

Znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne melatoniny – obecny stan wiedzy

Clinical significance and therapeutic application of melatonin
– current state of art

ANDRZEJ LEWIŃSKI^{1,3},
MAŁGORZATA KARBOWNIK-LEWIŃSKA^{2,3}

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,
Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Streszczenie: Melatonina jest czymś więcej niż jedynie hormonem i wiele jej działań wykracza poza ramy przydane hormonom, np. udział w szeregu reakcji oksydo-redukcyjnych w charakterze potencjalnego zmiataacza wolnych rodników. W chwili obecnej istnieje kilka wskazań do stosowania terapeutycznego melatoniny u ludzi. Są to: 1) zaburzenia snu, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, 2) regulacja rytmu sen-czuwanie u osób niewidomych oraz u osób wykonujących pracę zmianową, 3) niwelowanie zaburzeń wynikających z szybkiej zmiany stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych (*jet-lag*), 4) niektóre choroby psychiczne, w szczególności depresje. Dawka stosowanej melatoniny oraz długość kuracji powinny być zawsze dobierane indywidualnie i zależeć od przyczyny jej stosowania. Przeciętne dawki stosowane w terapii wahają się od 1 do 5 mg. Występują obecnie silne tendencje, ażeby melatoninę stosować w bardzo wielu chorobach i stanach klinicznych, w których działania melatoniny naukowo do końca nie wyjaśniono. Tym niemniej, autorzy donoszą zazwyczaj o pozytywnych wynikach terapii melatoniną, opierając tłumaczenie pozytywnego działania tego leku głównie na teorii wolnorodnikowej i udziale melatoniny w reakcjach oksydo-redukcyjnych. Nie powinno się stosować melatoniny w okresie ciąży i karmienia i u zdrowych dzieci w każdym wieku z powodu niepełnych badań na temat bezpieczeństwa stosowania. W oparciu o przesłanki teoretyczne zaleca się ostrożność w stosowaniu melatoniny u osób z chorobami autoimmunologicznymi i alergicznymi.

Adres do korespondencji: Prof. Andrzej Lewiński; Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych UM; Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki; ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
e-mail: alewin@csk.umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: melatonina, receptory melatoninowe, agoniści melatoniny, wolne rodniki, proces starzenia, zaburzenia snu, *jet-lag*, choroby psychiczne, nowotwory.

Abstract: Melatonin is something more than merely a hormone and many of its actions exceed the frames, normally assigned to hormones, including, for example, involvement in numerous oxidoreductive reactions and the function of a potential scavenger of “free radicals”. At present, there are several approved indications for melatonin use in the therapy in humans: 1) sleep disorders, especially in advanced age, 2) regulation of sleep-wake circadian rhythms in the blind persons, and in case of shift-work disorders, 3) alleviation of *jet-lag*, 4) certain psychiatric diseases, in particular depressions. Dose of melatonin and duration of treatment should always be selected individually, and should depend on the cause of administration. The average therapeutic doses vary from 1 to 5 mg. There are also more and more frequent data on other therapeutic possibilities of this hormone. Strong trends are now observed toward melatonin recommendation in many diseases and clinical conditions, where, however, the mode and character of melatonin action are still far from the level of thorough understanding. Nevertheless, the authors usually report positive outcomes of melatonin administration, explaining the mechanism of observations mainly on the basis of the free-radical theory and on the participation of melatonin in oxidoreductive reactions. Melatonin should not be used by pregnant and lactating women, by healthy children of all ages, and by persons suffering from immune-system neoplasms. Melatonin should be used with caution by people with autoimmune and allergic diseases.

Key words: melatonin, melatonin receptors, melatonin agonists, free radicals, aging, sleep disorders, *jet-lag*, psychiatric diseases, neoplasms.

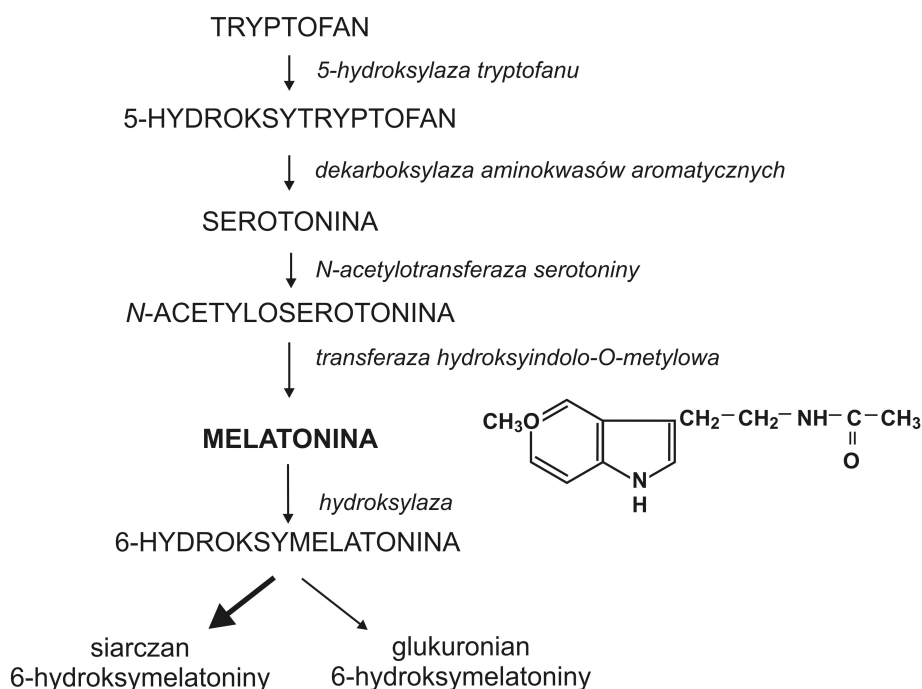
Wstęp

Hormon szyszynki – melatonina – została wykryta, a następnie scharakteryzowana chemicznie ponad pół wieku temu [1, 2]. Dwadzieścia siedem lat temu przedstawiono charakterystykę farmakologiczną receptora melatoninowego u ssaków [3], a 16 lat minęło od sklonowania pierwszego ludzkiego receptora melatoniny [4]. Zauważalny postęp w badaniach nad znaczeniem melatoniny, wyrażający się liczbą publikacji, obserwuje się z roku na rok, a decydujące

znaczenie miało zwłaszcza ostatnie ćwierćwiecze. Taki rozwój wiedzy o hormonie szyszynki należy zawdzięczać wprowadzeniu melatoniny do aptek, jako leku sprzedawanego bez recepty (OTC), co spowodowało, że melatoninę na świecie przyjmuje kilkadziesiąt milionów ludzi. Jakkolwiek wiadomo, że melatonina jest substancją o ogromnym zasięgu działania w organizmie, co jest wynikiem jej lipofilności pozwalającej na bierną dyfuzję poprzez błony komórkowe oraz przez warstwy komórek, tym niemniej nadal nie wszystkie efekty tego hormonu łatwo jest wytłumaczyć. Wynika to z faktu, że cząsteczka melatoniny jest czymś więcej niż jedynie hormonem i wiele jej działań wykracza poza ramy przydane hormonom, np. udział w szeregu reakcji oksydoredukcyjnych, w charakterze potencjalnego zmiatacza wolnych rodników.

Synteza melatoniny

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest związkiem indolowym, pochodną tryptofanu. W procesie syntezy melatoniny istotne znaczenie mają dwa enzymy – N-acetylotransferaza serotoniny (NAT) oraz hydroksoindolowa-O-metylotransferaza (HIOMT). W ciągu dnia stężenia melatoniny w surowicy są niskie (od 10 do 20 pg/mL), natomiast w ciągu nocy wyraźnie zwiększają się, z najwyższymi wartościami (od 80 do 150 pg/mL) między godziną 24⁰⁰ a 3⁰⁰. Melatonina podlega regulacji przez cykl światło-ciemność. Droga nerwowa rozpoczynająca się w siatkówce i przebiegająca przez trakt siatkówkowo-podwzgórzowy, jądro nadskrzyżowaniowe i przykomorowe podwzgórza, pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, pokrywę międzymózgowia, jądro pośrednio-boczne rdzenia kręgowego do zwoju szyjnego górnego, służy dostarczaniu informacji do szyszynki o aktualnych warunkach oświetlenia. Zwój szyjny górny jest ostatnim elementem tej drogi, bowiem jego włókna zazwojowe docierają do szyszynki [5]. Na zakończeniach nerwowych włókien zazwojowych ze zwoju szyjnego górnego uwalnia się noradrenalina, dochodzi do aktywacji układu cyklaza adenylanowa – cykliczny AMP, zwiększa się aktywność NAT serotoniny, a w następstwie wytwarzanie melatoniny (ryc. 1).



Ryc. 1. Etapy syntezy melatoniny oraz kierunki jej dalszych przemian w organizmie.

Fig. 1. Steps of melatonin synthesis and its further metabolic transformations in the body.

Receptory melatoninowe

Receptory melatoninowe zostały nazwane i sklasyfikowane na podstawie kryteriów sformułowanych przez IUPHAR (ang. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*), a dokładniej - przez działający w tej organizacji komitet do spraw nomenklatury i klasyfikacji leków (ang. *Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification*). Początkowo receptory te nazwano, uwzględniając nazwę ich endogennego liganda - melatoniny, używając skrótu pisanego „MT” – dużymi literami, a poszczególne typy receptora zostały oznaczone numerem arabskim w indeksie dolnym. Skrót MT może być

ewentualnie poprzedzony małą literą, oznaczającą gatunek zwierzęcia, u którego wykryto receptor (h – *human*, r – *rat*), a warianty wynikające z różnorakiego składowania cząsteczki oznaczano małą literą w indeksie dolnym, umieszczoną w nawiasie [6].

Pierwsze nazewnictwo receptorów melatoninowych, zaakceptowane przez komitet ds. nomenklatury receptorów melatoninowych działający w IUPHAR, zostało opublikowane w 1998 roku [7] i wyróżniało trzy rodzaje receptorów MT – MT₁, MT₂ i MT₃, choć nie było jeszcze dowodu, że pierwszy z tych receptorów występuje u ssaków. Dwa lata później obecność MT₁ u ssaków została już potwierdzona a klasyfikacja receptorów unowocześniona [8]. O ile początkowo sądzono, że receptory MT₃ są receptorami związanymi z białkami G (ang. *G protein coupled receptor*, GPCR) [8-10], o tyle później okazało się, że są w rzeczywistości związane z reduktazą chinonową (QR2) i ich obecność scharakteryzowano właśnie na tym enzymie [11], co z kolei poskutkowało usunięciem tegoż miejsca receptorowego z omawianej klasyfikacji receptorów melatoninowych. Tak więc, według współczesnej nomenklatury, melatonina wywiera działanie przez dwa swoiste receptory sprzężone z białkami G (MT₁ i MT₂). Wiedza o receptorach melatoninowych ciągle się rozwija i przynosi nowe odkrycia. Ostatnio sklonowano np. owczy receptor melatoninowy MT₂ [12]. Kryteria nomenklaturowe IUPHAR stosują się jedynie do receptorów melatoninowych u ssaków, ponieważ właśnie te receptory są najczęściej powiązane ze stosowaniem terapeutyków. Obecnie właśnie wiedza o tychże dwóch receptorach, jako potencjalnych celach oddziaływania za pomocą różnych ligandów, rozwija się bodajże najbardziej, uwzględniając leczenie bezsenności i innych okołodobowych zaburzeń snu, chorób psychicznych - zwłaszcza depresji - oraz raka.

Receptory MT₁ i MT₂ mają budowę białkową (są zbudowane z około 350 aminokwasów) i – jak już wspomniano - stanowią osobną podgrupę w nadrodzinie receptorów GPCR. Obszerny przegląd literatury dotyczącej tychże receptorów ogłoszono w bieżącym roku w czasopiśmie *Pharmacological Review*.

Obejmuje on zagadnienia z farmakologii ogólnej i klinicznej, nomenklatury i stosowanych klasyfikacji tychże receptorów [13].

Przechodząc do bardziej szczegółowej charakterystyki receptorów melatoninowych, receptor MT_1 (poprzednio zwany Mel_{1a} lub ML_{1A}) odnosi się - jak już wspomniano - do pierwszego sklonowanego receptora melatoninowego u ssaków [4]. Jest on receptorem sprzężonym z białkiem $G_{i/o}$, połączonym częściowo z białkami G wrażliwymi na toksynę krztuśca, które pośredniczą w zahamowaniu cyklicznego AMP zarówno w układach ekspresji rekombinowanej, jak i w macierzystej tkance. Badania czynnościowe, immunohistochemiczne i genetyczne (ang. *knockout*, KO) receptora MT_1 wskazują na obecność tychże receptorów w różnych tkankach, włączając w to część guzową przysadki [14] oraz jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza [15, 16].

Receptor MT_2 (poprzednio zwany Mel_{1b} lub ML_{1B}) jest drugim sklonowanym receptorem melatoninowym u ssaków [17]. Jest on receptorem sprzężonym z białkiem $G_{i/o}$, zdolnym do zahamowania cyklicznego cAMP i cGMP w układach rekombinowanych i pobudzającym aktywność fosfokinazy C (PKC) w macierzystej tkance, tj. jądrach nadskrzyżowaniowych. Farmakologiczny profil tego receptora został początkowo scharakteryzowany w siatkówce i był definiowany z użyciem wybiórczych antagonistów receptora melatoninowego MT_2 (4P-PDOT i 4P-ADOT) [18].

Agoniści receptorów melatoninowych

Obecne na rynku farmaceutycznym leki, dla których celem terapeutycznym są receptory melatoninowe, są nieselektywnymi agonistami receptorów melatoninowych MT_1/MT_2 . Znajdują one zastosowanie lecznicze w wielu stanach chorobowych, a zwłaszcza w bezsenności, dostosowywaniu rytmu dobowego do innych rytmów, depresji oraz sezonowych zaburzeniach afektywnych. Agoniści receptora melatoninowego są lekami zasadniczo pozbawionymi objawów ubocznych, tak często obserwowanych w przypadku leków nasennych (upośledzenie pamięci, zdolności uczenia się oraz funkcji motorycznych). Spośród

nieselektywnych agonistów melatoninowych należy wymienić preparat agomelatine (S 20098), będący agonistą o wysokim powinowactwie do receptorów MT_1/MT_2 , a także antagonistą receptora serotoninowego $5-HT_{2C}$ [19, 20]. Europejska Agencja Leków (EMA) zaaprobowała stosowanie preparatu agomelatine w dużych epizodach depresyjnych. Wiadomo również, że agomelatine wykazuje działanie nasenne u ludzi oraz promuje zmiany fazowe rytmu dobowego [21]. Agomelatine wydaje się mieć przewagę nad innymi obecnie stosowanymi lekami antydepresyjnymi właśnie z powodu działania nasennego [21, 22]. Wywiera również efekt przeciwłękowy [23, 24] oraz charakteryzuje się szybciej występującą efektywnością terapeutyczną, przy jednoczesnym niestwierdzeniu tak typowych objawów ubocznych dla większości leków przeciwdepresyjnych, jak dysfunkcja seksualna, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz objawy odstawienne [23, 25].

Kolejnym lekiem o właściwościach nieselektywnego agonisty receptorów MT_1/MT_2 , o wysokim powinowactwie do tych receptorów, jednakże także z niewielkim powinowactwem do innych receptorów GPCR, jest ramelteon, stosowany w leczeniu bezsenności i okołodobowych zaburzeń snu [26, 27]. Ramelteon został zatwierdzony do leczenia bezsenności przez FDA w 2005 roku, zwłaszcza bezsenności charakteryzującej się trudnościami w zaśnięciu. Jest lekiem, który jest szczególnie wskazany w terapii długoterminowej, nie zaburza ponadto pamięci, zdolności uczenia się i funkcji ruchowych [28].

Warto również wspomnieć o kolejnym preparacie – PD 6735, który nie doczekał się jeszcze innej nazwy. Jest bliskim analogiem melatoniny o budowie indolowej, z wysokim powinowactwem zarówno do MT_1 , jak i do MT_2 . Podawany przez dwa kolejne dni powodował zmniejszenie opóźnienia fazy snu, natomiast nie wpływał niekorzystnie na inne parametry snu i nie powodował zaburzeń psychomotorycznych kolejnego dnia po obudzeniu [29, 30].

Ciekawym preparatem jest również Circadin, zatwierdzony do sprzedaży w krajach europejskich, będący preparatem melatoniny o przedłużonym uwalnianiu, który naśladuje fizjologiczny profil wydzielania tego hormonu. Circadin okazał się skuteczny w polepszaniu jakości snu u osób starszych [31, 32],

także u dzieci [33], jak również polepszaniu zdolności funkcjonowania w okresie dziennym. Nie wywołuje zaburzeń pamięci oraz zakłóceń w fazie czuwania.

Na zakończenie tego podrozdziału należy stwierdzić, iż nasza obecna wiedza o mechanizmach, za pomocą których melatonina wpływa na swoje specyficzne receptory błonowe, jest z jednej strony ekscytująca, z drugiej – wysoce niepełna. Lepsze zrozumienie tych procesów może ułatwić systematyczne odkrywanie coraz to nowych czynników melatonergiczných, które znajdują zastosowanie w leczeniu nie tylko zaburzeń snu, zaburzeń okołodobowych, chorób metabolicznych i endokrynopatii, lecz także będą negatywnie wpływać na wzrost komórek nowotworowych.

Leki i substancje obniżające stężenie melatoniny

Wśród używek obniżających poziom melatoniny należy wymienić alkohol, kawę i tytoń. Podobne działanie wykazuje też wiele leków, a zwłaszcza leki blokujące receptory β -adrenergiczne (np. propranolol), benzodiazepiny (np. diazepam), niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna), leki przeciwdepresyjne (np. inhibitory monoaminooksydazy), steroidy (np. deksametazon), blokery kanału wapniowego (np. werapamil), czy leki blokujące receptory α -adrenergiczne (np. klonidyna).

Różnorodne mechanizmy działania melatoniny

Jeśli chodzi o działanie melatoniny u ssaków, podkreśla się 4 główne mechanizmy: 1) wiązanie z wewnątrzkomórkowymi białkami, np. kalmoduliną, 2) działanie antyoksydacyjne, 3) wiązanie z receptorami jądrowymi należącymi do podrodziny ROR/RZR (ang. *retinoid orphan receptors/retinoid Z receptors*) oraz 4) wiązanie z wspomnianymi receptorami melatoninowymi w błonie komórkowej [34].

Jeśli chodzi o wiązanie melatoniny z kalmoduliną, tj. białkiem wiążącym jony wapnia, proces ten zakłóca aktywację tegoż białka, która odbywa się

właśnie przez jony wapniowe i dystrybucję białka w komórce, co powoduje zaburzenia w przebiegu cyklu komórkowego. Według części autorów, na tym w istocie miałyby polegać antyproliferacyjne działanie melatoniny na komórki nowotworowe [35].

Działanie antyoksydacyjne melatoniny oraz jej zdolność do przenoszenia elektronów i unieczynniania wolnych rodników omówiono w osobnym podrozdziale obecnej pracy, w którym podano też przykłady stymulującego wpływu melatoniny na enzymy oksydacyjne.

Jeśli chodzi o receptory jądrowe, z którymi wchodzi w interakcje melatonina (ROR/RZR), są one tzw. receptorami sierocymi, czyli takimi, dla których nie udało się wykazać obecności endogennego liganda [36]. Wydaje się, że receptory te uczestniczą w regulacji procesów immunologicznych, różnicowaniu struktur mózgu oraz dojrzewaniu limfocytów T.

Ostatnio rozpatruje się rolę receptorów melatoninowych MT_1 w onkostatycznym działaniu melatoniny. Wiadomo, że melatonina wywiera hamujący wpływ na podziały komórkowe, zwłaszcza komórek nowotworowych [37], co potwierdzają liczne badania na liniach komórkowych ludzkiego raka okrężnicy [38], neuroblastoma [39], raka sutka (MCF-7) [40], ludzkich komórek czerniaka (M-6) [41] oraz komórek raka prostaty (LNCaP) [42], a także na liniach komórkowych ludzkiego raka prostaty RWPE-1 (CRL-11609) oraz 22Rv1 (CRL-2505), transformowanych przez HPV-18 (ludzkiego wirusa *papilloma*-18) [43]. Stwierdzono również, że receptor melatoninowy MT_1 wykazuje ekspresję w linii komórkowej raka *endometrium* (komórki Ishikawa) [44]. Udokumentowano interakcję między melatoniną a estrogenami w wymienionej linii komórkowej oraz, że w cytostatycznym wpływie melatoniny pośredniczą częściowo receptory MT_1 , doprowadzając do zmniejszenia ekspresji receptorów estrogenowych $ER\alpha$ [44].

Melatonina może być uważana za naturalnie występujący antyestrogen, który – podobnie jak większość stosowanych syntetycznych leków z grupy SERMs (ang. *selective estrogen receptor modulators*) - wchodzi w interakcję z estrogenami na poziomie receptora estrogenowego lub też – jak leki z grupy

SEEMs (ang. *selective estrogen enzyme modulators*) – przyczynia się do obniżenia biosyntezy estrogenów na poziomie samego guza. Obie te własności przynoszą w efekcie wybiórcze neutralizowanie wpływu estrogenów na gruczoł piersiowy, co stanowi główny cel farmakologicznej terapii przeciwnowotworowej. Obszerny przegląd tego zagadnienia znajdzie czytelnik w artykule poglądowym [45].

Melatonina jako zmiatacz wolnych rodników

W warunkach fizjologicznych, we wszystkich organizmach żywych powstają reaktywne cząsteczki określane zwykle jako wolne rodniki oraz reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) lub reaktywne formy innych pierwiastków. We wszystkich żywych strukturach utrzymywana jest równowaga pomiędzy wytwarzaniem a neutralizowaniem wolnych rodników, która jest jednym z warunków zachowania równowagi oksydo-redukcyjnej (red-ox). Jest ona utrzymywana dzięki neutralizowaniu ROS przez antyoksydacyjny system obronny. Utrzymanie równowagi między procesami prooksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi wewnątrz komórek wydaje się mieć istotne znaczenie w zapobieganiu wielu chorobom, w tym chorobom związanym z procesem starzenia. W warunkach patologicznych, tzn. w warunkach działania zewnątrzpochodnych lub endogennych czynników prooksydacyjnych, dochodzi do zwiększonego wytwarzania ROS i w następstwie, do zwiększonego uszkodzenia makrocząsteczek biologicznych, czyli do nasilenia stresu oksydacyjnego; równowaga red-ox zostaje wówczas zachwiana.

Do głównych ROS należą: anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$), nadtlenuk wodoru (H_2O_2), rodnik hydroksylowy ($\bullet OH$), tlen singletowy (1O_2) oraz anion kwasu nadtlenuazotowego ($ONOO^-$). Rodnik hydroksylowy uważany jest za najbardziej toksyczny wolny rodnik. Uszkodzenia wywołane przez $\bullet OH$ stanowią ponad 50% wszystkich uszkodzeń oksydacyjnych. Rodnik ten ma bardzo krótki okres półtrwania (około 10^{-9} s) i dlatego wykazuje efekt działania zwykle w „miejscu powstania”. Rodnik hydroksylowy nie jest metabolizowany

enzymatycznie, natomiast może być bezpośrednio neutralizowany w obecności zmiataczy wolnych rodników. Z kolei, anionorodnik ponadtlenkowy wykazuje znacznie mniejszą toksyczność; jest on redukowany enzymatycznie przez dysmutazy ponadtlenkowe (SODs), w wyniku czego powstaje H_2O_2 , który wykazuje stosunkowo małą toksyczność w warunkach fizjologicznych. Jednak ze względu na stosunkowo długi czas półtrwania (powyżej 4 s) i łatwość przechodzenia przez błony komórkowe, H_2O_2 może przenosić potencjalne uszkodzenia wywołane przez wolne rodniki na większe obszary. Z kolei H_2O_2 może być metabolizowany wewnątrz komórek przez enzymy antyoksydacyjne – katalazę (CAT) i peroksydazę glutationu (GPx). CAT powoduje przekształcenie H_2O_2 w H_2O , natomiast GPx wykorzystuje H_2O_2 jako substrat podczas przekształcania formy zredukowanej glutationu (GSH) w formę utlenioną (GSSG).

Substancje uczestniczące w antyoksydacyjnym systemie obronnym określa się jako substancje antyoksydacyjne lub zmiatacze wolnych rodników. Najbardziej znanymi antyoksydantami są witaminy: tokoferol (witamina E), kwas askorbinowy (witamina C) i β -karoten (prowitamina A), a także antyoksydant endogenny - glutation. Do mniej znanych należą: ubichinon (koenzym Q_{10}), kwas moczowy, homocysteina, tauryna, fitoestrogeny i flawonoidy. Do antyoksydacyjnego systemu obronnego należą również wspomniane wcześniej enzymy antyoksydacyjne.

Podstawową reakcją stresu oksydacyjnego jest reakcja Fentona:



W reakcji tej mogą również uczestniczyć, zamiast jonów żelazowych (Fe^{2+}), jony innych metali przejściowych, a właściwość tę wykorzystuje się w doświadczalnym indukowaniu uszkodzeń oksydacyjnych makrocząsteczek biologicznych.

W ciągu ostatnich około 20 lat zgromadzono liczne dowody, pochodzące z badań zarówno doświadczalnych jak i klinicznych, wskazujące, że melatonina jest jednym z najbardziej efektywnych zmiataczy wolnych rodników. I tak, udowodniono, że melatonina jest najskuteczniejszym zmiataczem $\bullet OH$ [46].

Wykazano, że melatonina jest kilkukrotnie skuteczniejsza w zmiataniu $\bullet\text{OH}$ niż glutation, dobrze poznany endogenne antyoksydant [47]. Ponadto, melatonina bezpośrednio neutralizuje następujące wolne rodniki i formy reaktywne: kwas podchlorawy (HOCl), $^1\text{O}_2$, ONOO^- , czy kwas nadtlenoazotawy (ONOOH) [47]. Poza tym, melatonina wykazuje efekty antyoksydacyjne pośrednio, np. poprzez pobudzanie syntezy glutationu, m.in. zwiększając aktywność peroksydazy glutationowej i reduktazy glutationowej – innej ważnej substancji antyoksydacyjnej, czy też poprzez utrzymywanie czynnościowej integralności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) i katalaza [48].

Jak dotąd, zgromadzono mnóstwo dowodów doświadczalnych potwierdzających dużą skuteczność melatoniny w zapobieganiu uszkodzeniom oksydacyjnym w organizmach żywych. Zgodnie z oczekiwaniem, melatonina okazała się być skuteczna w zapobieganiu uszkodzeniom oksydacyjnym makrocząsteczek biologicznych wywołanym przez substraty reakcji Fentona lub inne czynniki prooksydacyjne w różnych tkankach. I tak, wykazano między innymi, że melatonina zmniejsza poziom peroksydacji lipidów wyindukowanej przez H_2O_2 w homogenatach mózgu szczurzego [49]. Melatonina zapobiegła uszkodzeniom oksydacyjnym lipidów błon komórkowych i DNA wywołanym przez reakcję Fentona z zastosowaniem chromu (Cr^{3+}) w wątrobie małpy [50]. Podobnie, melatonina zapobiegła peroksydacji lipidów w homogenatach mózgu szczurzego wywołanej przez homocysteinę [51]. Zastosowanie melatoniny *in vivo* zapobiegło peroksydacji lipidów oraz zapobiegło obniżeniu aktywności enzymów antyoksydacyjnych – zmian wywołanych w wątrobie szczurzej przez proces niedotlenienie-reperfuzja [52].

W modelach doświadczalnych *in vitro* i *in vivo* wykazano, że melatonina efektywnie zapobiega uszkodzeniom oksydacyjnym makrocząsteczek biologicznych – głównie lipidów błon komórkowych (mierzonym jako peroksydacja lipidów i płynność błon komórkowych) oraz DNA – wywołanym przez potencjalne czynniki nowotworowe [53-55; patrz również praca pogładowa w obecnym numerze *Folia Medica Lodziensia* [56]].

W ostatnich latach nasz zespół przeprowadził szereg badań dotyczących procesów prooksydacyjnych w gruczole tarczowym i ochronnej roli melatoniny przed tymi procesami. Wykazaliśmy między innymi, że H_2O_2 nie jest niezbędny do wyindukowania peroksydacji lipidów w tarczycy wieprzowej w mechanizmie reakcji Fentona [57]. Może to wynikać ze względnie wysokich stężeń endogennego H_2O_2 w tarczycy – gruczole, w którym ROS odgrywają bardzo ważną rolę w procesach fizjologicznych [58]. Stwierdziliśmy również, że melatonina efektywnie zapobiega uszkodzeniom oksydacyjnym lipidów błon komórkowych w tarczycy wieprzowej wywołanym przez substraty reakcji Fentona [59]. Podobnie, stwierdziliśmy korzystny ochronny efekt melatoniny przed peroksydacją lipidów wywołaną w gruczole tarczowym zarówno *in vivo* (u szczurów), jak i *in vitro* (w homogenatach tarczycy wieprzowej) przez bromian potasowy [60].

Szczególne znaczenie mają wyniki tych badań z zastosowaniem melatoniny, jako substancji antyoksydacyjnej, które zostały przeprowadzone u ludzi. I tak, melatonina podawana doustnie istotnie obniżyła poziom peroksydacji lipidów i całkowicie zapobiegła zgonom u noworodków z posoczną [61]. W eksperymencie *in vitro*, hamowanie peroksydacji lipidów przez melatoninę okazało się skuteczniejsze niż czyniła to witamina C lub E [62]. Podobnie, melatonina podawana noworodkom z powikłaniami chirurgicznymi i niewydolnością oddechową obniżyła wartości różnych wskaźników stresu oksydacyjnego i wpłynęła korzystnie na wyniki badań laboratoryjnych i stan kliniczny pacjentów [63]. Ostatnio podsumowano wyniki badań dotyczących korzystnych antyoksydacyjnych efektów melatoniny stosowanej u noworodków w ciężkich stanach chorobowych [64]. W jeszcze bardziej obszernej pracy pogładowej, podsumowano wyniki badań z zastosowaniem melatoniny w przebiegu chorób przewlekłych, w tym chorób neurodegeneracyjnych, nowotworowych, itp. [65].

Niektóre działania melatoniny w warunkach fizjologii i patologii oraz zależność stężeń tego hormonu od wieku

Mimo wcześniejszych licznych sugestii oraz prac wskazujących na działanie melatoniny na układ rozrodczy zwierząt [66], nadal nie ma jednoznacznych dowodów na istnienie istotnego wpływu melatoniny na układ rozrodczy u ludzi. Zmian stężenia melatoniny, zachodzących w okresie dojrzewania [67] oraz w cyklu miesięczkowym [68] nie można uznać za charakterystyczne, bowiem opisano je tylko w nielicznych badaniach i to przeprowadzonych na niezbyt dużych grupach pacjentów. Z drugiej strony, wysokie stężenia nocne melatoniny zaobserwowano u kobiet z podwzgórzowym brakiem miesiączki wywołanym przez stres bądź wysiłek fizyczny [69, 70], a także w jądłowstręcie psychicznym [71]. Podwyższoną amplitudę nocnych stężeń melatoniny opisano także u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym [72] oraz w niepłodności z oligozoospermią lub azoospermią [73]. Najnowsze zagadnienia dotyczące wpływu melatoniny na zjawiska rozrodu, w tym na przebieg ciąży, omówiono w artykule poglądowym [74].

Udział melatoniny w regulacji wydzielania prolaktyny i hormonu wzrostu nie został do końca przebadany [75, 76]. W naszej klinice wykazaliśmy zwiększone stężenia melatoniny u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu [77].

Jakkolwiek znany jest pobudzający wpływ melatoniny na układ immunologiczny u zwierząt [78], podobne dane u ludzi są kontrowersyjne, choć stwierdzono podobieństwo rytmu dobowego niektórych komórek należących do układu immunologicznego (limfocytów, komórek NK) do rytmu dobowego melatoniny [5] oraz wzrost liczby komórek NK o 240% po 2 miesiącach podawania 2 mg melatoniny dziennie [79]. Wyniki te pozostają w sprzeczności – być może pozornej - z naszymi wcześniejszymi obserwacjami uzyskanymi *in vitro*, kiedy to wykazaliśmy stłumienie aktywności NK ludzkich limfocytów przez melatoninę [80].

Także nie udało się potwierdzić w eksperymentach klinicznych u ludzi danych doświadczalnych na temat wzajemnych związków szyszynki i tarczycy,

uzyskanych na zwierzętach [81]. Wprawdzie istnienie regulacji nadal nie jest wykluczone, wykazanie zjawiska tego typu jest niezwykle trudne z powodu całego mnóstwa dodatkowych czynników (np. warunki oświetlenia – rytm światło-ciemność, rytm sen-czuwanie, pora dnia, stan czynnościowy tarczycy, etc.), które mogą wchodzić w interakcję [82]. Dlatego też, obecne badania koncentrują się na wpływie melatoniny na syntezę hormonów tarczycy w mechanizmach głównie wolnorodnikowych [83].

Rytm dobowy wydzielania melatoniny pojawia się między 6 a 9 tygodniem życia i przybiera ostateczną formę około 6 miesiąca [84]. Aż do 6 roku życia istotnie wzrasta nocna szczytowa amplituda wydzielania melatoniny. Tendencja spadkowa pojawia się w wieku dojrzewania płciowego, aby następnie niezwykle powoli maleć do około 50 roku życia. Następnie, występuje wyraźny spadek wydzielania melatoniny na tyle duży, że po 65-70 roku życia zanika rytm dobowy wydzielania tego hormonu [85].

Melatonina a proces starzenia

Korzystny wpływ melatoniny na przebieg procesów przeciwdziałających starzeniu się wykazano w badaniach doświadczalnych na zwierzętach. I tak, odnotowano wyraźne wydłużenie życia myszy i szczurów, które otrzymywały melatoninę w wodzie do picia w godzinach nocnych; z kolei skrócenie długości życia zaobserwowano u zwierząt, którym usunięto szyszynkę [86, 87].

W badaniach u ludzi wykazano, że stężenie melatoniny w surowicy krwi i stan antyoksydacyjny surowicy krwi ulegają stopniowemu równoległemu obniżaniu wraz z wiekiem [88].

Z badań doświadczalnych wynika także, że melatonina może mieć korzystne działanie w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego występujących u ludzi starszych, tj. chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona, w patogenezie których istotną rolę odgrywają wolne rodniki. W chorobie Alzheimera czynnikiem prowadzącym do śmierci komórki zdaje się być β -amyloid, a w chorobie Parkinsona - autooksydacja dopaminy [89].

Ostatnio zaproponowano, że melatonina jest jednym z głównych czynników „układu obronnego” przed starzeniem, a głównym czynnikiem „pro” w zjawisku starzenia się organizmów miałyby być proces peroksydacji lipidów [90].

Uwzględniając właściwości fizjologiczne melatoniny oraz wyniki uzyskanych dotychczas badań doświadczalnych można uznać, że w procesie starzenia wykazuje ona korzystne efekty, takie jak na przykład stabilizacja rytmów biologicznych, zapobieganie nadmiernemu stresowi oksydacyjnemu czy pobudzanie układu immunologicznego, co może przyczynić się do zapobiegania chorobom związanym z wiekiem bądź ich łagodniejszego przebiegu [91].

Zaburzenia rytmów biologicznych wynikające z pracy zmianowej oraz zjawisko „jet-lag”

Badania ostatnich lat pogłębiły ogólną wiedzę o działaniu melatoniny w postępowaniu z pacjentami, u których występują zaburzenia rytmów biologicznych wynikające z pracy zmianowej oraz o działaniu melatoniny w tzw. zjawisku „jet-lag”.

Wiadomo, że melatonina podawana doustnie wykazuje zdolność poprawy jakości snu w czasie dnia, lecz krótki półokres trwania tego hormonu ogranicza jego zastosowanie jako środka nasennego, zarówno u pracowników zmianowych, jak i u osób narażonych na szybką zmianę stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych (zazwyczaj odbywanych samolotem odrzutowym - zjawisko „jet-lag”).

Szczegółowe postępowanie z pacjentami wykazującymi zaburzenia rytmów biologicznych związane z pracą zmianową zawarto w artykule autorstwa MJ Thorpy’ego [92]. Oprócz leków promujących stan czuwania (armodafinil, modafinil), terapii jasnym światłem, leków pobudzających, zastosowanie znajdują substancje promujące sen, w tym melatonina. Szczegółowe dawkowanie melatoniny w tym wskazaniu omówiono w cytowanej pracy.

Ostatnio wykazano w badaniach u zdrowych ochotników, że przezskórne podawanie melatoniny w porze dziennej może podwyższyć stężenie melatoniny w osoczu i zredukować liczbę przebudzeń poprzez promocję snu w drugiej części ośmiogodzinnego okresu snu. Przezskórne podawanie melatoniny ma zatem przewagę w zakresie podtrzymywania snu nad szybkim uwalnianiem melatoniny po podaniu doustnym, a to ze względu na profil stężenia po podaniu przezskórnym, ze stopniowym wzrostem i opóźnionym maksimum, który wydaje się dobrze dopasowany w celu przeciwdziałania tendencjom do przebudzeń podczas biologicznego dnia. Stąd, podawanie transdermalne melatoniny może być bardziej efektywnym sposobem pomocy dla pracowników zmianowych oraz osób eksponowanych na zjawisko „jet-lag”, poprzez utrzymywanie snu podczas przeciwnych faz okołodobowych cyklu sen-czuwanie [93].

Osobnego omówienia wymaga udział melatoniny w patomechanizmie, a agonistów melatonergicznych - w leczeniu chorób i zaburzeń wynikających z szybkiego przemieszczania się pacjentów przez różne strefy czasowe. I tak, badano wpływ ramelteonu na objawy bezsenności wzbudzone przez szybką podróż samolotem odrzutowym w kierunku wschodnim. Po osiągnięciu strefy czasowej wyprzedzającej o 5 godzin czas wyjściowy z powodu podróży samolotem w kierunku wschodnim, przyjmowanie ramelteonu (1 mg) przed udaniem się na spoczynek nocny – i tak przez 4 kolejne noce – zredukowało średnie opóźnienie fazy snu w stosunku do *placebo* [94, 95]. Choć melatonina przyjmowana po odbyciu lotu wywiera skuteczne działanie w przypadku lotów „przezpołudnikowych” obejmujących mniej niż 7 do 8 stref czasowych, w przypadku dłuższych dystansów - hormon ten powinien zostać podany z wyprzedzeniem 2 do 3 dni w stosunku do daty lotu.

W celu uniknięcia niepożądanych objawów ubocznych, które zwykle towarzyszą leczeniu wyprzedzającemu datę rozpoczęcia podróży (silne działanie nasenne i sedatywne w czasie, w którym nie jest ono pożądane), zaproponowano stłumienie rytmiczności okołodobowej z zastosowaniem terapii pulsami świetlnymi jasnym światłem, które pokrywałyby symetrycznie część fazowego opóźnienia i część fazowego przyspieszenia krzywej odpowiedzi na światło,

a ponadto zarekomendowano podanie melatoniny w lokalnym czasie odpowiadającym porze udania się na spoczynek nocny. W ten sposób próbowano wywołać resynchronizację okołodobową oscylatora [96].

Ramelteon i agomelatine mają dłuższy półokres trwania i większe powinowactwo do receptorów melatoninowych niż sama melatonina i w związku z tym uważa się, że można po tych lekach oczekiwać korzystnego działania w przypadku zakłócenia wielu rytmów dobowych.

U ludzi z normalną zdolnością widzenia, którzy są przyzwyczajeni do 24-godzinnej cyklu światło-ciemność, podanie melatoniny po południu i wieczorem powoduje przyspieszenie fazy rytmów okołodobowych. Przeciwnie, melatonina podana późno w nocy lub wcześnie rano powoduje opóźnienie fazy rytmów okołodobowych. Natomiast podczas większości czasu trwania fazy jasnej w dzień podanie melatoniny nie wywiera widocznego wpływu na zmiany rytmów dobowych [96-98].

Należy jeszcze raz podkreślić, że osoby, które planują podróż przez kilka stref czasowych, powinny znać strategię minimalizowania symptomów zjawiska „jet-lag” [99]. Znaczenie melatoniny dla zjawiska „jet-lag” zostało dokładnie omówione w wielu powyżej zacytowanych pracach poglądowych, natomiast sposoby leczenia zostały podsumowane w pracy przeglądowej Browna i wsp. [100]. I tak, w terapii utraty snu stosuje się leki histaminowe, benzodwiazepiny i imidazolopirydyny, natomiast w leczeniu desynchronizacji ze środowiskiem – terapię świetlną, melatoninę – według wielu szczegółowych schematów, ramelteon (preparat Rozerem®, Takeda) [101], agomelatine (preparat Valdoxan®, Servier) [102], preparat LY156735 (Eli Lilly) [103] lub tasimelteon (VEC-162) [104].

Leczenie melatoniną osób niewidomych

Jest ogólnie przyjęte, że rytmy biologiczne, także u człowieka, są generowane w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza pod wpływem zmian w zewnętrznych warunkach oświetlenia w cyklu dobowym. Brak percepcji

światła zaburza wiele rytmów dobowych, m.in. melatoniny, kortyzolu i ciepłoty ciała, a zwłaszcza faz sen-czuwanie [105]. Ponieważ niektóre spośród rytmów są tzw. rytmami swobodnymi (tzn. biegną z częstotliwością inną niż 24 godziny), mogą występować zaburzenia w prawidłowej ocenie pory dnia i nocy u osób niewidomych, zwłaszcza tych, którzy są całkowicie pozbawieni percepcji światła. U takich chorych podanie melatoniny około godziny 22⁰⁰ powoduje przywrócenie prawidłowego rytmu sen-czuwanie i w konsekwencji – poprawę jakości życia [105].

Zaburzenia snu

Rola melatoniny oraz terapii świetlnej w leczeniu okołodobowych zaburzeń rytmu snu jest obecnie przedmiotem wielu badań [106]. Wykazano m.in., że przyczyną zaburzeń snu u wielu pacjentów jest desynchronizacja rytmu okołodobowego sen-czuwanie.

Wyróżnia się następujące odmiany tych zaburzeń: zespół opóźnionej fazy snu, zespół przyspieszonej fazy snu, zaburzenie związane z rytmem sen-czuwanie o innym czasie trwania niż 24 godziny, zaburzenia snu związane z pracą zmianową oraz wspomniane wcześniej zjawisko „jet-lag”.

Melatonina odgrywa ważną rolę w synchronizacji rytmu sen-czuwanie oraz cykli odpoczynek-aktywność z cyklem światło-ciemność. Ponadto, egzogenna melatonina w połączeniu z terapią świetlną może wywierać korzystny wpływ w przywracaniu synchronizacji rytmu sen-czuwanie u chorych z okołodobowymi zaburzeniami rytmu snu [106].

Największe jednakże zastosowanie kliniczne znajduje melatonina w leczeniu klasycznych zaburzeń snu. Agoniści receptorów melatoninowych – ramelteon, tasimelteon i agomelatine – wydają się być skutecznymi lekami w terapii zaburzeń okołodobowych rytmu snu oraz niektórych typów pierwotnej bezsenności, choć w przypadku tego ostatniego zaburzenia - dowody nie są tak oczywiste [107]. Wykazano, że tricykliczny, syntetyczny analog melatoniny ramelteon, jest bezpiecznym środkiem nasennym w przewlekłej, pierwotnej

bezsenności. Liczne badania wykazały, że ramelteon redukuje opóźnienie początku snu [108] oraz wydłuża całkowity czas snu. Inni agoniści melatonergiczni, np. wspomniane preparaty agomelatine czy tasimelteon, są także obecni na rynku farmaceutycznym, choć w dalszym ciągu trwa proces zatwierdzania tego ostatniego jako leku dla leczenia bezsenności przez FDA i EMEA [107].

Należy podkreślić obiecujące doniesienia na temat zastosowania terapii świetlnej w leczeniu bezsenności u osób w wieku podeszłym. Zastosowanie terapii jasnym światłem w celu leczenia zaburzeń snu u osób starszych z demencją i depresją może zredukować niepożądane objawy w sferze poznawczej i zachowaniu [109].

Ponadto, istnieją doniesienia stwierdzające, że melatonina może okazać się skutecznym inicjatorem snu u dzieci i nastolatków z upośledzeniem umysłowym, a prawdopodobnie podobne efekty wywiera również u ludzi dorosłych [110].

Zaburzenia psychiczne i choroby neurologiczne

Innym zastosowaniem agonistów melatoninowych, a zwłaszcza Valdoxanu, zatwierdzonego przez EMEA w 2009 roku, jest leczenie dużych epizodów depresyjnych u ludzi dorosłych. Agomelatine wydaje się mieć dobry profil tolerancji, nie wywołuje objawów odstawiennych, jest relatywnie łatwa w użyciu, choć należy pamiętać o konieczności badania funkcji wątroby w czasie jej stosowania [111]. W swoim działaniu antydepresyjnym lek ten wykorzystuje mechanizm serotonergiczny i melatonergiczny, ponieważ agomelatine jako naftalenowy analog melatoniny jest nie tylko agonistą ludzkich receptorów MT_1/MT_2 , ale także antagonistą receptora serotonergicznego $5-HT_{2C}$ [112]. Warto zaznaczyć, że lek ten jest skuteczny w każdej fazie leczenia antydepresyjnego, a ponadto znosi zaburzenia snu i ma działanie przeciwłękowe, a jego szeroka skuteczność minimalizuje ryzyko objawów resztkowych [113, 114].

Kolejnym zastosowaniem melatoniny jest choroba afektywna dwubiegunowa, w przypadku której znów zastosowanie znajduje agomelatine [115, 116].

Wreszcie, ostatnio wykazano możliwość skutecznego użycia melatoniny w leczeniu schizofrenii. Jedną z przyczyn niekorzystnych objawów, jako konsekwencji schizofrenii jest nadmierne wytwarzanie i uwalnianie licznych prozapalnych mediatorów, włączając cytokiny, różne interleukiny oraz TNF α . Rozważa się potencjalny udział melatoniny jako środka terapeutycznego w OUN w stanach zapalnych tkanki nerwowej towarzyszących zaburzeniom psychicznym. Zdolność melatoniny do zmniejszania prozapalnego działania cytokin oraz redukcji uszkodzeń tkanki jest w tym wypadku bardzo istotna i być może właśnie ten mechanizm pomaga w leczeniu schizofrenii [116]. Warto również wspomnieć o hipotezie, która zakłada możliwość, iż schizofrenia jest dysfunkcją jądra nadskrzyżowaniowego [117]. W tym kontekście udział melatoniny w patogenezie schizofrenii wydaje się całkiem możliwy, pamiętając, że melatoninę można traktować jako końcowy produkt sekrecyjny, powstający jako skutek połączeń jądra nadskrzyżowaniowego z szyszynką. Zgodnie z powyższym pacjenci chorzy na schizofrenię nie posiadają charakterystycznego dobowego rytmu wydzielania melatoniny [118, 119].

Trwają również badania nad lekami, które mogą zapewnić psychofarmakologiczną neuroprotekcję w chorobach neurodegeneracyjnych. Na liście leków posiadających takie działanie znajduje się również melatonina [120]. Podsumowując udział melatoniny w patogenezie bądź zastosowanie melatoniny jako leku w chorobach psychicznych, można utworzyć odpowiednią listę chorób, na której znalazłyby się: sezonowa choroba afektywna, zaburzenia depresyjne (depresja jednobiegunowa), zaburzenia dwubiegunowe, zachowania samobójcze, bulimia, anoreksja, schizofrenia, zachowania paniczne oraz zaburzenia kompulsywno-obsesyjne [121]. Wspomniany wcześniej preparat agomelatine, będąc lekiem przeciwdepresyjnym z działaniem agonistycznym w stosunku do receptorów MT₁ i MT₂ oraz antagonistycznym w stosunku do receptora 5-HT_{2c}, okazał się mieć działanie protekcyjne wobec zachowań

seksualnych w czasie przewlekłego stresu o nasileniu umiarkowanym [122, 123].

Nie można także pominąć rzeczywistego bądź domniemanego udziału melatoniny w patogenezie wielu zaburzeń i chorób neurologicznych: migrenie, klasterowym bólu głowy, udarze niedokrwiennym, krwawieniu mózgowym, chorobie Alzheimera, parkinsonizmie, padaczce, stanach drgawkowych [124]. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że melatonina zapobiega cytotoksycznemu działaniu β -amyloidu, a więc może potencjalnie zredukować uszkodzenia komórek nerwowych występujące w chorobie Alzheimera [125]. Podobnie stwierdzono, że melatonina może uczestniczyć w redukowaniu uszkodzeń komórek nerwowych powstających w wyniku autooksydacji dopaminy, tj. zjawiska charakterystycznego dla choroby Parkinsona [126]. Wykazano również zmniejszenie ekspresji receptorów melatoninowych MT_1 i MT_2 w rejonach mózgu zajętych przez chorobę Parkinsona [127].

Jedną z nowszych hipotez dotyczących stwardnienia rozsianego jest hipoteza o modulującym wpływie światła słonecznego i witaminy D na geograficzne zróżnicowanie częstości oraz sam przebieg tej choroby. Biorąc pod uwagę, że światło słoneczne wywiera część swoich efektów za pośrednictwem melatoniny, można uznać, że ten ostatni hormon odgrywa pewną rolę w patofizjologii choroby, jak również może być potencjalnym środkiem stosowanym w leczeniu [128].

Inne zastosowania melatoniny

Próby stosowania melatoniny w chorobie nowotworowej nie dają podstaw do uznania jej za czynnik leczniczy w tej chorobie, chociaż uzyskano wyniki wskazujące na niewielką poprawę komfortu życia pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą nowotworową poddanych jedynie leczeniu paliatywnemu [129, 130]. Odnotować jednakże należy próby stosowania melatoniny razem z interleukiną 2 w guzach endokrynych o znacznym zaawansowaniu miejscowym bądź z przerzutami [131].

W ostatnim czasie wykazano, iż melatonina może być skutecznie zastosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Podawanie melatoniny spowodowało obniżenie ciśnienia tętniczego nie tylko u zwierząt doświadczalnych, lecz także u zdrowych mężczyzn i kobiet oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [132]. Jest wysoce prawdopodobne, że wykonując duże kliniczne badania z użyciem melatoniny w leczeniu nadciśnienia można będzie odpowiedzieć na wiele ważnych pytań, takich jak dawka melatoniny i sposób jej podawania, wybór pacjentów, dla których stosowanie melatoniny może okazać się największą korzyścią czy interakcja melatoniny z innymi lekami przeciw nadciśnieniu [132].

Podkreśla się również związki melatoniny z układem krążenia. Obecność naczyniowych receptorów melatnergicznych została udowodniona, funkcja tychże receptorów jest powiązana z naczynioskurczowymi i rozszerzającymi naczynia efektami melatoniny. Ponadto, wiadomo że u pacjentów z chorobą wieńcową serca występuje obniżona produkcja melatoniny, zwłaszcza u tych z wysokim ryzykiem zawału serca lub nagłej śmierci sercowej. Podobnie do innych narządów i układów, układ sercowo-naczyniowy przejawia rytmy dobowe i sezonowe. Ponadto, melatonina osłabia molekularne i komórkowe zniszczenia wynikające z niedokrwienia/reperfuzji serca; w mechanizmie tegoż zjawiska uczestniczą wolne rodniki. Należy również wspomnieć o udziale przeciwzapalnym i przeciwoksydacyjnym melatoniny w protekcji przeciw miażdżycy. Tym wszystkim zagadnieniom poświęcona jest praca pogładowa Domingez-Rodriguez i wsp. [133].

Należy również przypuszczać, że melatonina zostanie w przyszłości zastosowana w regulacji przemian metabolicznych. Epidemia chorób metabolicznych (choroby serca i naczyń krwionośnych, cukrzyca typu 2, otyłość, zespół metaboliczny, niektóre nowotwory), jest w obecnych czasach podstawowym czynnikiem pogarszającym stan zdrowia, zwłaszcza w krajach rozwijających się. Istotną konsekwencją zmiany stylu życia w krajach cywilizowanych stała się ekspozycja na światło w godzinach nocnych i następcze przerwanie rytmów okołodobowych (chronodysrupcja). Istnieje

wiele dowodów, że rytm okołodobowy melatoniny wywiera istotny wpływ na różne funkcje metaboliczne, na przykład działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, chronobiotyczne, a także na regulację epigenetyczną [134]. Tak więc, zaburzenia rytmu dobowego wydzielania melatoniny jako hormonu plejotropowego, a także chronobiotyku posiadającego nocny szczyt wydzielania, mogą spowodować szereg poważnych konsekwencji metabolicznych.

Hormon szyszynki odgrywa również pewną rolę w przebiegu chorób reumatycznych – poprzez działanie na układ immunologiczny i właściwości antyoksydacyjne. Wykryto korelacje między okołodobowym rytmem melatoniny oraz rytmicznie pojawiającymi się objawami i oznakami choroby reumatycznej u pacjentów dotkniętych tymi chorobami [135].

Melatonina wywiera działanie nasenne, przeciwbólowe i przeciwdrgawkowe - stąd wyniknęły próby zastosowania tego hormonu w anestezjologii, jako nowego środka nasennego i znieczulającego. Melatonina, przyjmowana podjęzykowo lub doustnie, może służyć do skutecznej premedykacji u dzieci i dorosłych. Premedykacja za pomocą melatoniny wywołuje sedację oraz działanie znoszące lęk, choć w odróżnieniu od standardowych leków stosowanych w premedykacji (midazolam) – efekty melatoniny nie są związane z upośledzeniem zdolności psychomotorycznych oraz jakością samopoczucia po przebudzeniu. Zastosowanie melatoniny jest również związane z tendencją w kierunku szybszego przebudzenia i mniejszej częstości pooperacyjnego pobudzenia psychicznego. Jednakże sama melatonina nie została zaaprobowana przez FDA jako lek, choć jej analogi na przykład ramelteon zostały uznane przez FDA dla leczenia bezsenności [136].

Caumo i wsp. [137] badali kliniczny wpływ melatoniny podanej w okresie przedoperacyjnym na wyniki pooperacyjne pacjentek poddanych brzusznej histerektomii. Wyniki sugerują, że przedoperacyjne podanie melatoniny powoduje znamieny klinicznie wpływ anelgetyczny i przeciwłękowy, szczególnie w pierwszych 24 godzinach po operacji. Poprawia się również szybkość powrotu rytmu okołodobowego aktywność/odpoczynek.

Istnieją również dowody na to, że zastosowanie egzogennej melatoniny w czasie zabiegów operacyjnych może ochraniać funkcje wątroby, poprzez zredukowanie oksydacyjnego stresu i ogólnej odpowiedzi zapalnej [138].

Kolejnym zastosowaniem melatoniny, może okazać się w przyszłości zastosowanie w stanach przedrzucawkowych; w tym celu próbuje się zresztą różne substancje i związki antyoksydacyjne [139].

Ciekawym i całkiem nowym zastosowaniem melatoniny jest jej terapeutyczne użycie w leczeniu malarii. Istnieją dowody na to, że synchroniczne dojrzewanie zarodźca malarii (*Plasmodium falciparum*), pasożyta, który powoduje ciężkie przypadki tej choroby u ludzi, może być związane ze zmianami okołodobowymi stężenia melatoniny. W warunkach *in vitro* melatonina pobudza wzrost i rozwój *Plasmodium falciparum* przez połączenie ze swoistymi receptorami melatoninowymi, co wywołuje aktywację fosfolipazy C i jednoczesny wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia. Szlak sygnałowy z udziałem wapnia jest istotny w stymulacji tranzycji (przejścia) pasożyta ze stadium trofozoitu do stadium schizonta, co stanowi ostatni etap cyklu rozwojowego zarodźca wewnątrz krwinki czerwonej i co ostatecznie promuje wzrost parazytemii. Zarówno pinealektomia jak i podawanie luzindolu – blokera receptora melatoninowego desynchronizuje cykl rozwojowy komórek pasożyta. Przeto, zastosowanie antagonistów melatonergicznycy mogłoby się stać nowym podejściem do kontroli przebiegu choroby. Rozważa się możliwość jednoczesnego podawania antagonistów melatonergicznycy wraz z melatoniną w dawkach wysokich na tyle, ażeby obniżyć uszkodzenia oksydacyjne powodowane przez chorobę [140].

Kolejne możliwe zastosowanie melatoniny to protekcja tkanek jamy ustnej przed zniszczeniami powodowanymi przez różne reakcje wywołane stresem oksydacyjnym. Istnieją dowody doświadczalne sugerujące, że melatonina może znaleźć zastosowanie w leczeniu wielu powszechnie występujących chorób jamy ustnej (próchnica, paradontoza, infekcje wirusem Herpes, kandydioza, zapalenia jamy ustnej, kserostomia (suchość w jamie ustnej), owrzodzenia jamy ustnej oraz nowotwory) [141].

Odnosić należy próby zastosowania melatoniny jako nowego leku w leczeniu sarkoidozy skórnej. Melatonina w dawce 20 mg dziennie podawana była przez okres 8 miesięcy do ponad 1 roku, a poprawę zanotowano po 5 miesiącach terapii [142].

Rozważa się również korzyści z zastosowania melatoniny jako leku po różnych transplantacjach narządowych, choć nie wiadomo czy immunoregulacyjny potencjał melatoniny będzie zawsze oddziaływał leczniczo, a nie szkodliwie [143].

Warto również przypomnieć, że melatonina została wykryta w wielu gatunkach roślin oraz udowodniono, że ta substancja indolowa jest w rzeczywistości zarówno syntetyzowana, jak i pobierana przez rośliny. W szczególności, melatonina została znaleziona w roślinach należących do klasy jednoliściennych *Liliopsida* (cebula, czosnek, szparagi, ananas, banany, pszenica, owies, jęczmień, zioła chińskie, ryż, kukurydza, kardamon, imbir, kostrzewa trzciniowa, kolokazja jadalna) [144].

Dawkowanie

Niemal we wszystkich przypadkach melatonina winna być przyjmowana w godzinach wieczornych, zwykle na godzinę przed snem (jedyne wyjątkiem to stosowanie w przypadku pracy zmianowej - po nocnej zmianie, 2-3 godziny przed udaniem się na spoczynek).

W zaburzeniach snu zaleca się stosowanie melatoniny w dawce od 1 do 5 mg (przeciętnie 2-3 mg) na godzinę przed snem. Celowe jest rozpoczynanie od dawki 2-3 mg i ewentualne jej zmniejszenie do 1 mg w przypadku bardzo korzystnego efektu lub zwiększenie do 5 mg, gdy efekt jest niezadowolający.

U osób niewidomych zaleca się stosowanie melatoniny w dawce 3-5 mg około godziny 22 (lub na godzinę przed snem).

Stosowanie melatoniny przy podróżach międzykontynentalnych (*jet-lag*) zależy od kierunku przemieszczania się. Uproszczony schemat dawkowania jest następujący: 1) przy lotach ze wschodu na zachód wystarczy przyjmować

melatoninę w dawce 5 mg około godzinę przed planowanym udaniem się na spoczynek przez 4 dni po przylocie; 2) natomiast przy lotach z zachodu na wschód zaleca się przyjmowanie melatoniny 2 dni przed planowanym lotem, tyle godzin wcześniej ile mijamy stref czasowych (np. przy zmianie 6 stref czasowych i przy planowanym udaniu się na spoczynek po przylocie o godzinie 23 czasu miejscowego należy przyjąć melatoninę między 16 a 17); 3) jeśli pobyt trwa krócej niż 4 dni, zaleca się przyjęcie melatoniny w dniu poprzedzającym ponowny lot, ale nie przed snem, tylko około godziny 18-19 czasu lokalnego; 4) zarówno przed podróżą, jak i po podróży przyjmuje się tę samą dawkę – 5 mg; 5) ostatnio, aby ułatwić stosowanie melatoniny w *jet-lag* przyjęto, że przy lotach z zachodu na wschód można po raz pierwszy przyjąć melatoninę tuż przed podróżą, a po przylocie kontynuować przyjmowanie przez 4 dni na godzinę przed snem. Obszerne prace poglądowe na powyższy temat są cytowane w obecnym opracowaniu i przynoszą szereg modyfikacji tego dawkowania, jak również zastosowanie terapii pulsami światła oraz rekomendacje użycia jeszcze innych leków.

Jako suplementację niedoboru melatoniny w wieku podeszłym w celu poprawienia jakości życia można stosować 2-3 mg melatoniny na godzinę przed snem.

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Nie wykazano dotychczas wyraźnych niepożądanych działań melatoniny. Warto także wspomnieć, że nie udało się uzyskać DL50 dla melatoniny, ponieważ najwyższa z możliwych technicznie do podania dawek (800 mg/kg m.c.) nie spowodowała śmierci zwierząt [145].

Uważa się jednak, że ze względu na brak wiarygodnych badań, nie powinno się stosować melatoniny w okresie ciąży i karmienia, a także unikać podawania u zdrowych dzieci w każdym wieku. Zaleca się ostrożność w stosowaniu melatoniny u chorych na choroby autoimmunologiczne i alergiczne oraz u osób z poważnymi chorobami psychicznymi (może wystąpić

zaostrenie objawów), jak również u chorych z dużym uszkodzeniem wątroby (ze względu na zmniejszenie klirensu melatoniny). Nie są to jednak przeciwwskazania bezwzględne.

Podsumowanie

Znaczenie szyszynki w klinice człowieka jest – z całą pewnością – nadal niedoceniane. Liczni autorzy z kilku łódzkich ośrodków opublikowali kilkadziesiąt prac oryginalnych i poglądowych na temat wielu interesujących aspektów klinicznych działania melatoniny, nie licząc już kilkuset prac wykonanych na zwierzętach doświadczalnych. Nie sposób wymienić wszystkich ciekawych badań oraz opracowań, stąd odsyłam czytelnika do trzech wybranych, w moim przekonaniu reprezentatywnych prac przeglądowych [146-148].

Piśmiennictwo :

1. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958; 80:2587.
2. Lerner AB, Case JD, Heinzelman RU. Structure of melatonin. *J Am Chem Soc.* 1959; 81:6084-6085.
3. Dubocovich ML. Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature.* 1983; 306:782-784.
4. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron.* 1994; 13:1177-1185.
5. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. Chapman and Hall, London, 1995.
6. Vanhoutte PM, Humphrey PP, Spedding M. X. International Union of Pharmacology recommendations for nomenclature of new receptor subtypes. *Pharmacol Rev.* 1996; 48:1-2.
7. Dubocovich ML, Cardinali DP, Guardiola-Lemaitre B, Hagan RM, Krause DN, Sugden D i wsp. Melatonin receptors. W: *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification.* IUPHAR Media, London, 1998: 187-193.

8. Dubocovich ML, Cardinali DP, Delagrange P, Krause DN, Strosberg AD, Sugden D i wsp. Melatonin receptors. W: *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. Girdlestone D. (red.), wyd. 2, IUPHAR Media, London, 2000: 270-277.
9. Dubocovich ML. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci*. 1995; 16:50-56.
10. Molinari EJ, North PC, Dubocovich ML. 2-[125I]iodo-5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine: a selective radioligand for the characterization of melatonin ML2 binding sites. *Eur J Pharmacol*. 1996; 301:159-168.
11. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F i wsp. Identification of the melatonin binding site MT3 as quinine reductase 2. *J Biol Chem*. 2000; 275:31311-31317.
12. Cogé F, Guenin SP, Fery I, Migaud M, Devavry S, Slugocki C i wsp. The end of a myth: cloning and characterization of the ovine melatonin MT2 receptor. *Br J Pharmacol*. 2009; 158:1248-1262.
13. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev*. 2010; 62:343-380.
14. von Gall C, Garabette ML, Kell CA, Frenzel S, Dehghani F, Schumm-Draeger PM i wsp. Rhythmic gene expression in pituitary depends on heterologous sensitization by the neurohormone melatonin. *Nat Neurosci*. 2002; 5:234-238.
15. Dubocovich ML, Hudson RL, Sumaya IC, Masana MI, Manna E. Effect of MT1 melatonin receptor deletion on melatonin-mediated phase shift of circadian rhythms in the C57BL/6 mouse. *J Pineal Res*. 2005; 39:113-120.
16. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007; 8: 34-42.
17. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92:8734-8738.
18. Dubocovich ML, Masana MI, Iacob S, Sauri DM. Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel1a and Mel1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1997; 355:365-375.

19. Conway S, Drew JE, Mowat ES, Barrett P, Delagrangé P, Morgan PJ. Chimeric melatonin MT1 and melatonin-related receptors. Identification of domains and residues participating in ligand binding and receptor activation of the melatonin MT1 receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275:20602–20609.
20. Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, Bonnaud A, Le Gall A, Amossé C i wsp. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003; 367:553–561.
21. Cajochen C, Kräuchi K, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis. *Am J Physiol.* 1997; 272:R1189–R1196.
22. Guilleminault C. P. 2.064 Efficacy of agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depressive disorder. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2005; 15:S419–S420.
23. Lõo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17:239–247.
24. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19:271–280.
25. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pateau V i wsp. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306:954–964.
26. Cajochen C. TAK-375 Takeda. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6:114–121.
27. Miyamoto M. Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: a novel therapeutic drug for sleep disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15:32–51.
28. Meier PJ, Ziegler WH, Neftel K. [Benzodiazepine–practice and problems of its use.] *Schweizerische medizinische Wochenschrift.* 1988; 118:381–392.
29. Mulchahey JJ, Goldwater DR, Zemlan FP. A single blind, placebo controlled, across groups dose escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the melatonin analog beta-methyl-6-chloromelatonin. *Life Sci.* 2004; 75:1843–1856

30. Zelman FP, Mulchahey JJ, Scharf MB, Mayleben DW, Rosenberg R, Lankford A. The efficacy and safety of the melatonin agonist beta-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. *J Clin Psych*. 2005; 66:384–390.
31. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med*. 2004; 116:91–95.
32. Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs. *Arch Gerontol Geriatr*. 1997; 24:223–231.
33. De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois MC, Souberbielle JC, Mogenet A, Delhotal-Landes B i wsp. Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet*. 2003; 40:74–78.
34. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004; 25: 177-195.
35. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem*. 2002; 2:113-132.
36. Smirnov AN. Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry* 2001; 66:19-26.
37. Jung B, Ahmad N. melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res*. 2006; 66:9789-9793.
38. García-Navarro A, González-Puga C, Escames G, López LC, López A, López-Cantarero M i wsp. Cellular mechanisms involved in the melatonin inhibition of HT-29 human colon cancer cell proliferation in culture. *J Pineal Res*. 2007; 43:195-205.
39. García-Santos G, Antolín I, Herrera F, Martín V, Rodríguez-Blanco J, del Pilar Carrera M i wsp. Melatonin induces apoptosis in human neuroblastoma cancer cells. *J Pineal Res*. 2006; 41:130-135.
40. Jawed S, Kim B, Ottenhof T, Brown G.M, Werstiuk ES, Niles LP. Human melatonin MT1 receptor induction by valproic acid and its effects in combination with melatonin on MCF-7 breast cancer cell proliferation. *Eur J Pharmacol*. 2007; 560:17-22.

41. Ying SW, Niles LP, Crocker C. Human malignant melanoma cells express high affinity receptors for melatonin: antiproliferative effects of melatonin and 6-chloromelatonin. *Eur J Pharmacol.* 1993; 246:89-96.
42. Xi SC, Tam PC, Brown GM, Pang SF, Shiu SY. Potential involvement of mt1 receptor and attenuated sex steroid-induced calcium influx in the direct antiproliferative action of melatonin on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cells. *J Pineal Res.* 2000; 29:172-183.
43. Tam CW, Chan KW, Liu VW, Pang B. Melatonin as a negative mitogenic hormonal regulator of human prostate epithelial cell growth: potential mechanisms and clinical significance. *J Pineal Res.* 2008; 45:403-412.
44. Watanabe M, Kobayashi Y, Takahashi N, Kiguchi K, Ishizuka B. Expression of melatonin receptor (MT1) and interaction between melatonin and estrogen in endometrial cancer cell line. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 34:567-573.
45. Cos S, Gonzalez A, Martinez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. *Curr Cancer Targets.* 2008; 8:691-702.
46. Tan D-X, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.* 1993; 1:57-60.
47. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Progr Neurobiol.* 1998; 56:359-384.
48. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V i wsp. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004; 36:1-9.
49. Sewerynek E, Poeggeler B, Melchiorri D, Reiter RJ. H₂O₂-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates is greatly reduced by melatonin. *Neurosci Lett.* 1995; 195:203-205.
50. Cabrera J, Burkhardt S, Tan DX, Manchester LC, Karbownik M, Reiter RJ. Autoxidation and toxicant-induced oxidation of lipid and DNA in monkey liver: reduction of molecular damage by melatonin. *Pharmacol Toxicol.* 2001; 89:225-230.
51. Osuna C, Reiter RJ, García JJ, Karbownik M, Tan DX, Calvo JR i wsp. Inhibitory effect of melatonin on homocysteine-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates. *Pharmacol Toxicol.* 2002; 90:32-37.

52. Sewerynek E, Reiter RJ, Melchiorri D, Ortiz GG, Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatology*. 1996; 43:898-905.
53. Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 225:9-22.
54. Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001; 33:735-753.
55. Karbownik M, Reiter RJ. Melatonin protects against oxidative stress caused by delta-aminolevulinic acid: implications for cancer reduction. *Cancer Invest*. 2002; 20:276-286.
56. Karbownik-Lewińska M, Lewiński A. Protective effects of melatonin against oxidative damage to macromolecules caused by selected potential carcinogens. *Folia Med Lodz*. 2010; 37:57-67.
57. Karbownik-Lewińska M, Stępnik J, Krawczyk J, Zasada K, Szosland J, Gesing A i wsp. External hydrogen peroxide is not indispensable for experimental induction of lipid peroxidation via Fenton reaction in porcine ovary homogenates. *Neuroendocrinol Lett*. 2010; 31:343-347.
58. Karbownik M, Lewiński A. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuroendocrinol Lett*. 2003; 24:293-303.
59. Karbownik M, Lewiński A. Melatonin reduces Fenton reaction-induced lipid peroxidation in porcine thyroid tissue. *J Cell Biochem*. 2003; 90:806-811.
60. Karbownik M, Stasiak M, Zasada K, Zygmunt A, Lewiński A. Comparison of potential protective effects of melatonin, indole-3-propionic acid, and propylthiouracil against lipid peroxidation caused by potassium bromate in the thyroid gland. *J Cell Biochem*. 2005; 95:131-138.
61. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P i wsp. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*. 2001; 50:756-760.
62. Gitto E, Tan DX, Reiter RJ, Karbownik M, Manchester LC, Cuzzocrea S i wsp. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates. *J Pharm Pharmacol*. 2001; 53: 1393-1401.

63. Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M i wsp. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *Pediatr Surg.* 2004; 39:184-189.
64. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.* 2009; 46:128-139.
65. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology.* 2010, w druku.
66. Reiter RJ. The pineal gland and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev.* 1980; 1:109-131.
67. Attanasio A, Ranke MB, Gupta D. Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61:388-390.
68. Arendt J. Melatonin assay in body fluids. *J Neural Transm.* 1978; 13 (Suppl.):265-278.
69. Berge SL, Motola JF, Yen SCC. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66:242-244.
70. Laughlin GA, Louchs AB, Yen SCC. Marked augmentation of nocturnal melatonin secretion in amenorrheic athletes, but not in cyclic athletes: unaltered by opiodergic or dopaminergic blockade. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:1321-1326.
71. Arendt J, Bhanji S, Franey C, Mattingly D. Plasma melatonin levels in anorexia. *Br J Psychiatry.* 1992; 161:361-364.
72. Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano J, Peinado MA, Corcoy J, Ruscalleda J i wsp. Melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism. *New Engl J Med.* 1992; 327:1356-1359.
73. Karasek M, Pawlikowski M, Nowakowska-Jankiewicz B, Kołodziej-Maciejewska H, Zieleniewski J, Cieślak D i wsp. Circadian variations in plasma melatonin, FSH, LH, prolactin, and testosterone levels in infertile men. *J Pineal Res.* 1990; 9:149-157.
74. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod.* 2009; 81:445-456.
75. Karasek M, Reiter RJ. The pineal gland and prolactin. *Adv Pineal Res.* 1990; 4:17-26.
76. Attanasio A, Bombelli M, Kuzmanovic D, Gupta D. The pineal influence on growth hormone secretion. *Neuroendocrinol Lett.* 1986; 8:275-282.

77. Karasek M, Stawerska R, Smyczyńska J, Lewiński A. Increased melatonin concentrations in children with growth hormone deficiency. *J Pineal Res.* 2007; 42:119-124.
78. Maestroni GJM. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res.* 1993; 14:1-10.
79. Reiter RJ, Robinson J. Melatonin. Bantam Books, New York, 1995.
80. Lewiński A, Żelazowski P, Sewerynek E, Żerek-Mełeń G, Szkudliński M, Żelazowska E. Melatonin-induced suppression of human lymphocyte natural killer activity in vitro. *J Pineal Res.* 1989; 7:153-164.
81. Lewiński A, Sewerynek E. Melatonin inhibits the basal and TSH-stimulated mitotic activity of thyroid follicular cells in vivo and in organ culture. *J Pineal Res.* 1986; 3:291-299.
82. Lewiński A, Wajs E, Klencki M, Karbownik M, Gesing A, Sewerynek E i wsp. Pineal-thyroid interrelationships update: 1996. W: Pineal update from molecular mechanisms to clinical implications. Webb SM, Puig-Domingo M, Moller M, Pévet P. (red.), PJD Publ. Ltd., Westbury, New York, 1997: 173-181.
83. Lewiński A, Karbownik M. Involvement of free radicals and reactive oxygen species in physiological and pathological processes in the thyroid gland; a potential role of melatonin. W: Melatonin: from molecules to therapy. Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. (red.), Nova Science Publishers Inc., New York, 2007: 699-716.
84. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:367-369.
85. Waldhauser F, Kovacs J, Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol.* 1998; 33:759-772.
86. Pierpaoli W, Lesnikov V. Theoretical consideration on the nature of the pineal "ageing clock". *Gerontology.* 1997; 43:20-25.
87. Karasek M, Reiter RJ. Czy szyszynka odgrywa rolę w procesie starzenia? *Endokrynol Pol - Pol J Endocrinol.* 1997; 48:277-284.
88. Benot S, Goberna R, Reiter RJ, Garcia Maurino E, Osuna C, Guerrero JM. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res.* 1999; 27:59-64.
89. Reiter RJ. Aging and oxygen toxicity: relation to changes in melatonin. *Age.* 1997; 20:201-213.

90. Dmitriev LF, Titov VN. Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2010; 9:200-210.
91. Reiter RJ, Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX. Melatonin in relation to the "strong" and "weak" versions of the free radical theory of aging. *Adv Med Sci.* 2008; 53:119-129.
92. Thorpy MJ. Managing the patient with shift-work disorder. *J Fam Pract.* 2010; 59 (Suppl.):S24-31.
93. Aeschbach D, Lockyer BJ, Dijk DJ, Lockley SW, Nuwayser ES, Nichols LD i wsp. Use of transdermal melatonin delivery to improve sleep maintenance during daytime. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86:378-382.
94. Zee PC, Wang-Weigand S, Wright KP Jr, Peng X, Roth T. Effects of ramelteon on insomnia symptoms induced by rapid, eastward travel. *Sleep Med.* 2010; 11:525-533.
95. Zee PC, Goldstein CA. Treatment of shift work disorder and jet lag. *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12:396-411.
96. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis.* 2008; 6:17-28.
97. Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Spence DW, Cardinali DP. Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs. *Adv Ther* 2010; DOI 10.1007/s12325-010-0065-y.
98. Sack RL. Jet lag. *New Eng J Med.* 2010; 362:440-447.
99. Sack RL. The pathophysiology of jet lag. *Travel Med Infect Dis.* 2009; 7:102-110.
100. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Med Infect Dis.* 2009; 7:69-81.
101. Hirai K, Kita M, Ohta H, Nishikawa H, Fujiwara Y, Ohkawa S i wsp. Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats. *J Biol Rhythms.* 2005; 20:27-37.
102. Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63:298-304.

103. Nickelsen T, Samel A, Vejvoda M, Wenzel J, Smith B, Gerzer R. Chronobiotic effects of the melatonin agonist LY 156735 following a simulated 9h time shift: results of a placebo-controlled trial. *Chronobiol Int.* 2002; 19:915-936.
104. Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, Roth T, Scott C, Birznieks G i wsp. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet.* 2009; 373:482-491.
105. Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biol Signals Recept.* 1999; 8:90-95.
106. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Srinivasan V, Dagan Y, Cardinali DP. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nature Clin Pract Neurol.* 2008; 4:436-447.
107. Ferguson SA, Rajaratnam SM, Dawson D. Melatonin agonist and insomnia. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10:305-318.
108. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Brown GM i wsp. Ramelteon: a review of the therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther.* 2009; 26:613-626.
109. Gammack JK. Light therapy for insomnia in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2008; 24:139-149.
110. Sajith SG, Clarke D. Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: a clinical review. *J Intellect Dis Res.* 2007; 51:2-13.
111. McAlister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2010; 25:95-102.
112. San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatr.* 2008; 23:396-402.
113. Popoli M. Agomelatine. Innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs* 2009; 23 (Suppl. 2):27-34.
114. Kennedy SH. Agomelatine. Efficacy at each phase of antidepressant treatment. *CNS Drugs* 2009; 23 (Suppl. 2):41-47.
115. Zarate CA, Manji HK. Bipolar disorder: candidate drug targets. *Mount Sinai J Med.* 2008; 75:226-247.

116. Maldonado MD, Reiter RJ, Perez-San-Gregorio MA. Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2009; 24:391-400.
117. Trbovic SM. Schizophrenia as a possible dysfunction of the suprachiasmatic nucleus. *Med Hypotheses.* 2010; 74:127-131.
118. Bersani G, Mameli M, Garavini A, Pancheri P, Nordio M. Reduction of night/day difference in melatonin blood levels as a possible disease-related index in schizophrenia. *Neuroendocrinol Lett.* 2003; 24:181-184.
119. Wulff K, Joyce E, Middleton B, Dijk DJ, Foster RG. The suitability of actigraphy, diary data, and urinary melatonin profiles for quantitative assessment of sleep disturbances in schizophrenia: a case report. *Chronobiol Int.* 2006; 23:485-495.
120. Lauterbach EC, Victoroff J, Coburn KL, Shillcutt SD, Doonan SM, Mendez MF. Psychopharmacological neuroprotection in neurodegenerative disease: assessing the preclinical data. *J Neuropsych Clin Neurosci.* 2010; 22:8-18.
121. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol.* 2001; 22:18-32.
122. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29:157-163.
123. Brotto LA, Gorzalka BB, LaMarre AK. Melatonin protects against the effects of chronic stress on sexual behaviour in male rats. *Neuroreport.* 2001; 12:3465-3469.
124. Altun A, Ugur-Altun B. melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract.* 2007; 5:835-845.
125. Pappola MA, Chyan YJ, Poeggeler B, Frangione B, Wilson G, Ghiso J i wsp. An assessment of the antioxidant and the antiamyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2000; 107:203-231.
126. Miller JW, Selhub J, Joseph JA. Oxidative damage caused by free radicals produced during catecholamine autooxidation: protective affect of O-methylation and melatonin. *Free Radical Biol Med.* 1996; 21:241-249.
127. Adi N, Mash DC, Ali Y, Singer C, Shehadeh L, Papapetropoulos S. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2010; 16:BR61-67.
128. Mehta BK. New hypotheses on sunlight and the geographic variability of multiple sclerosis prevalence. *J Neurol Sci.* 2010; 292:5-10.

129. Lissoni P, Paolorossi F, Meregalli S, Ardizzioia A, Barni S, Tancini G. Melatonin as a modulator of cancer endocrine therapy. *Front Horm Res.* 1997; 23:132-136.
130. Karasek M, Kuzdak K, Cywiński J, Żylińska K, Śmiałowska A, Plużańska A. Effects of melatonin administration in advanced breast cancer patients - preliminary report. *Neuroendocrinol Lett.* 1998; 19:15-19.
131. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Mainini E, Piglia F, Maestroni GJ i wsp. Immunoendocrine therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors. *Oncology.* 1995; 52:163-166.
132. Simco F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res.* 2007; 42:319-322.
133. Domingez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez A, Reiter RJ. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome. *Curr Vascular Pharmacol.* 2009; 7:367-373.
134. Korkmaz A, Topal T, Tan D-X, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009; 10:261-270.
135. Kalpakcioglu B, Senel K. The role of melatonin in rheumatic diseases. *Infectious Dis – Drug Targets* 2009; 9:453-456.
136. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res.* 2007; 42:12-21.
137. Caumo W, Torres F, Moreira NL, Auzani JAS, Monteiro CA, Londero G i wsp. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analag.* 2007; 105:1263-1271.
138. Huang H, Yin R, Zhu J, Feng X, Wang C, Sheng Y i wsp. Exogenous melatonin ameliorates hepatic injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *Eur J Pharmacol.* 2008; 580:416-428.
139. Briceño-Pérrres C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hyperten Pregnancy.* 2009; 28:138-155.
140. Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Brown GM i wsp. Malaria: therapeutic implications of melatonin. *J Pineal Res.* 2010; 48:1-8.
141. Gómez-Moreno G, Guardia J, Ferrera MJ, Cutando A, Reiter RJ. Melatonin in diseases of the oral cavity. *Oral Dis.* 2010; 16:242-247.
142. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:69-83.

143. Fildes JE, Yonan N, Keevil BG. Melatonin – a pleiotropic molecule involved in pathophysiological processes following organ transplantation. *Immunology*. 2009; 127:443-449.
144. Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan D-X, Reiter RJ. Phytomelatonin: a review. *J Exp Botany*. 2009; 60:57-69.
145. Barchas J, DaCosta F, Spector S. Acute pharmacology of melatonin. *Nature*. 1967; 214:919-920.
146. Karasek M, Lewiński A, Reiter RJ. Melatonina: znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne. *Endokrynol Pol – Pol J Endocrinol*. 2001; 52:81-100.
147. Pawlikowski M, Winczyk K, Karasek M. Oncostatic action of melatonin: facts and question marks. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23(Suppl. 1):24-29.
148. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl. 5):19-39.