

ПІШАК В.П.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

РОЛЬ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ФУНКЦІОНУВАННІ ЧОЛОВІЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Резюме. У статті висвітлено роль шишкоподібної залози у функціонуванні репродуктивної системи, приділено увагу значенню гормонів шишкоподібної залози — мелатоніну та епіталаміну.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, мелатонін, епіталамін, репродуктивна система.

Відійшло у минуле твердження О.О. Богомольця (1927), що шишкоподібна залоза (ШЗ) «...позбавлена будь-якого фізіологічного сенсу, є рудиментарним органом і за строкатістю морфологічного складу нагадує тератоїдне утворення». Вимагає уточнень припущення В.Н. Бабичева (1981) щодо функціональної організації ШЗ: «...однак механізм дії цієї загадкової структури (шишкоподібної залози. — Авт.) стосовно контролю статевого розвитку з її інгібіторними функціями залишається нез'ясованим».

Не менш категоричні у висновку І.І. Дедов, В.І. Дедов (1992). Вони зазначають, що «...є всі підстави стверджувати, що у «запуску» статевого дозрівання мелатонін (а звідси і ШЗ. — Авт.) не відіграє суттєвої ролі».

Незважаючи на таку категоричність думок, другу половину ХХ ст. — початок ХХІ ст. характеризує величезний потік наукової інформації щодо участі ШЗ у нейроендокринній регуляції, процесах адаптації, в організації та забезпеченні хроноритмічної діяльності організму, функціонуванні хроноперіодичної системи головного мозку, участі окси- і метоксиіндолів органа в регулюванні циркадіанних і сезонних біоритмів репродуктивної системи тощо.

Американська асоціація розвитку науки (AAAS) вже на початку третього тисячоліття визнала дослідження молекулярних основ біологічного годинника, в якому ШЗ відводять першорядну роль, другими за значимістю після праць фізиків щодо зростання темпів розширення нашого Всесвіту (I. Edey, 1999).

Охарактеризовано зв'язки ШЗ і функцій жіночої репродуктивної системи (В.Н. Анисимов, І.А. Виноградова, 2008; В.П. Пішак, 2012). Не викликає сумніву, що переносити принципи такої регуляції на статеву систему самців без певної деталізації неможливо. І перш за все це зумовлено тим, що у самців відсутня чітка циклічність як репродуктивної системи в цілому, так і окремих її складових, зокрема, щодо циклічності синтезу гонадотропінів та секреції андрогенів. Крім того, існують відмінності у меха-

нізмі синтезу естрогенів і андрогенів та регуляції такого з боку гіпофіза, гіпоталамуса і шишкоподібної залози.

Більшість дослідників одноставні в тому, що самцям не властива навіть будь-яка гаметична циклічність або циклічність ендокринної функції взагалі.

Однією з центральних структур, що залучені до регуляції репродуктивної системи, є ШЗ — основний нейроендокринний орган, який трансформує сигнал нервового типу в сигнал-гормон (С.К. Евтушенко, 1994). Цей ендокринний орган синтезує низку гормонів, серед яких головне місце посідає мелатонін (МТ). Він відіграє провідну роль у регуляції процесів статевого дозрівання (М.Е. Держинський, 1996). Епіфізектомія гальмує центральні ланки репродуктивної системи земноводних, птахів, ссавців (А.С. Пустовалов і співавт., 2003).

Експериментально доведено, що епіфізарна регуляція репродуктивної функції здійснюється шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарну систему (Е.І. Чазов, В.А. Исаченков, 1974), що знайшло підтвердження у клінічних спостереженнях (В.І. Грищенко, 1979). Обґрунтовано, що МТ може впливати на раннє статеве дозрівання у хлопчиків. Так, пухлини ШЗ (пінеаломи), в окремих випадках пухлини епіталамічної ділянки (епендіноми, тератоми) призводять до передчасного статевого дозрівання з явищами макрогенітосомії (S. Reichlin, 1981). Нічне підвищення концентрації МТ у крові збігається з залежним від сну зростанням вмісту лютеїнізуючого гормону (ЛГ) після настання статевої зрілості.

ШЗ реалізує значну частину своїх впливів шляхом зміни функції репродуктивних органів (В.Н. Анисимов і соавт., 1993).

На початку 80-х років ХХ ст. один з провідних пінеологів світу R.J. Reiter повідомляв, що ШЗ, зокрема її гормон МТ, синхронізує репродуктивну функцію у ссавців залежно від світла (R.J. Reiter, 1980). МТ є визначальним у функціонуванні циркадіанних ритмів репродуктивної функції і у людини: сприяє активації гонадотропної функції гіпофіза, забезпечує синтез фолітропіну та лютропіну, гормонів, які

впливають на формування та функціонування статевих залоз.

Мелатонін гальмує секрецію гонадотропінів, проте як механізми гонадотропної функції гіпофіза у самців, так і механізми безпосереднього впливу шишкоподібної залози на цю функцію залишаються нез'ясованими. Беручи до уваги, що шишкоподібна залоза входить до складу циркумвентрикулярної системи головного мозку разом із субкомісуральним та субфурнікальним органами, судинним органом кінцевої пластинки, серединним підвищенням гіпоталамуса, *area postrema*, можна припустити, що гонадотропні ефекти здійснюються через окремі з них, зокрема серединне підвищення. Ця структура є кінцевою ланкою перехрестя різноманітних складових, яким належить виняткова роль у регуляції як гонадотропної функції гіпофіза, так і в секреції гонадотропінів у самців. Припущення (L. Martini et al., 1968; J. Mittler, J. Meites, 1966), що ділянка серединного підвищення є андрогенрецепторною структурою гіпоталамуса у ссавців, може мати підстави і через те, що імплантація тестостерон-пропіонату у серединне підвищення супроводжувалася атрофією сім'яників і придаткових статевих залоз. Руйнування, навіть незначне, серединного підвищення також призвело до атрофії сім'яників. Зазначимо, що роздільна електрокоагуляція супрахіазматичних, паравентрикулярних чи вентромедіальних ядер гіпоталамуса не впливала на рівень гонадотропінів, зокрема ЛГ у гіпофізі, не змінювалася маса сім'яників і придаткових статевих залоз (В.Н. Бабичев, 1981).

У процесах регуляції репродуктивної функції бере участь також нейрогемальний орган — судинний орган кінцевої пластинки, що розташований у преоптичній ділянці гіпоталамуса в основі III шлуночка мозку і оточений тілами гонадотропінергічних нейронів. А.В. Арутюнян і соавт. (2003) виявили у цій структурі циркадіанний ритм вмісту гонадотропіну з максимальними значеннями увечері (17–18 год) і мінімальним рівнем вранці (10–11 год). Ця хроноперіодика контролюється МТ.

МТ, що секретується пінеалоцитами, не накопичується у ШЗ, а одразу шляхом пасивної дифузії надходить до капілярного сплетення шишкоподібної залози, а потім у загальне кровоносне русло. Принадно зазначимо, що орган за рівнем кровопостачання поступається тільки ниркам. Такі особливості кровотоку віддзеркалюють високу метаболічну активність, інтенсивність обмінних процесів і високий рівень поглинання кисню. Значна кількість МТ спрямовується у спинномозкову рідину III шлуночка. Це сприяє надходженню гормону безпосередньо до тканини головного мозку, тим самим оминаються метаболічні перетворення у печінці. ШЗ продукується близько 80 % МТ, що циркулює в крові. Отже, циркуляція і розпад епіфізарного МТ відбувається таким шляхом: ШЗ → спинномозкова рідина шлуночків → мозок (переважно гіпоталамус і середній мозок) → кров → сеча.

Особливості розподілу МТ зумовлені його високою ліпофільністю (проникність через біологічні мембрани, усередину клітини та різні компартменти), швидким проходженням через гематоенцефалічний бар'єр і поширенням у тканинах головного мозку. Він проникає у нейрони та гліальні елементи, зв'язується з відповідними рецепторами (МТ1 та МТ2) на клітинних мембранах та дифузійно розподіляється у цитоплазмі. Цитозольний МТ може впливати на рецепторний апарат ядерних мембран, безпосередньо взаємодіяти з певними метаболітами та ферментами і змінювати через це систему оксидантного захисту клітин та гомеостаз іонів кальцію.

ШЗ належить важлива функція в регуляції сполучених із фотоперіодизмом хроноритмів розмноження, і ці ефекти відбуваються за участі МТ. Роль МТ як регулятора біологічних ритмів універсальна для всіх живих істот. Свідчення цього — наявність і циркадіанний ритм його продукції у всіх тварин, від одноклітинних до ссавців, і навіть у рослин.

Циркадіанні ритми — генетично детермінована властивість біологічних систем циклічно повторювати значення всіх характеристик з періодичністю, близькою до 24 год, що може свідчити про існування навколдобового внутрішнього годинника для цілого організму, органів, тканин та клітин (E. Charmander et al., 2011; D. Granados-Fuentes et al., 2011; Д.А. Толстун, 2012). Периферичні осцилятори вимагають постійного коректування з боку центрального циркадіанного годинника (С. Saini et al., 2011), функцію якого виконують супрахіазматичні ядра (СХЯ) переднього гіпоталамуса (A. Sengupta et al., 2011). Супрахіазматична ділянка гіпоталамуса містить кілька ядер, кожне з яких утворене декількома тисячами нейронів, що секретують нейропептиди і координують певну добову ритмічність периферичних органів. Парні СХЯ сполучно генерують ритмічні нейрогуморальні сигнали, які надходять до величезної кількості периферично циркадіанних годинників, розташованих у всіх тканинах і клітинах. Це ключовий момент у забезпеченні оптимальної циркадіанної ритмічності багатьох функцій із боку нервової ланки регуляції. Від функціональної активності СХЯ та підпорядкованих вторинних осциляторних структур головного мозку, ступеня узгодженості хроноритмів залежить і кінцевий результат взаємодії процесів у часі (Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер, 2000).

Отже, разом з гіпоталамусом та гіпофізом роль центрального елемента системи біологічного хронометра репродуктивної функції відіграє шишкоподібна залоза. Відомо, що в СХЯ є рецептори до МТ, а чутливість СХЯ до цього гормону коливається з добовим періодизмом (M.U. Gillett et al., 1995). Виділення МТ з ШЗ відбувається за принципом негативного зворотного зв'язку (С.С. Перцов и соавт., 2004). Найвищого рівня МТ досягає у клітинних ядрах, а далі поступово знижується від ядра до цитоплазми: ядро → мікросоми → мітохондрії → цито-

плазма (К. Mennenga et al., 1991; A. Menendez-Pelaez et al., 1993).

МТ здатний модулювати функції сім'яників. Так, зниження концентрації МТ, викликане штучним освітленням, подовжує репродуктивну активність ссавців, яким властива сезонна залежність розмноження. При цьому фоторецепторні клітини реагують на зміну фотоперіоду докільця поступовою модуляцією нервової імпульсації до нейронів другого порядку (СХЯ, органи циркумвентрикулярної системи), які іннервують різні центри головного мозку, а також забезпечують модуляцію синтезу індоламінів. Хоча сьогодні немає вагомих доказів того, що МТ бере участь у зумовленому фотоперіодом циркануальному ритмі, контроль сезонного розмноження у деяких видів інших, крім ссавців, класів хребетних залишається за ШЗ (L. Mayer et al., 1997).

Вияткового значення надають світлу як синхронізатору циркадіанних ритмів індолів. При цьому вплив на біологічні об'єкти залежить від довжини хвилі освітлення, його тривалості та інтенсивності (В.Д. Юнаш и соавт., 2012).

Після курсового уведення МТ тваринам із явищами гіпопінеалізму нормалізувався гормональний дисбаланс, викликаний тривалим (15 міс.) цілодобовим освітленням. При цьому відновлювався гаметогенез аж до виходу зрілих сперматозоїдів у просвіт сім'яних каналців, що є свідченням нормалізування репродуктивної функції у ссавців (Л.А. Бондаренко и соавт., 2012).

Взаємозв'язок між ШЗ і сім'яниками підтверджений електронно-мікроскопічним дослідженням (L. Kus et al., 2010). Так, після видалення сім'яників у тканині ШЗ збільшувалося число ліпідних крапель, цитоплазматичних щільних тілець і лізосом. Зростали в об'ємі мітохондрії, комплекс Гольджі та гранулярний ендоплазматичний ретикулум. Уведення за таких умов тестостерон-пропіонату дещо нормалізувало морфологічну картину ультраструктурних змін. При видаленні ШЗ у клітинах Лейдига утворювалися цитоплазматичні секреторні гранули, осміофільні тільця, наставало розширення гладкого ендоплазматичного ретикулуму, комплексу Гольджі та мітохондрій, зростала маса сім'яників. Отже, як пінеалектомія, так і сім'яникектомія спричиняли гіперфункцію клітин Лейдига і пінеалокитів відповідно.

Перебування ссавців (а можливо, і всіх видів живих організмів) за умов постійного освітлення чи темряви спричиняє цілу низку дезадаптаційних ефектів (В.Д. Юнаш и соавт., 2012). Це зумовлено порушенням усталеної вікової реакції на різні відхилення звичного фотоперіоду, зміною чутливості світлового режиму до аліментарного чинника, тривалим зрушення циклу «сон — бадьорість» та ін.

За умов виключення циклічного драйва від сітківки (перехід на постійну темряву чи постійне цілодобове освітлення) циркадіанний осцилятор СХЯ набуває вияткової чутливості до метаболічних

чинників (И.И. Заморский, В.П. Пішак, 2003). Це супроводжується фазовими зрушеннями довільної локомоторної активності за змін калорійності, складу їжі, її доступності, режиму годування (E. Challet, 2010; E. Challet, J. Mendoza, 2010).

Ритмічні коливання функцій сім'яників з віком порушуються: знижується амплітуда ритмів, зміщується їх акрофаза і спектральний склад (Г.Д. Губин, Д. Вайнерт, 1991; R.J. Reiter, 1995; Y. Touitou, 2001). Основними проявами змін циркадіанних та циркануальних ритмів функцій сім'яників є зникнення ритмів, їх монотонність, інверсія варіації величини мезора, десинхронізація (І.Ф. Лабунець і співавт., 2003). При старінні зменшується амплітуда нічного рівня МТ у ШЗ, а в СХЯ змінюється чутливість до регуляторної взаємодії центральних структур і периферичних сигналів (R.J. Reiter, 1995). Уведення пептидного чинника ШЗ епіталаміну значною мірою сповільнювало формування вікових змін циркадіанного ритму концентрації тестостерону, зменшувало прояви інверсії ритму.

Одним із перспективних напрямків розвитку молекулярної ендокринології, зокрема репродуктивної функції, є пептидна стратегія, що широко застосовується у вивченні молекулярних механізмів передачі гормональних сигналів у клітину, для створення високоселективних і високоефективних регуляторів біохімічних та фізіологічних процесів в організмі та гормональних сигнальних систем.

Шишкоподібна залоза є джерелом синтезу речовин не тільки індольної (мелатонін), а і пептидної (епіталамін) природи (R.J. Reiter, 1995). Між індолами та пептидами існує ультракороткий зв'язок, а епіталамін при уведенні тваринам (щури) сприяє зростанню концентрації МТ у крові та тканині шишкоподібної залози (Л.А. Бондаренко, В.Н. Анисимов, 1992; И.Ф. Лабунець и соавт., 2003). Отже, крім МТ як основного медіатора ендокринної функції ШЗ частина його ефектів може бути опосередкована секрецією епіфізарних пептидів. Деякі з них (епіталон) синтезовано професором В.Х. Хавінсоном у Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції і геронтології РАМН (В.Х. Хавінсон, В.Н. Анисимов, 2003). Пептиди ШЗ сповільнюють вікові зміни нейроендокринної регуляції, функції репродуктивної системи, відновлюють порушений антиоксидантний захист, подовжують середню тривалість життя тварин (V.N. Anisimov et al., 1998). Суттєвий внесок у розв'язання цієї проблеми зроблено академіком НАМН України О.В. Коркушко та співробітниками його лабораторії. З'ясовано, що зменшення синтезу МТ пінеалокитами з віком переважно зумовлене функціональними і меншою мірою структурними змінами ШЗ.

Епіталамін, крім того, відновлює добовий ритм синтезу МТ та мелатонінутворювальну функцію ШЗ (О.В. Коркушко и соавт., 2012)

Обґрунтована (О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, 2004) корекція функціонального стану ШЗ при па-

тології, зокрема і репродуктивної системи. Так, якщо втрата пінеалоцитів передбачає використання як замісної терапії МТ, то зміна функціональної активності органа вимагає застосування синтетичних пептидів (епіталон), усунення чинників та відмову від препаратів, що гальмують утворення МТ (бета-адреноблокатори, нестероїдні протизапальні препарати, бензодіазепіни, снодійні, кофеїн, зловживання алкоголем, тютюнопаління та ін.).

Останніми роками поглиблено вивчаються молекулярні хронометричні механізми репродуктивних органів, участь МТ в регуляції клітинних функцій (А. Kohsaka, J. Bass, 2007). Так, розвиток і функціонування репродуктивної системи відбувається за участі генетичних чинників, зокрема функція сім'яників контролюється 1232 генами, а передміхурової залози — 1283 генами (В.Н. Соїфер, 1998). Обґрунтовано участь міні-РНК у циркадіанному хронопериодизмі (R. Mistlberger, 2009).

Таким чином, наведені факти дають підстави стверджувати про існування зв'язків між шишкоподібною залозою та чоловічою репродуктивною системою. Проте з'ясування механізмів їх взаємодії вимагає подальших зусиль.

Список літератури

1. Анисимов В.Н. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования / В.Н. Анисимов, В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов // *Успехи совр. биол.* — 1993. — Т. 113, вып. 6. — С. 752-762.
2. Анисимов В.Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин / В.Н. Анисимов, И.В. Виноградова. — СПб.: Система, 2008. — 44 с.
3. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза / В.Н. Анисимов // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 1-13.
4. Арушанян Э.Б. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // *Хронобиология и хрономедицина.* — М.: Триада, 2000. — С. 50-64.
5. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола / В.Н. Бабичев. — М.: Наука, 1981. — 223 с.
6. Биохимические показатели кожи и содержание мелатонина в крови у крыс при острой стрессорной нагрузке и введении экзогенного мелатонина / С.С. Перцов, Ю.В. Абрамов, Т.В. Володина, Л.Б. Ребров // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 2004. — Т. 137, № 4. — С. 369-373.
7. Влияние постоянного освещения на возрастную патологию у самок крыс в зависимости от сроков начала действия / В.Д. Юнаш, Т.А. Лотош, Ю.П. Баранова [и др.] // *Пробл. старения и долголетия.* — 2012. — Т. 21. Прил. — С. 51-52.
8. Богомолец А.А. Кризис эндокринологии / А.А. Богомолец. — М.: Изд-во Мосздраотдела, 1927. — 214 с.
9. Бондаренко Л.А. Возрастные особенности влияния эпифиза на метаболизм серотонина в шишковидной железе у крыс / Л.А. Бондаренко, В.Н. Анисимов // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 1992. — № 2. — С. 194-195.
10. 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.] // *Доповіді Нац. акад. наук України.* — 2003. — № 9. — С. 166-170.
11. Геропротекторное действие пептидного препарата эпифиза у пожилых больных с хронической ишемической болезнью сердца (результаты лонгитудинального наблюдения) / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило [и др.] // *Пробл. старения и долголетия.* — 2012. — Т. 21, № 3. — С. 347-356.
12. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы / В.И. Грищенко. — Харьков: Вища школа, 1979. — 248 с.
13. Губин Г.Д. Биоритмы и возраст / Г.Д. Губин, Д. Вайнерт // *Успехи физиол. наук.* — 1991. — Т. 22, № 1. — С. 77-96.
14. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. — М.: Медицина, 1991. — 256 с.
15. Дзержинський М.Е. Нейроендокринна регуляція сезонного циклу розмноження птахів / М.Е. Дзержинський. — Київ: Сільгоспосвіта, 1996. — 282 с.
16. Евтушенко С.К. Мелатонин и его роль в экспериментальной и клинической нейроиммунологии / С.К. Евтушенко // *Журн. неврол. психиатрии.* — 1994. — Т. 94, № 3. — С. 93-99.
17. Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // *Успехи физиол. наук.* — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 37-53.
18. Комаров Ф.И. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская // *Клин. мед.* — 2005. — № 8. — С. 8-13.
19. Коркушко О.В. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // *Медицинский всевіт.* — 2003. — III, № 2. — С. 84-93.
20. Лабунец І.Ф. Епіфіз і вікові порушення ритмічних коливань функцій надниркових і статевих залоз у тварин / І.Ф. Лабунец, Л.В. Магдич, В.О. Жеребицький // *Ендокринологія.* — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 85-92.
21. Логинов С.В. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации / С.В. Логинов, А.В. Герасимов, В.И. Костюченко // *Морфология.* — 2004. — Т. 125, вып. 1. — С. 71-75.
22. Мелатонин модифицирует ритм синтеза белка / В.Я. Бродский, Н.Д. Дубовая, Т.К. Звездина [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 2010. — Т. 149, № 1. — С. 45-48.
23. Некоторые гормональные механизмы гепатопротекторного действия мелатонина при гипопинеализме / Л.А. Бондаренко, Т. И. Губина-Вакулик, Л.Ю. Сергиенко [и др.] // *Пробл. старения и долголетия.* — 2012. — Т. 21. Прил. — С. 12-13.
24. Пишак В.П. Участь мелатоніну в генетичній і гормональній регуляції функцій жіночої репродуктивної системи / В.П. Пишак // *Міжнародний ендокринолог. журн.* — 2012. — № 4(44). — С. 51-54.
25. Рапопорт С.И. Эпифиз — орган-мишень биотропного действия естественных магнитных волн / С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская // *Бук. мед. вісник.* — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 13-15.

26. Толстун Д.А. Циркадные ритмы метаболического гомеостата у мышей разного возраста / Д.А. Толстун // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — Т. 21, № 1. — С. 42-49.
27. Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы и старение / В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов. — СПб.: Наука, 2003. — 223 с.
28. Чазов Е.И. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции / Е.И. Чазов, В.А. Исаченков. — М.: Медицина, 1974. — 238 с.
29. Anisimov V.N. Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats / V.N. Anisimov, S.V. Mylnikov, V.Kh. Khavinson // *Mech. Ageing Dev.* — 1998. — Vol. 103, № 2. — P. 123-132.
30. Brodsky V.Y. *Ultradian Rhythms from Molecules to Mind: a New Vision of Life* / Eds D. Lloyd, A. Rossi / V.Y. Brodsky, D. Lloyd. — London, 2005. — P. 85-105.
31. Bruckel J. Hormonal «rejuvenation». Warning your patients from false claims! / J. Bruckel // *MMW Fortschr. Med.* — 2002. — Vol. 144, № 4. — P. 24-27.
32. Cagnacci A. Melatonin: a major regulation of the circadian rhythm of core body temperature in humans / A. Cagnacci, J.A. Elliott, S.S. Yen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75. — P. 447-452.
33. Challet E. Interaction between light, mealtime and calorine restriction to control daily timing in mammals / E. Challet // *J. Comp. physiol.* — 2010. — Vol. 180. — P. 631-644.
34. Challet E. Metabolism and reward reward feeding synchronises the rhythmic brain / E. Challet, J. Mendoza // *Cell. Tissue Res.* — 2010. — Vol. 341. — P. 1-11.
35. Comparative histology of pineal calcification / B. Vight, A. Szél, K. Debreceni [et al.] // *Histol. Histopathol.* — 1998. — Vol. 13, № 3. — P. 857-870.
36. Davidson J.M. Evidence for an hypothalamic focus of inhibition of gonadotropin by androgen in the male / J.M. Davidson, C.H. Sawyer // *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* — 1961. — Vol. 107. — P. 4-7.
37. Ederly I. Role of posttranscription regulation in circadian clocks: lessons from *Drosophila* / I. Ederly // *Chronobiol. Internat.* — 1999. — Vol. 16, № 4. — P. 377-414.
38. GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rats / A. Kalsbeek, R. Cutrera, J. van Heerikhuijsen [et al.] // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 91. — P. 453-461.
39. Golombek D.A. Physiology of circadian entrainment / D.A. Golombek, R.E. Rosenstein // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90, № 3. — P. 1063-1102.
40. Granados-Fuentes D. Daily rhythms in olfactory discrimination depend on clock genes but not the suprachiasmatic nucleus / D. Granados-Fuentes, G. Ben-Josef, G. Perry // *J. Biol. Rhythms.* — 2011. — Vol. 6. — P. 552-560.
41. Greenberg L.H. Beta-adrenergic receptors in aged rat brain: reduced number and capacity of pineal to develop supersensitivity / L.H. Greenberg, B. Weiss // *Science.* — 1978. — Vol. 201. — P. 61-63.
42. Immunocytochemical localization of melatonin in the pineal gland and retina of the rat / K. Mennenga, M. Ueck, R.J. Reiter [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 1991. — Vol. 10. — P. 159-164.
43. Intrinsic neuronal rhythms in the suprachiasmatic nuclei and their adjustment / M. U. Gillette, M. Medanic, A.J. Macarthur [et al.] // *Circadian clocks and their adjustment. Series: Ciba Foundation Symposia 183.* — 1995. — P. 134-144.
44. Kadoma Y. Radical-scavenging activity of melatonin, either alone or in combination with vitamin E, ascorbate or 2-mercaptoethanol as co-antioxidants, during the induction period method / Y. Komoda, S. Fujisawa // *In vivo.* — 2011. — Vol. 25, № 1. — P. 49-53.
45. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related disease / M. Karasek // *Exp. Gerontol.* — 2004. — Vol. 39, № 11-12. — P. 1723-1729.
46. Kohsaka A. A sense of time: how molecular clock organize metabolism / A. Kohsaka, J. Bass // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 18. — P. 4-11.
47. Kunz D. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion / D. Kunz // *Neuropsychopharmacology.* — 1999. — Vol. 21, № 6. — P. 765-772.
48. Lee P.P. Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract / P.P. Lee, S.F. Pang // *Biol. Signals.* — 1993. — № 2. — P. 181-193.
49. Localization of melatonin receptor 1 in mouse retina and its role in the circadian regulation of the electroretinogram and dopamine levels / A. Sengupta, K. Baba, F. Mazzoni [et al.] // *PLoS One.* — 2011. — № 6. — P. 244-283.
50. Martini L. Neural control of anterior pituitary function / L. Martini, F. Fraschini, M. Motta // *Recent Progr. Hormone Res.* — 1968. — Vol. 24. — P. 439-496.
51. Mayer L. Melatonin in non-mammalian vertebrates / L. Mayer, C. Bornestaf, B. Borg // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1997. — Vol. 118. — P. 515-531.
52. Michizuki M. Effects of continuous light exposure on the rat retina and pineal gland / M. Michizuki, J. Kuwabara, I. Gery // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1988. — Vol. 226, № 4. — P. 346-352.
53. Mistlberger R. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods / R. Mistlberger // *Eur. J. Neurosci.* — 2009. — Vol. 30. — P. 1718-1729.
54. 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.
55. Moller M. Fine structure of the pinealpetal innervations of the mammalian pineal gland / M. Moller // *Microsc. Res. Techn.* — 1997. — Vol. 21, № 13. — P. 188-204.
56. Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissue: immunocytochemical and radioimmunoassay evidence / A. Menendez-Pelaez, B. Poeggeler, R.J. Reiter [et al.] // *J. Cell Biochem.* — 1993. — Vol. 53. — P. 372-382.
57. Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcription activity in a circadian fashion in man / E. Charmandari, G.P. Chrousos, G.I. Lamborn [et al.] // *PLoS One.* — 2011. — № 9. — P. 256-262.
58. Reiter R.J. A review of the evidence supporting melatonin role as an antioxidant / R.J. Reiter // *J. Pineal. Res.* — 1995. — Vol. 18. — P. 2-11.
59. Reiter R.J. The pineal and its hormone in the regulation of reproduction in mammals / R.J. Reiter // *Endocr. Res.* — 1980. — Vol. 1. — P. 109-131.
60. Reiter R.J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data /

R.J. Reiter // *Exp. Gerontol.* — 1995. — Vol. 30, № 4. — P. 199-212.

61. Soffer L.J. The presence of a «gonadotropin inhibiting substance» in pineal gland extracts / L.J. Soffer, M. Fogel, A.Z. Rudavsky // *Acta endocrinol.* — 1965. — Vol. 48. — P. 561-564.

62. The mammalian circadian timing system: Synchronization of peripheral clocks / C. Saini, D.M. Suter, A. Liani [et al.] // *Cold Spring Harb. Sym. Quant. Biol.* — 2011. — P. 433-442.

63. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance / Y. Touitou // *Exp. Gerontol.* — 2001. — Vol. 36, № 7. — P. 1083-1100.

64. Ultrastructural interrelationship between the pineal gland and the testis in the male rats / L. Kuz, M. Sarsilmaz, M. Ogetutk, B. Yilmaz // *Arch. Andrology.* — 2000. — Vol. 45. — P. 119-124.

65. Waldhauser F. Age-related changes in melatonin levels in human and its potential consequences for sleep disorders / F. Waldhauser, J. Kovacs, R. Reiter // *Exp. Gerontol.* — 1998. — Vol. 33, № 7-8. — P. 759-772.

Отримано 10.10.12 □

Пишак В.П.

Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы

РОЛЬ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Резюме. В статье отображена роль шишковидной железы в функционировании репродуктивной системы, уделено внимание значению гормонов шишковидной железы — мелатонину и эпителиамину.

Ключевые слова: шишковидная железа, мелатонин, эпителиамин, репродуктивная система.

Pishak V.P.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi,
Ukraine

THE ROLE OF PINEAL GLAND IN FUNCTIONING OF MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Summary. The article deals with the role of the pineal gland in functioning of the reproductive system, the attention was paid to the value of the pineal gland hormones — melatonin and epithalamin.

Key words: pineal gland, melatonin, epithalamin, reproductive system.