кількість лейкоцитів, майже в два рази зменшується відсоток лімфоцитів), знижується фагоцитоз нейтрофілів та рівень сироваткового гемолізіну. При підсадці карциноми Ерліха щурам виявлено зниження виживання, прискорення росту пухлини, пригнічення імунної системи у щурів із змішеним періодом день-ніч.

При спробі вивчити сезонний вплив на 7,12-диметилбензоантрацен (DMBA)-індукований канцерогенез у молочній залозі щурів, встановлено, що в період весни та літа пухлину індуковано в 56 та 61% випадків відповідно, восени цей показник становив тільки 34%. Можливим поясненням цього феномену може бути сезонна варіація в продукції М спіфізом, яка знаходиться під постійним впливом умов навколишнього середовища [32].

При комбінованому застосуванні М та хіміотерапії у 80 хворих на рак легень, молочної залози та шлунково-кишкового тракту [52] виявлено зниження частоти побічних ефектів хіміотерапії.

Чітка позитивна кореляція встановлена між нічною екскрецією 6-сульфаток-

симелатоніну (аМТ6s) із сечею та імуногістохімічно виявленим ядерним антигеном клітинної проліферації для різних типів пухлин [12]. Цей факт підтверджує участь пінеальної залози в канцерогенезі, а вимірювання аМТ6s може розглядатись як неінвазивний метод діагностики проліферації пухлинних клітин. Негативна кореляція знайдена між екскрецією аМТ6s з сечею та вмістом М в клітинах пухлин.

Беручи до уваги те, що М в основному секретується вночі і гальмується світлом, вважалося, що у сліпих людей захворюваність на рак менша, ніж у зрячих [54]. Що було підтверджено після аналізу випадків на злоякісні захворювання в Шведському канцерресстрі в повністю сліпих людей та з частково погіршеним зором.

Furuu Y. та інші [55] зробили спробу проведення хіміотерапії (5-фторурацидом 300мг/м²) в нічний час 13 хворим на РМЗ. Інфузія тривала постійно з 21:00 до 7:00 внутрішньовенно за допомогою інфузійного компресора. Концентрація 5-фторурациду в пухлинній тканині була в 10 разів більшою, ніж у жировій та в здорової тканині молочної залози.

Таким чином, на сьогодні доведено, що М володіє антипроліферативними, антиоксидантними та імуностимулювальними властивостями. Це пояснює його дію як "фізіологічної" протиракової речовини [45,48].

- Література.** 1. *Остроумова М.Н.* Снижение экскреции сентигонадотропного фактора у больных раком тела матки и молочной железы // *Вопр. онкол.* - 1972. - №2. - С.38-42. 2. *Хелимский А.М.* Эпифиз. - М.: Медицина, 1969. - 183с. 3. *Черновская Н.В., Пишак В.П.* Влияние мелатонина и серотонина на суточный ритм функции почек эпифиза - эктомированных крыс // В кн.: Хронобиол. и хронопатол. - М., 1981. - 247с. 4. *A biological study on the efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in the treatment of cancer-related thrombocytopenia* // *Lissoni P., Barni S., Brivio F., et al.* - *Oncology.* - 1995. Vol.52, №5. - P.360-362. 5. *A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state* // *Lissoni P., Paolorossi F., Ardizzoia A., et al.* - *J. Pineal Res.* - 1997. - Vol.23, №1. - P.15-19. 6. *Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A.* Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effect of melatonin on development of intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // *Carcinogenesis.* - 1997. - Vol.18, №8. - P.1549-1553. 7. *Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G., Maratov E.I.* Effect of melatonin on 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal tumors in rats // *Вопр. Онкол.* - 1996. - Vol.42, №4. - P.40-44. 8. *Anisimov V.N., Zhukova O.V., Ventashvili D.Sh., Bilanishvili I.G.* Effect of the light regime and electromagnetic fields on mammary carcinogenesis in female rats // *Биофизика.* - 1996. - Vol.41, №4. - P.807-814. 9. *Anticancer neuroimmunomodulation by pineal hormones other than melatonin: preliminary phase II study of the pineal indole 5-methoxytryptophol in association with low-dose IL-2 and melatonin* // *Lissoni P., Fumagalli L., Paolorossi F., et al.* - *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* - 1997. - Vol.11, №3. - P.119-122. 10. *Baldwin W.S., Barrett J.C.* Melatonin attenuates hydrogen peroxide toxicity in MCF7 cells only at pharmacological concentrations // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1998. - Vol.29, №9. - P.602-605. 11. *Baldwin W.S., Barrett J.C.* Melatonin: receptor-mediated events that may affect breast and other steroid hormone-dependent cancers // *Mol. Carcinog.* - 1998. - Vol.21, №3. - P.149-155. 12. *Bartsch C., Bartsch H., Karenovics A., Franz H.* Nocturnal urinary 6-sulphatoxymelatonin excretion is decreased in primary breast cancer patients compared to age-matched controls and shows negative correlation with tumor-size // *J. Pineal Res.* - 1997. - Vol.23, №9. - P.53-58. 13. *Baum A., Mevissen M., Kamino K., Mohr U.A.* histopathological study on alterations in DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats with 50 Hz, 100 mT magnetic field exposure // *Carcinogenesis.* - 1995. - Vol.16, №1. - P.119-125. 14. *Blask D.E., Sauer L.A., Dauchy R., Holowachuk E.W.* New actions of melatonin on tumor metabolism and growth // *Biol. Signals Recept.* - 1999. - Vol.8, №1-2. - P.49-55. 15. *Blask D.E., Wilson S.T., Zalatan F.* Physiological melatonin inhibition of human breast cancer cell growth in vitro: evidence for a glutathione-mediated pathway // *Cancer Res.* - 1997. - Vol.57, №10. - P.1909-1914. 16. *Brackowski R., Zubelewicz B., Romanowski W., Lissoni P.* Preliminary study on modulation of the biological effects of tumor necrosis factor-alpha in advanced cancer patients by the pineal hormone melatonin // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* - 1994. - Vol.8, №3. - P.77-80. 17. *Brainard G.C., Kaveri R., Kheifets L.J.* The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature // *J. Pineal Res.* - 1999. - Vol.26, №2. - P.65-100. 18. *Cohen M., Small R.A., Brzezinski A.* Hypotheses: melatonin/steroid combination contraceptives will prevent breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* - 1995. - Vol.33, №3. - P.257-264. 19. *Cos S., Blask D.E.* Melatonin modulates growth factor activity in MCF-7 human breast cancer cells // *J. Pineal Res.* 1994. - Vol.17, №1. - P.25-32. 20. *Cos S., Fernandez R., Guezmes A., Sanchez-Barcelo E.J.* Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells // *Cancer Res.* - 1998. - Vol.58, №19. - P.4383-4390. 21. *Cos S., Fernandez F., Sanchez-Barcelo E.J.* Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro // *Life Sci.* - 1996. - Vol.58, №26. - P.2447-2453. 22. *Cos S., Sanchez-Barcelo E.J.* Melatonin inhibition of MCF-7 human breast-cancer cells growth: influence of cell proliferation rate // *Cancer Lett.* - 1995. - Vol.93, №2. - P.207-212. 23. *Dauchy R.T., Sauer L.A., Blask D.E., Vaughan G.M.* Light contamination during the dark phase in "photoperiodically controlled" animal rooms: effect on tumor growth and metabolism in rats // *Lab. Anim. Sci.* - 1997. - Vol.47, №5. - P.511-518. 24. *Duell P.B., Wheaton D.L., Shultz A., Nguyen H.* Inhibition of LDL oxidation by melatonin requires suprphysiologic concentrations // *Clin. Chem.* - 1998. - Vol.44, №9. - P.1931-1936. 25. *Estrogen receptor transactivation in MCF-7 breast cancer cells by melatonin and growth factors* // *Ram P.T., Kiefer T., Silverman M., et al.* - *Mol. Cell Endocrinol.* - 1998. - Vol.141, №1-2. - P.53-64. 26. *Haidu S.I., Povro R.S., Lieberman P.H., Foote F.W.* Regeneration of the pineal gland of patients with Cancer // *Cancer.* - 1972. - Vol.29, №3. - P.706-709. 27. *Harland J.D., Liburdy R.P.* Environmental magnetic fields inhibit the antiproliferative action of tamoxifen and melatonin in a human breast cancer cell line // *Bioelectromagnetics.* - 1997. - Vol.18, №8. - P.555-562. 28. *Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone* // *Lissoni P., Meregalli S., Nosetto L., et al.* - *Oncology.* - 1996. - Vol.53, №1. - P.43-46. 29. *Lemus-Wilson A., Kelly P.A., Blask D.E.* Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture // *Br. J. Cancer.* - 1995.

- Vol.72, №6. – P.1435-1440. 30. *Li J.C., Xu F.* Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin // *Biol. Signals.* – 1997. – Vol.6, №2. – P.77-89. 31. *Lissoni P., Barni S., Tancini G., Fossati V.* Pineal-opioid system interactions in the control of immunoinflammatory responses // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol.741, №25. – P.191-196. 32. *Loscher W., Mevissen M., Haussler B.* Seasonal influence on 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced mammary carcinogenesis in Sprague-Dawley rats under controlled laboratory conditions // *Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – Vol.81, №6. – P.265-270. 33. *Maestroni G.J.* T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin // *J. Pineal Res.* – 1995. – Vol.18, №2. – P.84-89. 34. *Maestroni G.J., Covacci V., Conti A.* Hematopoietic rescue via T-cell-dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor-bearing mice // *Cancer Res.* – 1994. – Vol.54, №9. – P.2429-2432. 35. *Martini L.* Circadian rhythm and the role of the pineal gland // *Chronobiologia.* – 1974. – Vol.1, №1. – P.224-234. 36. *Melatonin* as biological response modifier in cancer patients // *Neri B., de Leonardi V., Gemelli M.T., et al.* – *Anti-cancer Res.* – 1998. – Vol.18, №2B. – P.1329-1332. 37. *Melatonin* decreases bone marrow and lymphatic toxicity of adriamycin in mice bearing TLX5 lymphoma // *Rapozzi V., Zorzet S., Comelli M., et al.* – *Life Sci.* – 1998. – Vol.63, №19. – P.1701-1713. 38. *Mevissen M., Lerchl A., Loscher W.* Study on pineal function and DMBA-induced breast cancer formation in rats during exposure to a 100-mG, 50 Hz magnetic field // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1996. – Vol.48, №2. – P.169-185. 39. *Mevissen M., Lerchl A., Szamel M., Loscher W.* Exposure of DMBA-treated female rats in a 50-Hz, 50 microTesla magnetic field: effects on mammary tumor growth, melatonin levels, and T lymphocyte activation // *Carcinogenesis.* – 1996. – Vol.17, №5. – P.903-910. 40. *Modulation* of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone // *Lissoni P., Barni S., Meregalli S., et al.* – *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol.71, №4. – P.854-856. 41. *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. 42. *Molis T.M., Spriggs L.L., Jupiter Y., Hill S.M.* Melatonin modulation of estrogen-regulated proteins, growth factors, and proto-oncogenes in human breast cancer // *J. Pineal Res.* – 1995. – Vol.18, №2. – P.93-103. 43. *Musatov S.A., Rosenfeld S.V., Togo E.F., Mikheev V.S.* The influence of melatonin on mutagenicity and antitumor action of cytostatic drugs in mice // *Vopr. Onkol.* – 1997. – Vol.43, №6. – P.623-627. 44. *Nocturnal* urinary 6-sulfatoxymelatonin and proliferating cell nuclear antigen-immunopositive tumor cells show strong positive correlations in patients with gastrointestinal and lung cancer // *Bartsch C., Kvetnoy I., Kvetnaia T., et al.* – *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol.23, №9. – P.90-96. 45. *Panzer A., Viljoen M.* The validity of melatonin as an oncostatic agent // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol.22, №4. – P.184-202. 46. *Prevention* of cytokine-induced hypotension in cancer patients by the pineal hormone melatonin // *Lissoni P., Pittalis S., Ardizzoia A., et al.* – *Support Care Cancer.* – 1996. – Vol.4, №4. – P.313-316. 47. *Prevention* of interleukin-2-induced thrombocytopenia during the immunotherapy of cancer by a concomitant administration of the pineal hormone melatonin // *Lissoni P., Rossini E., Barni S., et al.* – *Recenti Prog. Med.* – 1995. – Vol.86, №6. – P.231-233. 48. *Prospects* of the clinical utilization of melatonin // *Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M., et al.* – *Biol. Signals Recept.* – 1998. – Vol.7, №4. – P.195-219. 49. *Stevens R.G., Davis S.* The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer // *Environ. Health Perspect.* – 1996. – Vol.104, №1. – P.135-140. 50. *Tacabelli G., Gentilini L.* Surgical treatment (pineal transplantation) for disseminated breast cancer // *Proc. 18 World Cong. Int. Coll. Surg., Rome.* – 1972. – Amsterdam-New-York. – 1975. – P.758-759. 51. *Tapp E., Blumfield M.* The weight of the pineal gland in malignancy // *Brit. J. Cancer.* – 1970. – Vol.24, №1. – P.67-70. 52. *Treatment* of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin // *Lissoni P., Tancini G., Barni S., et al.* – *Support Care Cancer.* – 1997. – Vol.5, №2. – P.126-129. 53. *Tynes T., Hannevik M., Andersen A., Vistnes A.I.* Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators // *Cancer Causes Control.* – 1996. – Vol.7, №2. – P.197-204. 54. *Feychting M., Osterlund B., Ahlbom A.* Reduced cancer incidence among the blind // *Epidemiology.* – 1998. – Vol.9, №5. – P.490-494. 55. *Furuya Y., Yamamoto K., Kohno N., Yamamoto M.* Nocturnal 5-fluorouracil infusion to patients with breast cancer prior to surgery: appearance of 5-fluorouracil-induced AgNORs aggregation (FAA) // *Cancer Letters.* – 1997. – Vol.116, №1. – P.79-84.

MELATONIN AND MALIGNANT GROWTH

I.V.Tashchuk, R.V.Seniutovych

Abstract. A review material, dealing with possible mechanisms of the oncostatic influence of melatonin on experimental and clinical tumors, is adduced in the article. Up-to-date information about the level of melatonin in humans, depending on the character of tumors, chronorhythms, the influence of external and internal factors is presented in this paper. We have also presented information concerning the antioxidant, immunostimulating action of melatonin and its correlation with anticancer drugs and biologically active substances.

Key words: melatonin, epiphysis, breast cancer, chemotherapy, tamoxifen.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 6.10.2000 року