

ПІШАК В.П.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## УЧАСТЬ МЕЛАТОНІНУ В ГЕНЕТИЧНІЙ І ГОРМОНАЛЬНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЙ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

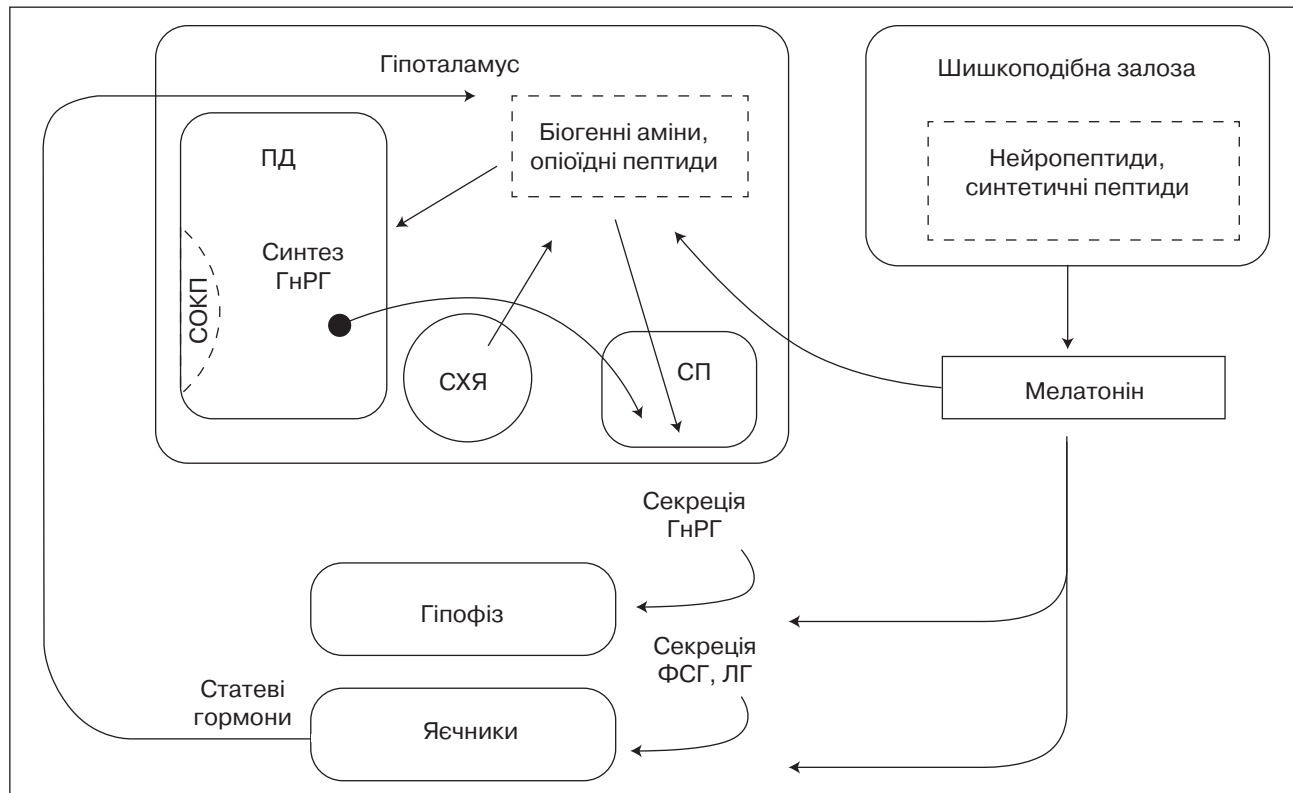
Регуляція репродуктивної функції протягом багатьох років привертає постійну увагу науковців. Усталене положення щодо прямої участі статевих гормонів у регуляції репродуктивної системи через гіпоталамічні структури (синтез і секрецію люліберину, гонадотропінів, пролактину тощо) на сьогодні вимагає певних уточнень [1].

Численні дослідження, проведені експериментально (на самцях і самках), та клінічні спостереження серед осіб чоловічої та жіночої статі свідчать про вплив шишкоподібної залози (ШЗ) на репродуктивну функцію. Одним із факторів, що забезпечує гальмівний ефект ендокринних функцій, виступає мелатонін (МТ) — гормон шишкоподібної залози.

Минуло майже 35 років із часу, коли видатним вітчизняним вченим академіком В.І. Грищенком була опублікована наукова праця «Роль епіфіза в физиологии и патоло-

гии женской половой системы» (Харьков, 1979, 248 с.). Це одне з перших видань, у якому найбільш повно і вичерпно розкрито участь ШЗ у патогенезі акушерських ускладнень та гінекологічних захворювань: у перебігу нормальної вагітності, підготовці організму жінки до пологів та їх завершення, лактації, патогенезі недоношування та переносування, слабкості пологової діяльності та ін. Визначальним виявилось не тільки узагальнення досягнутого, але й окреслення майбутніх пошуків у розкритті участі ШЗ, зокрема МТ та нейропептидів у складному функціонуванні жіночої репродуктивної системи.

Оцінка різних ланок ендокринної регуляції репродуктивної функції достатньо складна, що викликане циклічними коливаннями в різні періоди життя, відсутністю чіткої специфічної реакції на різні впливи, видовою приналежністю тварин тощо (рис. 1).



**Рисунок 1.** Схема регуляції репродуктивної системи жіночого організму (за А.В. Арутюнян і співавт., 2003, з видозмінами): ПД — преоптична ділянка, СОКП — судинний орган кінцевої пластинки; СП — серединне підвищення, СХЯ — супрахіазматичні ядра; ГнРГ — гонадотропін-рилізінг-гормон (гонадоліберин)

Давно доведена здатність ШЗ до секреції антигона-дотропних факторів, серед яких вагоме місце посідає мелатонін — один з універсальних інгібіторів ендокринних функцій.

Мелатонін — гормон ШЗ, синтез якого виникає на 6–7-му тижні вагітності. У період новонародженості та раннього дитинства секреторна активність зростає й у віці 10–40 років досягає максимального рівня. У подальшому з віком рівень МТ у крові знижується, проте характер добової ритмічності його концентрації не зазнає суттєвих змін.

Показано (Grive, 1966), що ін'єкція МТ гальмує ставеу активність і викликає затримку еструсу в шурів. R.J. Wurtman et al. (1963) спостерігали, що МТ у дозі 1,0 мг на добу затримує строки відкриття піхви, зменшує масу яєчників, подовжує стадію дієструсу шурів. Такий ефект не властивий іншим аналогам МТ — серотоніну, N-ацетилсеротоніну, 6-гідроксимелатоніну.

У присутності МТ у зрізах яєчників блокується утворення естрогенових метаболітів (L. Debeljuk et al., 1971). Однак Nait et al. (1969) вказують, що не існує прямої кореляції між прискоренням синтезу МТ у ШЗ і розвитком гонад у шурів.

Вважають (С.В. Герман, 1993), що МТ надходить у кровотік при підвищенні його рівня в ШЗ шляхом пасивної дифузії за концентраційним градієнтом. Існує припущення, що цей гормон секретується переважно у спинномозкову рідину.

МТ є регулятором і коректором ендокринних ритмів відносно екзогенних ритмів довкілля (Н.К. Малиновская, 1998).

До центральних органів репродуктивної системи належать преоптичне та аркуатне ядра гіпоталамуса (А.С. Пустовалов і співавт., 2003). У процесах взаємодії центральних репродуктивних структур бере участь ШЗ шляхом синтезу МТ. Зокрема, у преоптичному ядрі відбувається синтез люліберину (W.J. Kuenzel, S. Blasher, 1991).

Після хронічного введення МТ помітно збільшується переріз нейронів преоптичного ( $41,4 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>) та аркуатного ( $46,2 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>) ядер. Внаслідок епіфізектомії розміри зазначених ядер вірогідно зменшуються (А.С. Пустовалов і співавт., 2003). Автори зазначають, що ефекти змін у гіпоталамусі та гіпофізі залежать від наявності чи відсутності ШЗ.

Пінеалочити ШЗ синтезують за циркадіанним ритмом МТ, гормон фотоперіодичності, який гальмує секрецію гонадоліберину гіпоталамусом та гонадотропнів передньою часткою гіпофіза, що забезпечує інгібування функції гонад (В.Н. Анисимов и соавт., 2003; В.А. Исаченков, 2002).

На думку Е.И. Чазова, В.А. Исаченкова (1974), МТ не конкурує з гонадотропінами гіпофіза в процесі компенсаторної гіпертрофії яєчників, а має значення у початковій реакції нейтральних структур щодо гіперсекреції гонадотропнів, індукованої видаленням гонад.

ШЗ бере участь у регуляції гонадотропної функції гіпофіза. Вплив ШЗ опосередковується через гонадотро-

піни шляхом зниження їх продукції або пригнічення їх ефектів.

МТ, що синтезується ШЗ, гальмує у самок естральний цикл. При стимуляції гонад знижується синтез МТ у ШЗ (R.J. Wurtman, J. Axelrod, 1964).

Крім того, МТ здатний безпосередньо впливати на синтез стероїдів у яєчниках, що доведено *in vitro* на гранулозолютеальних клітинах людини (M.M. Woo et al., 2001).

Ефекти МТ опосередковуються його рецепторами МТ1 і МТ2, які експресуються в антральних фолікулах та жовтому тілі (J.M. Soares et al., 2003). Мелатонінові рецептори сполучені з G-білком (С.С. Schuster, 2007) і присутні в ЦНС та периферичних тканинах всіх ссавців і людини зокрема. Однак у супрахізматичних ядрах гіпоталамуса і *pars tuberalis* аденогіпофіза МТ-рецепторів найбільше. Їх кількість залежить від рівня МТ, що синтезується в ШЗ, фотоперіоду, циркадіанного годинника, димеризації рецепторів тощо. На сьогодні МТ-рецептори становлять терапевтичний інтерес при лікуванні патологічних станів, спричинених дезорганізацією циркадіанних та сезонних ритмів (депресія, цукровий діабет, серцево-судинні і метаболічні хвороби та ін.). МТ спроможний прямо спричиняти антистресогенні ефекти (S. Cos, E.J. Sanchez-Barcelo, 2000).

Доведена селективність дії МТ щодо L-рецепторів естрогену. Цей ефект зумовлений здатністю МТ взаємодіяти як антагоніст із кальмодуліном. При цьому МТ викликає конформаційні зміни комплексу естроген-L-кальмодулін, що порушує зв'язування комплексу з ДНК і запобігає естроген-L-залежній транскрипції (del Rio B. et al., 2004).

Циркадіанний ритм МТ плазми крові гальмується у пацієнтів з естрогенпозитивними рецепторами, але не з естрогеннегативними (С. Bartsch et al., 1991).

Отримані чіткі експериментальні та клінічні докази участі ШЗ в організації циркадіанних ритмів фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (L.P. Niles et al., 1979). Так, нічне зростання концентрації МТ збігається з залежним від сну підвищенням вмісту ЛГ після настання статевої зрілості (С. Sklar et al., 1978).

Крім того, циркадіанна ритмічність у здорових пацієнтів є адаптивним процесом, спрямованим на адекватне забезпечення процесів життєдіяльності шляхом чітких регуляторних зв'язків між центральними циркадіанними осциляторами нейроендокринної системи та її периферичними ланками.

Величина захисного ефекту адаптації має генетичну складову.

Синхронізаторні впливи циркадіанного контролю репродуктивної функції спрямовуються від супрахізматичних ядер гіпоталамуса до гіпофіза і ШЗ (Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, 2000).

Важливим синхронізуючим фактором, який впливає на циркадіанні ритми індолів, виступає світло.

Подовження фотоперіоду гальмує синтез МТ у ШЗ, що зумовлює передчасне статеве дозрівання. І

навпаки, при утримуванні тварин в умовах постійної темряви різко активується функція ШЗ, підвищується секреція МТ, що супроводжується антигонадотропним ефектом (J. Agendt, 1995). Проте існує і протилежна думка (И.И. Дедов, В.И. Дедов, 1992), згідно з якою в «запуску» статевого дозрівання МТ не виконує суттєвої ролі.

Вплив ШЗ на організм зумовлений адаптивним характером змін при дії екстремальних чинників довкілля і, особливо, залежно від тривалості фотоперіоду. За різних режимів освітлення (тривала темрява, постійне освітлення) зазнає змін ендокринно-метаболічний статус організму, що викликає зрушення пристосувальних реакцій до умов зовнішнього середовища.

Ефекти ШЗ, що долучаються до складної системи нейроендокринних взаємодій і виникають у відповідь на надзвичайного характеру впливи, значною мірою залежать від стану організму (И.А. Виноградова, 2005; И.А. Виноградова, И.В. Чернова, 2006).

Біологічні ефекти МТ передаються переважно через МТ1 та МТ2-рецептори, які присутні в ЦНС і в периферичних тканинах різних видів тварин. Однак супрахізматичні ядра гіпоталамуса і *pars tuberalis* гіпофіза містять МТ-рецептори у більшості видів. Кількість та функціональний статус МТ-рецепторів залежать від фотоперіоду, циркадіанного годинника та їх димеризації (С.С. Schuster, 2007).

Виконуються поглиблені дослідження молекулярних механізмів циркадіанних ритмів. Описано 9 специфічних генів, що генерують внутрішньоклітинні циркадіанні коливання і частково окреслені механізми їх формування (P.J. Lowrey, S. Takahashi, 2000; L.P. Shearm et al., 2000).

Відомо, що в розвитку і функціонуванні яєчників задіяно 504 гени, а матки — 1859 генів.

Характеризуючи молекулярний механізм антиестрогенних ефектів МТ варто вказати, що він діє як антагоніст кальмодуліну, викликає конформаційні зміни комплексу естроген-L-кальмодулін, що призводить до порушення зв'язування гормон-рецептор-кальмодулінового комплексу з ДНК і тим самим запобігає естроген- $\beta$ -залежній транскрипції (П.П. Сороган и соавт., 2007).

Під дією фізіологічних доз МТ за участі ядерних та мембранних МТ-рецепторів відбувається гальмування теломеразної активності цілої низки клітин (М.М. Leon-Blanco et al., 2004).

Модуляція МТ клітинного циклу здійснюється шляхом впливу на активність теломеразы, фермента, що відповідає за елонгацію теломерів лінійних хромосом еукаріот і підтримує цілісність та сталість хромосомної структури.

Останніми роками виконуються різнопланові дослідження щодо виділення пептидних гормонів із ШЗ, які забезпечують функції сезонної і добової модуляції репродуктивної системи, ендокринних залоз та імункомпетентних клітин (Р.И. Коваленко, 2003). Показано, що вплив пептидів ШЗ опосередковується через зміну секреції окситоцину.

## Список літератури

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный эффект половых гормонов / В.Н. Бабичев // Успехи физиол. наук. — 2005. — Т. 36, № 1. — С. 54-67.
2. Виноградова И.А. Влияние различных средовых режимов на показатели биологического возраста и развитие возрастной патологии у крыс / И.А. Виноградова // Мед. акад. журн. — 2005. — № 2, прил. 6. — С. 16-18.
3. Виноградова И.А. Влияние светового режима на возрастную динамику эстральной функции и уровня пролактина в сыворотке крови у крыс / И.А. Виноградова, И.В. Чернова // Успехи геронтол. — 2006. — Вып. 19. — С. 60-65.
4. Вплив імунізації та епіфіза на функціональну активність лактотрофних клітин гіпофіза, нейроцитів аркуатного та преоптичного ядер гіпоталамуса / [А.С. Пустовалов, М.Е. Дзержинський, О.С. Мацюх та ін.] // Доп. Нац. акад. наук України. — 2003. — № 9. — С. 166-170.
5. Герман С.В. Мелатонин у человека // Клини. мед. — 1993. — № 3. — С. 22-30.
6. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы / В.И. Грищенко. — Харьков: Вища школа, 1979. — 248 с.
7. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. — М.: Медицина, 1992. — 256 с.
8. Коваленко Р.И. Пептиды эпифиза в регуляции рефлексивного выведения молока у лактирующих крыс / Р.И. Коваленко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 11. — С. 1352-1361.
9. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада-Х, 2000. — С. 197-240.
10. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клини. мед. — 1998. — № 10. — С. 15-20.
11. Романов Ю.А. Хронобиология: прошлое, настоящее и будущее / Ю.А. Романов // Бук. мед. вісник. — 2002. — № 3-4. — С. 7-10.
12. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика / [В.Н. Анисимов, Э.К. Айламазян, Д.А. Батуринов и др.] // Журн. акуш. и женск. бол. — 2003. — Т. 52, № 2. — С. 47-57.
13. Соифер В.Н. Международный проект «Гены человека» // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — № 12. — С. 4-11.
14. Сорочан П.П. Рак молочной железы и мелатонин / П.П. Сорочан, И.А. Громакова, Н.Э. Прохач // Онкология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11-16.
15. Хавинсон В.Х. Физиология старения / В.Х. Хавинсон. — СПб.: Лань, 2002. — С. 1015-1032.
16. Arendt J. Melatonin and the Mammalian pineal gland / J. Arendt. — London: Chapman & Hall, 1995. — 331 p.
17. Cos S. Melatonin and Mammary Pathological Growth / S. Cos, E.J. Sanchez-Barcelo // Frontiers in Neuroendocr. — 2000. — Vol. 21, № 2. — P. 133-170.
18. Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism / [C. Bartsch, H. Bartsch, O. Bellham et al.] // Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 1681-1684.

19. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells / [M.M. Woo, Ch.-J. Tai, S.K. Kang et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metabolism*. — 2001. — Vol. 86, № 10. — P. 4789-4797.
20. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle / [J.M. Soares, M.I. Masana, C. Ersahin et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 306, № 2. — P. 694-702.
21. Further Evidence for a peripheral action of melatonin / [L. Debeljuk, J.A. Vilchez, M.A. Schnitman et al.] // *Endocrinology*. — 1971. — Vol. 89, № 4. — P. 1117-1119.
22. Huether H. The contribution of the extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates / H. Huether // *Experientia*. — 1993. — Vol. 49. — P. 665-670.
23. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock / [L.P. Shearm, S. Sriram, D.R. Weaver et al.] // *Science*. — 2000. — Vol. 288. — P. 1013-1019.
24. Kuenzel W.J. The distribution of gonadotropin-releasing hormone (Gn RH) neurons and fibers throughout the chick brain (*Gallus domesticus*) / W.J. Kuenzel, S. Blahser // *Cell and Tissue Res.* — 1991. — Vol. 264, № 3. — P. 481-495.
25. Leon-Blanco M.M. RNA expression of human telomerase subunits TR and TERT is differentially by melatonin receptor agonist in the MCF-7 tumor cell line / [M.M. Leon-Blanco, J.M. Guerrero, R.J. Reiter et al.] // *Cancer Lett.* — 2004. — Vol. 216, № 1. — P. 73-70.
26. Martini L. Neural control of anterior pituitary functions / L. Martini, F. Fraschini, M. Motta // *Recent Progr. Hormone Res.* — 1968. — Vol. 24. — P. 439-446.
27. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor alpha via calmodulin / [B. del Rio, G.J.M. Pedrero, C. Martinez-Campa et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 37. — P. 38294-38302.
28. Mittler J. Effects of hypothalamic extract and androgen on pituitary FSH release in vitro / J. Mittler, J. Meites // *Endocrinology*. — 1966. — Vol. 78. — P. 500-504.
29. Niles L.P. Role of the pineal gland in diurnal endocrine secretion and rhythm regulation / L.P. Niles, J.M. Brown, L.J. Grota // *Neuroendocrinology*. — 1979. — Vol. 29, № 1. — P. 14-21.
30. Schuster C.J. Sites et mecanismes d'action de la melatonine chez Mammiferes: Les recepteurs MT1 et MT2 / C.J. Schuster // *Soc. Biol.* — 2007. — Vol. 201, № 1. — P. 85-96.
31. Wurtman R.J. Melatonin as some effects of illumination on bovine pineal extract in rats / R.J. Wurtman, J. Axelrod // *Endocrinology*. — 1964. — Vol. 75. — P. 266-272.

Отримано 15.05.12 □