

ный у пары ГАМК-Фен. Подобная ситуация, отмеченная нами и ранее [9, 10], подтверждает предположение, что механизмы воздействия динила и свинца на метаболизм нейроактивных аминокислот в гипоталамусе различаются, а их совместное введение формирует особое состояние, которое не является простой совокупностью изменений, вызываемых каждым соединением. При этом основной вклад вносит хроническое поступление в организм крысят свинца.

Заключение

Таким образом, нами показано, что как раздельное, так и совместное хроническое поступление в организм крысят динила и свинца, вызывает выраженный дисбаланс фонда свободных аминокислот в гипоталамусе. По степени влияния на аминокислотный спектр хроническая нагрузка свинцом в дозе 5 мг/кг приводит к более существенным изменениям, нежели аналогичное по времени воздействие динила в дозе 30 мг/кг. Совместное назначение этих соединений молодым животным вызывает гораздо более существенные изменения по сравнению с их раздельным введением. Это доказывает, что поступающие из внешней среды динил и свинец могут оказывать существенный негативный вклад в формирование функциональных возможностей ЦНС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Phenyl ether vapor. In: TLVs® and other occupational exposure values — 1999. [CD-ROM]. Cincinnati OH, USA: ACGIH®, 1999.
2. Garner, W. L. Partition coefficients of biphenyl, diphenyl oxide and Dowtherm A between 1-octanol and water — another look. Midland MI, USA: Dow Chemical Company, Analytical Laboratories, 1971; unpublished report (available from the National Technical Information Service, Springfield VA, USA; order no NTIS/OTS0206456).
3. Heat Transfer Fluid (Diphenyl Oxide): Product Technical Data Manual: [Enacted by the Dow Chemical Company July y.1998]. — 1998. — P. 3–4.
4. Heat Transfer Fluid (Diphenyl Oxide): Safety Data Sheet: [Enacted by the Dow Chemical Company 26 February 2007]. — 2007. — P. 1–2.
5. Ницкий, П. А. Некоторые методологические аспекты гигиенической оценки окружающей среды / П. А. Ницкий, З. К. Султанбеков // Здравоохран. Казахстана. — 1996. — № 1.
6. Davis, J. M. Current issues in human lead exposure and regulation of lead / J. M. Davis, R. W. Elias, L. D. Grant // J. Neurotoxicol. — 1993. — Vol. 14, № 2–3. — P. 15–27.
7. Розанов, В. А. Насущные проблемы нейротоксического влияния свинца на детей (международный опыт контроля и предупреждения неблагоприятного воздействия) / В. А. Розанов // Метеорология, климатология и гидрология. — 1999. — № 37. — С. 6–14.
8. Лях, И. В. Влияние хронического и острого воздействия динилом на уровень биогенных аминов в мозге крыс / И. В. Лях // Сб. науч. ст.: в 2 ч. «Наука-2010». — 2010. — Ч. 2. — С. 17–19.
9. Лях, И. В. Влияние совместного и раздельного хронического введения свинца и динила на уровень катехоламинов в мозге крыс: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Тез. докл. конф. студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича. — 2010. — С. 264.
10. Лях, И. В. Изменение уровней индоламинов в мозге крыс при совместном и раздельном введении свинца и динила: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Тез. докл. конф. студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича. — 2010. — С. 265.
11. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Сб. тез. Респ. науч. конф. по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ-2010». — 2010. — С. 126.
12. Ашмарин, И. П. / Нейрохимия / И. П. Ашмарин, П. В. Стукалов. — М.: Изд. Института биомедицинской химии РАН, 1996. — 470 с.
13. Токсикологическая оценка хронического воздействия динила / В. М. Шейбак [и др.] // Гигиена и санитария. — 2008. — № 4. — С. 81–82.
14. White, H. L. Glutamate as a precursor of GABA in rat brain and peripheral tissues / H. L. White // Mol. Cell. Biochem. — 1981. — Vol. 25; 39. — P. 253–259.
15. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. — Минск: Наука и техника, 1995. — 280 с.

Поступила 01.09.2011

УДК 612.826.33:577.171.5

МЕЛАТОНИН: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

А. В. Наумов, Е. А. Конюх

Гродненский государственный медицинский университет

В обзоре литературы рассматривается физиологическая роль мелатонина, механизмы его синтеза и катаболизма, а также медицинские аспекты его применения на основании экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: мелатонин, синтез, катаболизм, функции.

MELATONINE: MEDICAL AND BIOLOGICAL FUNCTIONS

A. V. Naumov, E. A. Konyuh

Grodno State Medical University

The literature review gives consideration to the physiological role of melatonin, mechanisms of its synthesis and catabolism and also the medical aspects of its application on the basis of experimental and clinical research.

Key words: melatonin, synthesis, catabolism, functions.

Впервые в 1958 г. Арон Лернер из Йельского университета (США) выделил из эпифиза быка, изучил и описал структуру мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин). Эта биологически важная молекула впоследствии была найдена в сетчатке глаза, клетках костного мозга, кишечника и кожи. Вначале мелатонин (МТ) считался гормоном, участвующим в синхронизации механизмов циркадного ритма в организме. Позже было установлено, что кроме этой гормональной функции он принимает участие в регуляции сезонного и лунного циклов у животных и человека [1]. Кроме того, он является тканевым фактором и одним из самых мощных и доступных эндогенных антиоксидантов и регуляторов иммунной системы [2]. Если учесть, что МТ синтезируется также лимфоцитами, а рецепторы МТ найдены в мембранах тимоцитов, это дополнительно свидетельствует о значительном его влиянии на функцию иммунной системы. Считается, что МТ является выраженным иммуностимулятором, а сезонные изменения в иммунной системе коррелируют с уровнем синтеза и секреции МТ [3].

В организме человека МТ принимает участие в формировании многих патологических событий, включая карциногенез и старение, когда отмечается снижение его уровня [4]. Кроме старения уровень МТ в крови снижен у хронических курильщиков и у людей с повышенным индексом массы тела [5].

Уровень МТ в крови человека колеблется в течение суток: в светлое время — не превышает 10 пг/мл, в темное время его концентрация повышается, достигая максимума в 2–4 часа ночи (примерно 200 пг/мл и более) [42]. Интересно, что в грудном молоке матери уровень триптофана — предшественника МТ также имеет циркадный ритм, что задает и определяет ритм сна и бодрствования младенца. Это может служить объяснением, почему раннее отнятие новорожденных от груди матери приводит к нарушениям сна, ухудшает память и обучаемость [7].

МТ выделен из лекарственных растений, используемых китайской народной медициной, в концентрациях от 10 нг/г до 7 мкг/г (сухой массы). Анализ показал, что эти растения чаще и успешнее всего применяются при курации заболеваний, связанных с активацией перекисных процессов. В больших количествах МТ содержится в семенах горчицы (129–189 нг/г), миндаля (39 нг/г), семенах фенхеля (28 нг/г), подсолнечника (29 нг/г), плодах вишни (18 нг/г), помидорах (0,5 нг/г), корне жень-шеня (> 7000 нг/г), зверобое продырявленном (в листьях — 1750 нг/г, в цветках > 4000 нг/г), персидской ромашке (> 7000 нг/г) [8]. Также появилось сообщение, что широко используемая в китайской медицине акупунктура влияет на уровень МТ, повышая его ночную секрецию [9].

Локальная мелатонинергическая система обнаружена в коже животных и человека. МТ кожи участвует в процессах роста и пигментации волос, защищает клетки от воздействия ультрафиолета и других (экзо- и эндогенных) повреждающих факторов.

В последнее время появилось большое число работ, свидетельствующих, что значительным источником МТ являются энтерохромаффинные клетки слизистой кишечника. Причём больше всего их в двенадцатиперстной и прямой кишке. Концентрация МТ в слизистой кишечника по сравнению с кровью отличается на несколько порядков, и они не коррелируют (!) между собой. По некоторым данным, уровень МТ в кишечнике в 400 раз больше, чем в эпифизе и в 10–100 раз больше, чем в крови [10].

МТ обладает выраженными антиоксидантными свойствами и выступает поглотителем свободных радикалов. Причем активность этого природного антиоксиданта превосходит такие препараты, как витамин С и витамин Е. Показано, что побочные эффекты гипербарической оксигенации, изменения перекисных процессов при инфарктах эффективно подавляются введением МТ [11]. Есть многочисленные данные о защитном действии МТ при многих состояниях, вызванных оксидативным повреждением печени и почек [12], мозговых структур при инсультах.

МТ либо непосредственно проникает в клетки, где действует как антиоксидант, либо связывается с определенными белками, например, с кальмодулином, либо воздействует непосредственно на специфические рецепторы ядра и цитоплазматической мембраны. Рецепторы МТ, связанные с ядром, обнаружены в клетках иммунной системы — лимфоцитах и моноцитах.

Сейчас установлено три вида рецепторов мелатонина: МТ(1), МТ(2) — связаны с G-белками мембраны; МТ(3) — относятся к семейству хинон-редуктаз. У человека рецепторы МТ найдены в клетках многих органов: мозга, сетчатки глаза, сердечно-сосудистой системы, печени, желчного пузыря, кишечника, почек, иммунной системы, жировой ткани, простаты, эпителиальных клетках молочных желёз, яичников, миометрия и кожи. Интересно, что клетки трофобласта плаценты человека способны синтезировать МТ1- и МТ2-рецепторы и содержат ферменты, индуцирующие синтез МТ, причем их можно обнаружить в плаценте уже в первом триместре беременности. МТ в культуре клеток трофобласта человека высвобождает гонадотропин хориона человека (hCG), причем потенцирование выброса гормона hCG имеет место при физиологических концентрациях МТ. β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы также имеют МТ1-рецепторы. Действие МТ высвобождает инози-

тол-1,4,5-трифосфат (IP₃), ингибирует выработку цАМФ и способствует выходу инсулина.

МТ синтезируется из аминокислоты L-триптофана с помощью ферментов триптофан гидроксилазы (TPH, EC 1.14.16.4), декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC, EC 4.1.1.28), арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (серотонин N-ацетилтрансферазы) (AANAT, EC 2.3.1.37), гидроксииндол-O-метилтрансферазы (HIOMT, EC 2.1.1.4). Донором метильной группы выступает S-аденозилметионин, следовательно, функциональное состояние метильного цикла является важным фактором, влияющим на синтез МТ.

Долгое время считалось, что ключевым ферментом синтеза МТ в эпифизе является фермент AANAT. Это очень лабильный фермент, время полужизни которого составляет около 3 минут. Активность AANAT в гипофизе стимулируется в ночное время β- и α-адренорецепторами. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ активирует фермент фосфокиназу C, которая стабилизирует фермент AANAT путем специфического фосфорилирования молекулы белка. Недавно было показано, что потенцирование активности AANAT приводит к увеличению, в основном, длительности наработки МТ. Ключевую роль в амплитуде уровня синтеза МТ играет HIOMT, активность которого зависит от долговременной (сезонной) стимуляции β-адренорецепторов [13, 14]. По данным S. Steinlechner с соавт., активность HIOMT в осенний период увеличивается на ~80 % по сравнению с весной. Таким образом, AANAT участвует в кратковременных (циркадных) изменениях, тогда как активность HIOMT определяет уровень сезонных колебаний синтеза МТ. Физиологически это может быть оправдано тем, что AANAT, как и все метилтрансферазы, в большей степени зависим от факторов питания, температурная же регуляция связана с экспрессией HIOMT [13].

У человека ген HIOMT расположен в псевдоаутосомальной области X хромосомы. Его экспрессия в эпифизе достаточно высока в дневное время, но двукратно возрастает ночью. В эксперименте на культуре пинеалоцитов крысы показано, что его регуляцию осуществляет нейропептид Y (NPY), который в течение нескольких часов способен стимулировать активность HIOMT. В этом процессе принимают участие также ионы кальция и фосфокиназа C (PKC). Воздействие светом в ночное время очень быстро (~ в течение 20 минут) снижает уровень HIOMT мРНК. Регуляция активности HIOMT достаточно сложный процесс. Установлено, что в эпифизе крысы колебания изменений уровня HIOMT мРНК происходят в довольно широком диапазоне. Несколько дней содержания животных при непрерывном освещении приводит к значительному (в 2–3 раза)

подавлению активности фермента [15].

HIOMT мРНК обнаружена и в тромбоцитах человека. Возможно, эти данные служат объяснением того, что хирургическое удаление эпифиза не сказывается на уровне МТ, определяемом в слизистой кишечника, а введение триптофана при этом увеличивает концентрацию МТ в крови [16].

В качестве модулятора синтеза МТ пинеалоциты крысы используют L-глутамат (L-Glu). При связывании L-Glu с метаболитными глутаматными рецепторами класса II ингибируется NE-зависимое превращение цАМФ и как результат — снижается активность AANAT (до 70 %) и выброс МТ. Кроме того, L-Glu также ингибирует HIOMT, хотя этот процесс обратим и дозозависим: максимальное ингибирование наблюдается при концентрации глутаминовой кислоты свыше 0,4 мМ. При введении МТ пинеалоциты начинают секретировать L-Glu путем экзоцитоза, который по принципу обратной связи, ингибирует NE-зависимый синтез МТ. Этот эффект чрезвычайно важен в патогенезе заболеваний, при которых установлено повышение уровня гомоцистеина (ГЦ). Известно, что ГЦ и его производные (гомоцистеиновая кислота) являются агонистами метаболитных глутаматных рецепторов и при гипергомоцистеинемиях может происходить подавление выработки МТ. Журнал «Clinica Chimica Acta» (2011, Jul 8) анонсировал публикацию статьи Chen M. с соавторами «Detection of melatonin and homocysteine simultaneously in ulcerative colitis», в которой приведены данные о статистически достоверной обратной корреляции уровня Hcy и мелатонина в плазме крови больных язвенным колитом.

Пинеалоциты секретируют и L-аспартат (L-Asp), который также ингибирует NE-зависимую продукцию МТ и активность AANAT. Ингибирование это обратимое и дозозависимое; концентрации, требующиеся для 50 % ингибирования, составляют 150 и 175 мкМ соответственно.

МТ — липофильная молекула, она не задерживается в эпифизе и свободно выходит в спинномозговую жидкость и кровь. Время ее полужизни в кровотоке составляет около 20 минут. МТ быстро катаболизируется в печени до 6-гидрокси-мелатонина (с участием цитохрома P-450), сульфатируется в 6-сульфатоксимелатонин (6-OHMeIS) (у мышей — в 6-глюкуронилмелатонин) и экскретируется в мочу.

Кроме гидроксирования МТ существуют другие пути распада этого индоламина. Одним из них является окислительное расщепление пиррольного кольца под действием свободных радикалов с образованием N-ацетил-N-формил-5-метоксикинурамина (AFMK). Воз-

можно также образование AFMK посредством образования циклического 3-гидрокси мелатонина (c3-hMEL). AFMK является центральным метаболитом окисления МТ в различных органах, за исключением печени. В центральной нервной системе AFMK превращается в N-ацетил-5-метоксикинурамин (AMK) при участии ариламиформамидазы и гемопероксидазы. Кинураминовый путь катаболизма МТ является основным в ЦНС. AMFK обладает не только антиоксидантным, но и выраженным бактерицидным действием внутри нейтрофилов, например, по отношению к *Staphylococcus aureus*. AMK обладает способностью легко и специфически поглощать оксид азота и пероксинитрит (OONO-). Еще одним метаболитом МТ является циклический 2-гидрокси мелатонин (c2-hMEL), который деметируется в N-ацетилсеротонин, особенно при введении больших доз МТ.

Основным синхронизатором циркадного/сезонного ритма выброса МТ эпифизом у млекопитающих является nucleus suprachiasmaticus (SCN). Нейроны этого ядра в светлое время суток подавляют активность вегетативных нейронов nucleus paraventricularis (PVN) и ингибируют выработку МТ. В ночное время активируется PVN и через проекцию нервных окончаний в преганглиолярных симпатических нейронах интермедиолатеральной зоны спинного мозга активирует эпифиз. Нарушение структуры SCN приводит к развитию нарушений циркадного ритма при различных заболеваниях: сахарном диабете, гипертонии, депрессии, ревматоидном артрите и других системных заболеваниях, что дает основание изучать применение препаратов МТ в комплексной терапии заболеваний.

Основными клиническими проявлениями у женщин во время менопаузы являются нейровегетативные нарушения. Энтеральный прием МТ в течение 6 месяцев предотвращает эти проявления, восстанавливает менструальный цикл, улучшает функцию щитовидной железы, повышает уровень гонадотропина и подавляет депрессию, характерную для начального периода менопаузы [17]. Вероятно, благодаря способности к вазодилатации, МТ обладает гипотензивным эффектом, а также нормализует циркадное колебание кровяного давления у женщин при постоянном энтеральном приеме.

Известно, что этанол (даже в небольшой дозе) резко снижает фагоцитарную активность нейтрофилов, адгезию и уровень в крови нейтрофилов и лимфоцитов. МТ подавляет этот эффект этанола [18]. Кроме того, хронический прием этанола является причиной функциональных и структурных изменений нервной системы, приводящих к нарушению процессов запоминания и памяти, в частности, путем подавления уровня молекул адгезии нервных

клеток (NCAM). Совместное с этанолом введение МТ улучшает память и нормализует уровень NCAM [19].

Экзогенный МТ активирует клетки-киллеры и моноциты как в костном мозге, так и в селезенке с латентным периодом в 7–14 дней. Так как это компоненты неспецифической иммунной защиты, некоторые авторы считают, что МТ способен блокировать опухолевый рост и уничтожать зараженные вирусом клетки [20]. Однако Q. H. Yang с соавторами показал, что МТ способен восстанавливать процесс апоптоза раковых клеток молочной железы, печени и пролактин-секретирующей опухоли гипофиза [21]. Установлено, что МТ стимулирует синтез и высвобождение опиоидных пептидов и таким образом участвует в регуляции клеточного гомеостаза и гуморального иммунитета [3]. Введение МТ при вакцинации потенцирует выработку специфических антител.

Известно, что при стрессовых и значительных физических нагрузках происходит активация провоспалительных факторов (цитокинов и эйкозаноидов), растет уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), повышается уровень лимфоцитов в крови. Липополисахариды (LPS) потенцируют эти эффекты — ситуация, которая может иметь место при неадекватных, истощающих защитные силы организма физических нагрузках. При этом нарастают проявления окислительного стресса, приводящие к нарушению целостности гематокишечного барьера и выходу в кровь LPS. То, что МТ подавляет провоспалительную реакцию в ответ на физическую нагрузку [22], следует иметь в виду при подготовке спортсменов и при восстановительных мероприятиях у людей, занятых тяжелым физическим трудом.

Мелатонин благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам способен снижать уровень повреждений слизистой желудка при воздействии многих повреждающих факторов: стресса, алкоголя, желчи и нестероидных противовоспалительных препаратов. Показана его высокая эффективность при терапии язвенных колитов [10].

Ранее мы уже упоминали о влиянии ГЦ на процессы синтеза МТ. Кроме этого, при повышении уровня ГЦ была найдена активация апоптоза нейронов в гипоталамусе. Причем ГЦ активирует выработку проапоптозного белка Bax и снижает уровень антиапоптозного белка Bcl-2, а также способствует расщеплению и фрагментации ДНК и ее поли (АДФ-рибозил) полимеризации. Введение МТ при гипергомоцистеинемии нормализует эти клеточные процессы и защищает нейроны гипоталамуса от разрушения [23].

Активация макрофагов при патологических состояниях приводит к повышению про-

дукции оксида азота (NO). Этот процесс небезразличен для организма и может привести к развитию дегенеративных заболеваний. МТ подавляет эти изменения, ингибируя экспрессию индуцибельной NO-синтазы макрофагов. Так, в эксперименте провоцирование колита у крыс приводило к накоплению в слизистой толстого кишечника NO и активации перекисных процессов. Введение фармакологических доз МТ предупреждало развитие повреждений *in vivo*, а также подавляло перекисное окисление и индукцию NO в культуре клеток толстого кишечника [24].

Благодаря интенсивным исследованиям последних лет стали появляться сообщения об успешном применении МТ при бактериальном менингите в качестве защиты нейронов мозга от повреждения, для нормализации сна и общего состояния при нарушении внимания и гиперактивности, при синдроме нарушений фаз сна, при мигренях и приступах головной боли, в комплексной терапии рассеянного склероза, при синдроме хронической усталости, при ночных приступах бронхиальной астмы, при фибромиалгиях, при синдроме раздраженной толстой кишки, при респираторном ди-стресс синдроме новорожденных [24–28].

Таким образом, изучение химико-биологических свойств мелатонина дает возможность широкого применения его в медицинской практике, поскольку экспериментальные данные подтверждают его положительное влияние на течение как физиологических процессов, так и нивелирование многих патологических состояний. К сожалению, остается менее изученным применение МТ в педиатрической практике, где его используют в основном в терапии умственных нарушений, нарушений сна и эпилепсии [29].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Zimecki, M. The lunar cycle: effects on human and animal behavior and physiology / M. Zimecki // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. — 2006. — № 60. — P. 1–7.
- Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin / D. X. Tan [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2003. — Vol. 34, № 1. — P. 75–78.
- Maestroni, G. J. The immunotherapeutic potential of melatonin / G. J. Maestroni // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. — 2001. — Vol. 10, № 3. — P. 467–476.
- Melatonin cytotoxicity in human leukemia cells: relation with its pro-oxidant effect / M. Büyükcavci [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P. 73–79.
- Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels / E. S. Schemhammer [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2006. — Vol. 40, № 2. — P. 116–124.
- Lee, C. O. Complementary and alternative medicines patients are talking about: melatonin / C. O. Lee // *Clin. J. Oncol. Nurs.* — 2006. — Vol. 10, № 1. — P. 105–107.
- Effects of maternal deprivation on melatonin production and cognition in adolescent male and female rats / N. Uysal [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 555–560.
- Melatonin in Chinese medicinal herbs / G. Chen [et al.] // *Life Sci.* — 2003. — Vol. 73, № 1. — P. 19–26.
- Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report / D. W. Spence [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2004. — Vol. 16, № 1. — P. 19–28.
- Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis / C. Chojnacki [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 62, № 3. — P. 327–334.
- Short- and long-term effects of melatonin on myocardial post-ischemic recovery / A. Lochner [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2006. — Vol. 40, № 1. — P. 56–63.
- Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats / F. Oktem [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2006. — Vol. 33, № 1–2. — P. 95–101.
- Mechanisms regulating the marked seasonal variation in melatonin synthesis in the European hamster pineal gland / M. L. Garidou [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284, № 4. — P. 1043–1052.
- Ribelayga, C. HIOMT drives the photoperiodic changes in the amplitude of the melatonin peak of the Siberian hamster / C. Ribelayga, P. Pévet, V. Simonneaux // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, № 5. — P. 1339–1345.
- Photoneural regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) messenger ribonucleic acid expression: an analysis of its complex relationship with HIOMT activity / C. Ribelayga [et al.] // *Endocrinology*. — 1999. — Vol. 140, № 3. — P. 1375–1384.
- Modulation of pancreatic enzyme secretion by melatonin and its precursor, L-tryptophan. Role of CCK and afferent nerves / A. Leja-Szapak [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 55, № 2. — P. 33–46.
- Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience / G. Bellipanni [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2005. — Vol. 1057. — P. 393–402.
- Hriscu, M. L. Modulatory factors of circadian phagocytic activity / M. L. Hriscu // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2005. — № 1057. — P. 403–430.
- Baydas, G. Comparison of the impact of melatonin on chronic ethanol-induced learning and memory impairment between young and aged rats / G. Baydas, A. Yasar, M. Tuzcu // *J. Pineal. Res.* — 2005. — Vol. 39, № 4. — P. 346–352.
- Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms / V. Srinivasan [et al.] // *Integr. Cancer. Ther.* — 2008. — Vol. 7, № 3. — P. 189–203.
- Inhibitory effects of melatonin on the growth of pituitary prolactin-secreting tumor in rats / Q. H. Yang [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2006. — Vol. 40, № 3. — P. 230–235.
- Johe, P. D. The *in vivo* effect of melatonin on cellular activation processes in human blood during strenuous physical exercise / P. D. Johe, B. Østerud // *J. Pineal. Res.* — 2005. — Vol. 39, № 3. — P. 324–330.
- Melatonin prevents hyperhomocysteinemia and neural lipid peroxidation induced by methionine intake / M. Bouzouf [et al.] // *Curr. Neurovasc. Res.* — 2005. — Vol. 2, № 2. — P. 175–178.
- Change of nitric oxide in experimental colitis and its inhibition by melatonin *in vivo* and *in vitro* / Q. Mei [et al.] // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81, № 960. — P. 667–672.
- Betancourt-Fursow de Jiménez, Y.M. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disorders / Y. M. Betancourt-Fursow de Jiménez, J. C. Jiménez-León, C. S. Jiménez-Betancourt // *Rev. Neurol.* — 2006. — Vol. 42, № 2. — P. 37–51.
- Sutherland, E. R. Nocturnal asthma / E. R. Sutherland // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116, № 6. — P. 1179–1186.
- Grandgirard, D. Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis / D. Grandgirard, S. L. Leib // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2006. — Vol. 18, № 2. — P. 112–118.
- Todisco, M. Effectiveness of a treatment based on melatonin in five patients with systemic sclerosis / M. Todisco // *Am. J. Ther.* — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 84–87.
- Sánchez-Barceló, E. J. Clinical uses of melatonin in pediatrics / E. J. Sánchez-Barceló, M. D. Mediavilla, R. J. Reiter // *Int. J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 892624.

Поступила 07.10.2011