

**Praca pogładowa***Review*MAŁGORZATA LEHNER<sup>1</sup>, ADAM HAMED<sup>2</sup>, ADAM PŁAŻNIK<sup>1,2</sup>**Regulacja rytmów okołodobowych na przykładzie melatoniny o powolnym uwalnianiu***Regulation of a circadian rhythms by sustained-release melatonin*<sup>1</sup>Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej w Warszawie**STRESZCZENIE**

Celem pracy jest przedstawienie informacji dotyczącej roli fizjologicznej melatoniny, jej biosyntezy, mechanizmów działania w organizmie oraz danych dotyczących receptorów dla melatoniny. Melatonina, zwana hormonem snu produkowana jest wyłącznie w ciemności, głównie w pinealocytach szyszynki, gruczole dokrewnym, mieszczącym się w centralnej części mózgowia. Proces jej syntezy jest hamowany przez światło. Melatonina odgrywa ważną rolę w regulacji rytmu okołodobowego, który wiąże się ściśle ze zmianami oświetlenia w nocy i w dzień, stężenie substancji wzrasta w nocy, maleje pod wpływem oświetlenia. Zachwianie biologicznego rytmu powoduje niedobór melatoniny, co wywołuje zaburzenia snu. Ponadto melatonina posiada właściwości antyoksydacyjne, immunomodulacyjne i onkostatyczne. W pracy przedstawiono możliwości wykorzystania melatoniny o przedłużonym uwalnianiu jako środka terapeutycznego. Suplementacja melatoniny jest stosowana w leczeniu chronobiotycznych zaburzeń snu, pomaga zmniejszyć dawki benzodiazepin i może ułatwić ich odstawienie w przypadku uzależnienia, oraz może również redukować objawy bezsenności, które występują jako działanie niepożądane przy stosowaniu antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Istotne jest również, że melatonina nie wywołuje tolerancji, uzależnienia, jak również nie wykazuje niebezpiecznych działań niepożądanych. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują na korzystne działanie melatoniny w wielu innych schorzeniach. Przy suplementacji melatoniną należy mieć na uwadze fakt, że skuteczność i bezpieczeństwo wieloletniej terapii melatoniną powinny być potwierdzone dobrze kontrolowanymi badaniami klinicznymi.

**SUMMARY**

The aim of his study is to review the basic features of biological rhythms and the involvement of the pineal hormone melatonin in the regulation of biological clock, role of melatonin receptors, melatonin is endocrine functions and its use in insomnia therapy. Melatonin is an important component of the internal time-keeping system, its production is regulated by the lightening conditions, light suppresses melatonin synthesis, and darkness enhances it. It regulates physiological processes including the sleep wake cycle, pubertal development and seasonal adaptation. Melatonin possesses also antioxidant activity, modifies immunological processes and the stress response. Many of its proposed therapeutic or preventive indications are based on these properties. The multiplicity of actions and variety of biological effects of melatonin suggest the potential for a range of clinical and wellness-enhancing uses. Special emphasis, is given to the effectiveness of melatonin prolonged release supplementation therapy in the treatment of the biological rhythm-related disorders. Synthetic melatonin supplementation has been used for chronobiotic therapy and assists with tapering or cessation of benzodiazepine depending. Exogenous melatonin reduces such disturbances related to sleep as adverse effects induced by beta-blockers which depress melatonin secretion. Melatonin administration does not cause toleration and serious adverse effects. Preclinical and clinical data indicate that melatonin can be helpful in many disorders. Synthetic melatonin supplements have been used for a variety of medical conditions, most notably for disorders related to sleep but a survey of the medical data should be done to determine its efficacy and side effects in a number of conditions, the main attention focused on: sleep disturbances, seasonal affective disorder, neuroendocrine disorder and cancer therapy. This review summarizes the physiology of melatonergic system and discusses the potential therapeutic uses of melatonin.

**Słowa kluczowe:** rytmy okołodobowe, melatonina, melatonina o przedłużonym działaniu, leczenie chronobiotyczne**Key words:** biological rhythms, melatonin, melatonin prolonged release supplementation, chronobiological sleep disorders

## MELATONINA – INFORMACJE OGÓLNE

### Wprowadzenie

Z biologicznego punktu widzenia, melatonina jest ewolucyjnie bardzo starym związkem chemicznym, występuje powszechnie u roślin i zwierząt, począwszy od jednokomórkowych glonów, które rozwijały się ponad 3 miliardy lat temu, do człowieka (Zawilska, 2004). Przepuszczalnie jest jednym z czynników umożliwiającym adaptację organizmu do cyklicznie zmieniających się warunków, przede wszystkim oświetlenia, rytmów dnia i nocy, o czym przemawia wyższe jej stężenie w nocy, niższe lub zerowe w ciągu dnia, niezależnie od trybu życia, jaki prowadzi dany gatunek. Dlatego u jednych zwierząt największe ilości melatoniny są wytwarzane podczas snu, u innych w okresie aktywności. Jej wydzielanie umożliwia orientację w porach roku i długości geograficznej dzięki zmianom w długości dnia i nocy (Zawilska i Nowak, 2002) (tabela 1.).

Cechą charakterystyczną większości rytmów biologicznych jest ich endogenne pochodzenie. Rytmu biologiczne, występujące w ciągu doby, nie są mechaniczną odpowiedzią na cyklicznie występujące zmiany oświetlenia w środowisku, ale wytwarzane są przez wewnętrzne dobowe/okołodobowe oscylatory nazywane zegarami biologicznymi (Huber i wsp., 1998). Jeżeli brak jest sygnałów zewnętrznych synchronizujących ich pracę, np. jednostajne warunki oświetlenia, mechanizm ulega stopniowemu rozregulowaniu. Sygnały świetlne, pochodzące ze środowiska, są przetwarzane na sygnał biochemiczny, który jest syntetyzowany i uwalniany w sposób rytmiczny jako neurohormon – melatonina (Honma i wsp., 1992; Pyza i wsp., 1999; Zawilska i Nowak, 2002). Melatonina, chemicznie acetylo – 5 metoksytryptamina, pochodna serotoniny, wyizolowana przez Lornera i wsp.,

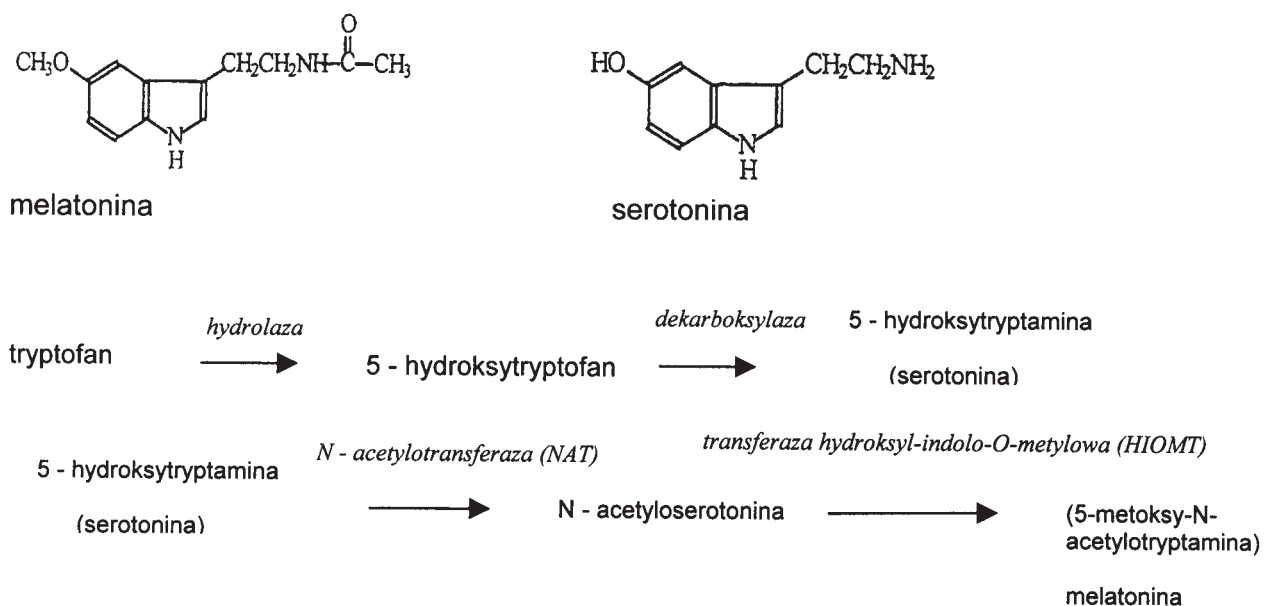
w 1958 r., nazwana została tak ze względu na właściwości zmiany koloru skóry u zwierząt poprzez oddziaływanie na pigment – melaninę. Rozwój badań nad melatoniną zaczął się od lat 70., kiedy wprowadzono metody radioimmunologicznego oznaczania stężeń substancji we krwi i płynach ustrojowych (Axelrod, 1974). Okazało się, wbrew wcześniejszym poglądom o ograniczonej roli fizjologicznej melatoniny, że jest ona związkiem o wielu funkcjach i szerokim zakresie działania. Melatonina, zwana hormonem snu produkowana jest wyłącznie w ciemności, głównie w pinealocytach szyszynki, gruczole dokrewnym mieszczącym się w międzymózgowiu, centralnej części mózgowia. Proces jej syntezy jest hamowany przez światło. W niewielkich ilościach melatonina powstaje w siatkówce, w komórkach przewodu pokarmowego, szpiku kostnym, gruczołach łzowych Hardera i limfocytach. Prawdopodobnie produkcja i wydzielanie melatoniny w przewodzie pokarmowym zależy od spożycia pokarmu i wzrasta po jego przyjęciu (Czarnecki i wsp., 2008). W szyszynce i siatkówce uwalnianie odbywa się bez udziału światła, czyli w nocy i w ciemności. Jednak światło nie hamuje jej uwalniania w innych komórkach. Najbardziej efektywnie ogranicza proces syntezy światło zielone o długości fali 505 nanomerów (McIntyre i wsp., 1989).

### Biosynteza melatoniny

Melatonina jest syntetyzowana z tryptofanu przekształcanego w dalszej kolejności w serotoninę (Nowak i Zawilska, 1996). Aminokwas tryptofan jest obecny w dużych ilościach w produktach zbożowych i żółtym serze. Melatonina występuje w roślinach, np. w owsie jest jej 1,8 ng/g. Ponadto źródłem melatoniny jest mleko kobyce, banany, ogórki, buraki, pomidory. Melatonina zawarta w pokarmie łatwo się wchłania i może łączyć się z receptorami dla melatoniny w mózgu (Cagnacci, 1996).

**Tabela 1.** Zawartość melatoniny u roślin i zwierząt (zmodyfikowane według Zawilska, *Receptory melatoninowe. W: Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału* (red. Nowak i Zawilska, PWN, Warszawa, 2004)

Rośliny		Zwierzęta		
rodzina rodzaj/gatunek	Melatonina (pg/g) tkanki	rodzina rodzaj/gatunek	Melatonina (pg/ml surowicy lub osocza)	
			dzień	noc
krzyżowe kapusta	107	ryby pstrąg	264	569
różowate truskawka	12	ptaki kura	50	200
trawy ryż	1006	ssaki szczur	6	75
kukurydza	1366	owca człowiek	10 23	240 97

**Rycina 1.** Biosynteza melatoniny

Synteza melatoniny zależy od funkcji receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Noradrenalina aktywuje enzym N-acetylotransferazę N-acetyloseroniny, dlatego selektywni antagoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych hamują wydzielanie melatoniny. Ponadto, wykazano, że witamina B12 ułatwia syntezę melatoniny (Nowak i Zawilska, 1996) (rycina 1.).

## ROLA FIZJOLOGICZNA MELATONINY

### Regulacja rytmu okołodobowego, mechanizm działania endogennej melatoniny

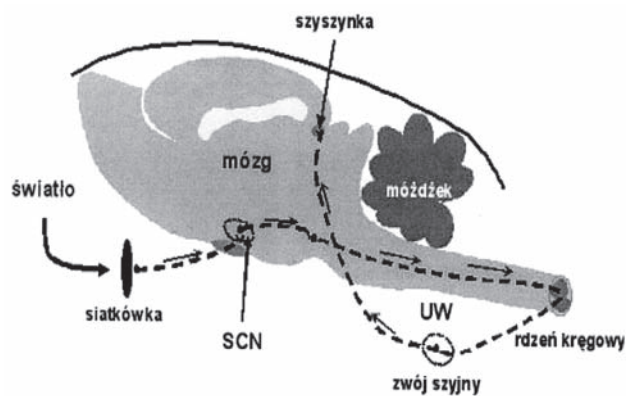
Melatonina odpowiada za utrzymanie i regulację biologicznych rytmów okołodobowych, to znaczy regulowanie godzin snu i czuwania w ciągu doby. Umożliwia dostosowanie się organizmu do zmian rytmu oświetleniowego (Nowak i Zawilska, 1996). Jej wydzielanie jest zależne od rytmu dobowego, który wiąże się ściśle ze zmianami oświetlenia w nocy i w dzień, wzrasta w ciemności, maleje podczas oświetlenia dziennego lub pod wpływem sztucznego światła. Wytwarzanie melatoniny zwiększa się w okresach gdy dzień jest krótszy.

Wydzielanie melatoniny w szyszynce nasila się w ciągu nocy, działa ona na swoiste receptory zlokalizowane głównie w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza. Regulacja cyklu dobowego architektury snu i czuwania prawdopodobnie odbywa się poprzez receptory w podwzgórzu. Jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza charakteryzują się okołodobowym rytmem spontanicznej aktywności elektrycznej, najwyższa aktywność elektryczna komórek występuje w ciągu dnia

lub w fazie jasnej dobowego cyklu oświetleniowego światło-ciemność, najmniejsza w nocy lub w fazie ciemnej cyklu. Jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza otrzymują bogatą projekcję zarówno sygnałów wzrokowych (szlak siatkówkowo-podwzgórzowy), jak i pozawzrokowych (np. z neuronów serotonergiczných jąder szwu). Melatonina hamuje spontaniczną aktywność neuronów jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza oraz przyspiesza fazy okołodobowego rytmu aktywności (Nowak i Zawilska, 1996).

Melatonina zmniejsza także aktywność metaboliczną jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza. Do szyszynki dociera informacja o stopniu naświetlenia otoczenia z siatkówki oka, przez wieloneuronalny szlak nerwowy kończący się zazwojowymi włóknami układu współczulnego, na zakończeniach których wydzielana jest noradrenalina (rycina 2.).

**Rycina 2.** Wieloneuronalny szlak przekazywania informacji o oświetleniu środowiska z siatkówki do szyszynki, SCN jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza (wg Skwarło-Sońta i Majewski, 2007)



Transmisja impulsu świetlnego od siatkówki do szyszynki odbywa się dwiema drogami. Pierwsza droga siatkówkowo-podwzgórzowa prowadzi do jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza i dalej aksonami podwzgórza do szyszynki przez szypułkę (Claustrat i wsp., 2005). Druga droga do szyszynki prowadzi przez neurony obszaru przykomorowego do jąder bocznych podwzgórza, potem przez neurony kolumn pośrednio-bocznych rdzenia kręgowego oraz włókna adrenergiczne zazwojowe pochodzące ze zwojów szyjnych górnych, których aksony wędrują do szyszynki (Claustrat i wsp., 2005).

Noradrenalina, uwalniana z zakończeń włókien adrenergicznych, działa na receptory  $\beta$  i częściowo  $\alpha 1$  adrenergiczne, co prowadzi do wzrostu poziomu cAMP wyłącznie w nocy, a w fazie jasnej następuje spadek cAMP. Wzrost cAMP w pinealocytach powoduje aktywację enzymu N-acetylotransferazy serotoniny i zwiększenie syntezy melatoniny. Aktywność enzymu N-acetylotransferazy serotoniny wykazuje rytm dobowy i zmiany jej aktywności ograniczają szybkość reakcji enzymatycznej. Wydzielona do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego melatonina dociera do różnych tkanek, w tym do jądra nadskrzyżowaniowego i pobudza receptory melatoninowe, hamując aktywność bioelektryczną i metaboliczną neuronów w tej strukturze (McArthur i wsp., 1991; Zawilska i Nowak, 1999).

Droga aferentna od siatkówki do skrzyżowania nerwów wzrokowych jest wspólna z projekcją do kory wzrokowej i ośrodków związanych z percepcją obrazu. Drogi eferentne to zarówno drogi nerwowe, jak i neurohormonalne, umożliwiające rytmiczne funkcjonowanie wielu procesów fizjologicznych (Claustrat i wsp., 2005; Zawilska i Nowak, 2002).

Ponadto, w synchronizacji rytmów okołodobowych uczestniczą szlaki neuronalne łączące przegrodę, hipokamp, podwzgórze z jądrem nadskrzyżowaniowym podwzgórza, które przesyłają do zegara biologicznego dane o środowisku wewnętrznym organizmu oraz szlaki neuronalne mające swój początek w limbicznej części przodomózgowia, przekazujące informacje o stanie pobudzenia mózgu (Żądziński i wsp., 1999).

W warunkach naturalnych przejście dnia w noc i odwrotnie odbywa się stopniowo i płynnie, o świcie i o zmierzchu, stąd rola melatoniny wzrastającej lub zanikającej jako sygnału dla jądra nadskrzyżowaniowego jest szczególnie istotna. Molekularne podłoże rytmicznego przebiegu procesów i funkcjonowania zegara stanowią geny zegarowe. Udowodniono, że takie geny występują w mikroorganizmach, roślinach i zwierzętach, ulegają cyklicznej ekspresji i wyłączeniu w wyniku działania czynników transkrypcyjnych o charakterze regulatorów pozytywnych, wyłączają-

cych (np. Clock, Bmal, Mop) i negatywnych, wyłączających (np. Per, Tim) (Harmer i wsp., 2001; Pyza i wsp., 1999; Ripperger i wsp., 2001). Funkcjonowanie zegara biologicznego: okres, amplituda i faza rytmu są wyznaczone przez grupy wyspecjalizowanych białek, których ilość zależy od tempa biosyntezy i degradacji, i podlega rytmowi okołodobowemu. Komunikacja między białkami umożliwia funkcjonowanie (regulowanych na zasadzie sprzężeń zwrotnych) pętli generujących oscylacje o stałym okresie (24 h). Synchronizacja pracy takiego oscylatora endogennego z warunkami środowiska jest możliwa dzięki temu, że światło lub inny ważny czynnik środowiskowy, wyznaczający czynnik czasu, wywiera wyraźny wpływ na składniki zegara. Mechanizmy molekularne świadczą o bardzo dużej plastyczności systemów tworzących mechanizm endogennego zegara (Pyza i wsp., 1999; Turek i wsp., 2001; Von Schantz i wsp., 2000).

U ssaków, a zatem i u człowieka, jedynym narządem przystosowanym do odbioru kwantów światła jest siatkówka (Bai i wsp., 2008; Claustrat i wsp., 2005). Kwas glutaminowy, tzn. aminokwas pobudzający, odgrywa rolę neuroprzekaźnika w szlaku siatkówkowo-podwzgórzowym. Brak zależnej od światła impulsacji glutaminergicznej, docierającej do jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza, powoduje utratę synchronizacji rytmu jego aktywności z oświetleniem środowiska (Hannibal, 2002; Zawilska i Nowak, 1992). Siatkówka syntetyzuje melatoninę w rytmie dobowym/okołodobowym zależnym od warunków oświetlenia, generowanym przez endogenne zegar biologiczny umiejscowiony w komórkach fotoreceptorowych siatkówki. Rytm okołodobowy jest synchronizowany, ale jednocześnie niezależny od rytmu syntezy melatoniny przez szyszynkę. Szyszynka wytwarza melatoninę dla potrzeb całego organizmu, natomiast wykazano, że melatonina syntetyzowana w siatkówce działa miejscowo. Przypuszcza się, że melatonina, stymulując proces fagocytozy szczytowych części dysków segmentów zewnętrznych pręcików siatkówki, pobudza „obrót” komórek fotoreceptorowych, dzięki temu zwiększa pośrednio zdolność percepcyjną komórek i ułatwia widzenie w warunkach słabego oświetlenia. Informacja o ilości światła jest odbierana przez fotoreceptory siatkówki (komórki nie uczestniczące w tworzeniu obrazu stanowią 2% komórek siatkówki), które wydzielają fotopigment melanopsynę o czułości odpowiadającej czułości fotopigmentu związanego z witaminą A, tzn. wrażliwości na długość fali światła niebieskiego (484 nm). Przypuszcza się, że rolę receptorów dla światła jako nośnika informacji chronobiologicznej odgrywają kryptochromy i melanopsyna (Hall, 2000; Pyza i wsp., 1999; Von Schantz i wsp., 2000; Zawilska i Nowak,

2002). W rezultacie wytwarzane są impulsy nerwowe światło/ciemność, przekazywane drogą nerwową, które rozpoczynają się w neuronach siatkówki i kończą się w przestrzeniach okołonaczyniowych w pobliżu ciała pinealocytów, inicjując mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie i regulację fizjologicznych rytmów okołodobowych. Pinealocyty stykają się bezpośrednio z naczyniami włosowatymi, jednocześnie odbierają informacje przekazywane drogą nerwową i wydzielają do krwi produkty aktywności biosyntetycznej, wśród których związkiem głównym i najlepiej poznanym jest melatonina (McIntyre i wsp., 1989).

Zaobserwowano, że melatonina bardzo wyraźnie moduluje aktywność siatkówkowych neuronów dopaminergicznych (Zawilska i Nowak, 1992). Wykazano, że działanie melatoniny jest specyficzne tkankowo, nie wpływa bowiem na uwalnianie dopaminy z ośrodkowych struktur układu nerwowego o bogatym unerwieniu dopaminergicznym, jak prądkowie i wzgórci węchowe. Przypuszcza się, że siatkówkowy układ melatonina-dopamina odgrywa istotną rolę w regulacji stopnia wrażliwości na światło. Światło jest najważniejszym czynnikiem, który reguluje produkcję melatoniny, hamuje bodźce adrenergiczne docierające do szyszynki. Intensywność oświetlenia zewnętrznego może wpływać na rytm wydzielania melatoniny poprzez zmianę cyklu dzień/noc, a także poprzez krótkie impulsy światła o odpowiednim natężeniu i długości trwania, które mogą nagle zahamować wydzielanie substancji. Analiza spektralna udowodniła, że działanie supresyjne na układ wytwarzający melatoninę wywiera światło zielone o długości fali 500-600 nm, a najsłabsze światło czerwone > 600 nm. Biosynteze melatoniny hamuje również promieniowanie z zakresu bliskiego nadfioletu UV-A (Honma i wsp., 1992; Nowak i Zawilska, 1998). Dawka progowa, która powoduje hamowanie sekrecji wynosi około 200 – 400

luksów, maksymalne zahamowanie występuje po ekspozycji dłuższej niż godzina na intensywne światło o natężeniu 600 luksów (Boivin i wsp., 1996; McIntyre i wsp., 1989; Thapan i wsp., 2001). Obserwowano, że u ludzi istnieją osobnicze różnice we wrażliwości na światło. Jest możliwe, że osoby pracujące na otwartej przestrzeni będą mniej wrażliwe na światło niż osoby przebywające przez większą część dnia w pomieszczeniach zamkniętych, w oświetleniu sztucznym.

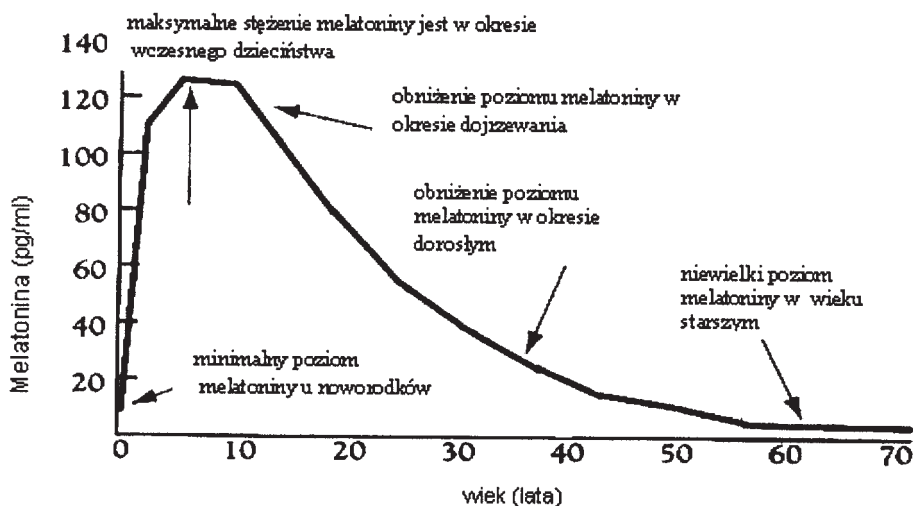
Przypuszcza się, że melatonina może być jednym z fizjologicznych regulatorów ciśnienia śródgałkowego u zwierząt i człowieka. W ciele rzęskowym i w mniejszym stopniu w tęczówce występują miejsca wiążące specyficznie o wysokim powinowactwie 2-[<sup>125</sup>I] – jodomelatoninę. Udowodniono, że melatonina może powodować, w zależności od stężenia, rozjaśnienie skóry ściemniałej pod wpływem hormonu  $\alpha$ -melanokortykotropowego. Istnieją przypuszczenia, że melatonina działając na melanosomy mieszków włosowych może razem z innymi związkami wywoływać sezonowe zmiany koloru futra zwierząt. Nie wykazano, natomiast wpływu melatoniny na kolor skóry i włosów człowieka.

Istnieją substancje, które hamują sekrecję melatoniny: kwas gammaminomasłowy, benzodiazepiny, dopamina, glutaminy, antagoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, klonidyna,  $\alpha$ -metylo-p-tyrozyna i substancje, które aktywują jej wydzielanie; inhibitory MAO, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, narkotyczne leki przeciwbólowe (Nowak i Zawilska, 1998).

### Wahania dobowe i związane z wiekiem poziomem melatoniny

Wydzielanie melatoniny zmienia się w ciągu życia człowieka, jej produkcja jest najniższa w podeszłym wieku (Hofman, 2000) (rycina 3.). Ponadto spadek stężenia melatoniny obserwuje się w wielu chorobach: chorobie Alzheimera, niektórych nowotworach, cho-

Rycina 3. Uwalnianie melatoniny w zależności od wieku ([wg benbest.com/nutrceut/melatonin.html](http://wg.benbest.com/nutrceut/melatonin.html))



robach układu krążenia, także u osób w podeszłym wieku, cierpiących na bezsenność lub choroby nowotworowe (Pandi-Perumal i wsp., 2008). Obecność receptorów dla melatoniny stwierdza się już u płodów, u niemowląt do 12. tygodnia nie wykazano obecności melatoniny, pierwsze cykle dobowe pojawiają się dopiero około 20. tygodnia życia. Przypuszcza się, że jeśli u osób w wieku 25 lat średni poziom melatoniny jest na niskim poziomie, to u tych osób już około 45-50 roku życia mogą wystąpić kłopoty z prawidłowym przebiegiem snu. Wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi do wapnienia szyszynki i zmniejsza się ilość syntetyzowanej melatoniny (Pandi-Perumal i wsp., 2005). U wielu osób w wieku powyżej 80 lat występują zaburzenia snu, zwiększenie częstotliwości zasypiania w dzień i budzenia wcześniej rano, skrócenie snu wolnofalowego oraz skrócenie całkowitego czasu snu (Pandi-Perumal i wsp., 2005). U osób w podeszłym wieku, cierpiących na bezsenność, zaobserwowano obniżone stężenie 6-S-MT (metabolitu melatoniny) w porównaniu z równolatkami bez zaburzeń snu (Haimov i wsp., 1995). Należy również pamiętać, że u osób starszych rośnie liczba przyjmowanych leków, spowodowana występowaniem chorób związanych z wiekiem. Stosowane leki mogą wpływać na prawidłową „architekturę” snu, która określa sekwencję pojawiania się poszczególnych stadiów i procentowy skład czasu ich występowania w całkowitym czasie snu (Garfinkel i wsp., 1997). Należy pokreślić, że w tej grupie wiekowej, w szczególności u osób z chorobą Alzheimera, obserwuje się zmniejszenie gęstości neuronów w obszarze jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza (Hofman, 2000; Toutiou i wsp., 2000; Turek i wsp., 2001).

Wydzielanie melatoniny w ciągu doby ma charakterystyczny rytm, w dzień stężenie w surowicy jest małe (10-20 pg/ml), wzrasta wkrótce po zapadnięciu ciemności i stopniowo obniża się w drugiej połowie nocy. Melatonina nie jest gromadzona w szyszynce i ilość substancji we krwi wynika z jej produkcji. Dorosły człowiek wydziela 12,3-28,8  $\mu\text{g}$  melatoniny na dobę, a jej stężenie we krwi waha się od 0-20 pg/ml w dzień, do 40-100 pg/ml w nocy. Okres półtrwania melatoniny we krwi wynosi 10 – 40 minut. Maksymalne stężenie melatoniny osiąga we krwi człowieka pomiędzy godziną 2 a 4 nad ranem (80-150-200 pg/ml) (Pandi-Perumal i wsp., 2008). Melatonina krążąca we krwi związana jest z albuminami w 70%, a z tego 30% może dyfundować do innych płynów: śliny, płynu mózgowo-rdzeniowego, limfy, płynu nasiennego, płynu pęcherzyków jajnika, komory przedniej oka. Melatonina szyszynkowa jest metabolizowana przez wątrobę i częściowo przez nerki w proce-

sie hydroksylacji, a następnie sprzęgania z kwasem siarkowym lub glikuronowym. Biologicznie nieczynne metabolity, przede wszystkim 6-sulfatoksymelatonina (6-S-MT) są wydalane wraz z moczem. Melatonina może być oznaczana metodami analitycznymi w ślinie i moczu (6-sulfatoksymelatonina), surowicy krwi i może stanowić indeks dziennych i sezonowych zmian wydzielania przez szyszynkę (Skałba i wsp., 2006).

Melatonina, syntetyzowana w siatkówce, nie przechodzi do płynów ustrojowych i podlega szybkiej, miejscowej, degradacji do 5 – metoksytryptofolu i kwasu 5 – metoksyindoloocetowego (Zawilska i Nowak, 2002).

Udowodniono, że melatonina jest regulatorem rytmu dnia, pory roku, snu, temperatury ciała, temperatury rąk i stóp, tętna i innych parametrów fizjologicznych. Podawanie melatoniny u osób niewidomych jest skuteczne w zaburzeniach dobowego rytmu snu i czuwania. U osób niewidomych oraz w warunkach eksperymentalnego braku dostępu do światła melatonina ma inny endogeny rytm wydzielania niż w normalnych warunkach oświetlenia (Czeisler i wsp., 1995). Hamowanie jej nocnego wydzielania przez światło zwiększa ryzyko wielu chorób o podłożu psychobiologicznym (Czeisler i wsp., 1995).

U wielu gatunków ssaków wykazano zależność pomiędzy aktywnością szyszynki a wydzielaniem prolaktyny. Jednak nie uzyskano jednoznacznych wyników dotyczących sprzężeń zwrotnych w układzie osi przysadka-podwzgórze-nadnercza i szyszynka. Wykazano, że u ludzi melatonina i prolaktyna mają zbliżony rytm dobowego wydzielania, nie ma jednak dowodów na to, czy melatonina warunkuje wydzielanie prolaktyny (Skalski, 1998). Wzrost wieczorem i spadek rano wydzielania prolaktyny jest poprzedzany przez równoległe zmiany w wydzielaniu melatoniny, a podanie melatoniny pobudza wydzielanie prolaktyny. Dlatego sugeruje się, że współlistnieją interakcje między sekrecją prolaktyny a mechanizmem dopaminergicznym, w badaniach wykazano, że melatonina może hamować wydzielanie dopaminy z podwzgórza. Nie wydaje się jednak, aby melatonina miała w tym procesie podstawowe znaczenie (Skałba i wsp., 2006).

U człowieka nie występuje wyraźna sezonowość rozmnażania, jak to można obserwować u wielu gatunków zwierząt. W krajach Europy Zachodniej obserwuje się 2 szczyty poczęć: maj/czerwiec i drugi w grudniu. W badaniach przeprowadzonych w Finlandii wykazano, że znacznie niższy poziom melatoniny w surowicy krwi występował w lecie niż w zimie (Claustrat i wsp., 2005; Wirz-Justice i wsp., 2003; Skalski, 1998). Równocześnie wykazano, że największa liczba poczęć, w tym liczba ciąży bliźniaczych, występowała w okresie od maja do sierpnia, a najniższa

od listopada do stycznia. Związek prokreacji z melatoniną wymaga dalszych badań.

### Zaburzenia snu

U człowieka melatonina uruchamia kaskadę fizjologicznych reakcji, które inicjują sen. Sen jest ważnym czynnikiem regenerującym funkcje organizmu. Wykazano, że odpowiedni poziom melatoniny uwalnianej w nocy jest czynnikiem, który w sposób istotny umożliwia prawidłowy sen.

Zachwianie równowagi między snem a czuwaniem zdarza się u osób, które prowadzą aktywny tryb życia w nocy lub są zmuszone w krótkim czasie przemieszczać się na bardzo duże odległości i nie mają czasu na dostosowanie się do zmian czasowych. Wówczas zaburzeniu ulega synchronizacja wewnętrznego oscylatora. Również długo utrzymujący się stres może wywoływać zaburzenia snu. Ponadto stosowanie sztucznego oświetlenia zmienia naturalny, biologiczny rytm okołodobowy, w konsekwencji produkcja melatoniny okazuje się niewystarczająca, co prowadzi do zaburzeń snu. U pacjentów cierpiących na takie zaburzenia dochodzi do pogorszenia jakości snu: wydłuża się latencja zasypiania i czas trwania porannego czuwania; wzrasta liczba nocnych przebudzeń. Wówczas dochodzi nie tylko do skrócenia czasu trwania snu REM (*ang. rapid eye movements*), który w sposób istotny decyduje o jakości snu, ale w konsekwencji skrócenia całkowitego czasu snu (Luboshitzky i wsp., 1998; Pavel i wsp., 1980).

W wielu badaniach wykazano, że melatonina poprawia architekturę snu i reguluje jego przebieg u osób z schorzeniami neurodegeneracyjnymi, tj. chorobą Alzheimera, chorobą Parkinsona, szczególnie u pacjentów, u których zdiagnozowano tzw. zespół zachodzącego słońca (*ang. sundowning*) (Hofman, 2000). Przypuszcza się, że w tej grupie pacjentów istotny wpływ mają także przeciwutleniające właściwości melatoniny i zdolność wymiatania wolnych rodników, co może przeciwdziałać patomechanizmowi tych chorób, związanemu ze stresem oksydacyjnym.

Suplementacja melatoniny u osób, u których stwierdzono niedobór melatoniny na podstawie stężenia jej metabolitu w moczu (6-S-MT), poprawia jakość snu i normalizuje jego przebieg.

### Okres dojrzewania i menopauza

Przypuszcza się, że melatonina bierze udział w regulacji dojrzewania płciowego. Prawdopodobny mechanizm działania melatoniny to wpływ na wydzielanie hormonu uwalniającego gonadotropiny, gonadoliberynę (Skałba i wsp., 2006). Obniżenie stężenia melatoniny rozpoczyna okres pokwitania, uruchamia

aktywność seksualną. Stwierdzono podwyższone stężenie tej substancji w przypadkach opóźnionego rozwoju płciowego, a sytuację odwrotną opisano u pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym.

W badaniach wykazano, że w szyszynce występują receptory dla prolaktyny, gonadoliberyny, androgenów i estrogenów. Badania nie potwierdziły zmian dziennego i nocnego wydzielania melatoniny w cyklu miesięcznym, mimo to wydaje się, że melatonina może regulować jajczkowanie (Parry i wsp., 1997). U kobiet podczas zespołu napięcia przedmiesiączkowego występuje niski poziom melatoniny (Paredes i wsp., 1992). Po podaniu dawki 1 lub 2 mg melatoniny w II fazie cyklu lub stosujących pigułkę B-Oval (75 mg melatoniny i niewielką dawkę estrogeny) uzyskano wyraźną poprawę stężenia hormonu we krwi. Inną metodą wpływania na poziom melatoniny, uznaną w leczeniu depresji sezonowej, może być terapia światłem. Stosowanie naświetlania światłem o natężeniu 2500 luksów wieczorem przez 7 dni przed wystąpieniem krwawienia miesięcznego przedłużało wytwarzanie melatoniny, zwiększając jej stężenie.

W 1992 r. Cohen zastosował melatoninę w połączeniu z 0,3 mg noretisteronu jako środek antykoncepcyjny. Obserwacja 3 tys. kobiet, przyjmujących preparat B-Oval, wykazała u pacjentek obniżenie ciśnienia tętniczego, obniżenie poziomu cholesterolu, oraz wyraźną poprawę nastroju (Bellipanni i wsp., 2001; Iwasaki i wsp., 2005; Parry i wsp., 1997; Skałba i wsp. 2006). W okresie perimenopauzy (43-49 lat) i po menopauzie (50-62 lat), kiedy stężenie melatoniny jest obniżone, preparat może łagodzić objawy menopauzy, podobnie do hormonalnej terapii zastępczej (Parry i wsp., 1997; Skałba i wsp., 2006).

Melatonina jest stosowana do łagodzenia skutków andropauzy, występującej u mężczyzn po 50. roku życia, podczas której zmniejsza się wydzielanie niektórych hormonów, między innymi, dehydroepiandrosteronu, hormonu wzrostu, IGF-1, testosteronu, melatoniny. Niedobory hormonów mogą powodować kłopoty ze snem, depresję, uderzenia gorąca, zaburzenia potencji seksualnej (Skałba i wsp., 2006). Wyrównanie poziomu melatoniny u mężczyzn w starszym wieku przyczynia się do usuwania wolnych rodników przyspieszających proces starzenia, ułatwia sen i wpływa korzystnie na samopoczucie pacjentów.

### Receptory dla melatoniny

Receptory dla melatoniny (MT1, MT2) znaleziono w podwzgórzu (jądro nadskrzyżowaniowe), przysadce mózgowej, mózdzku, w mniejszym stopniu w jądrze przykomorowym podwzgórza, wzgórzcu, korze mózgowej, hipokampach, strukturach układu ner-

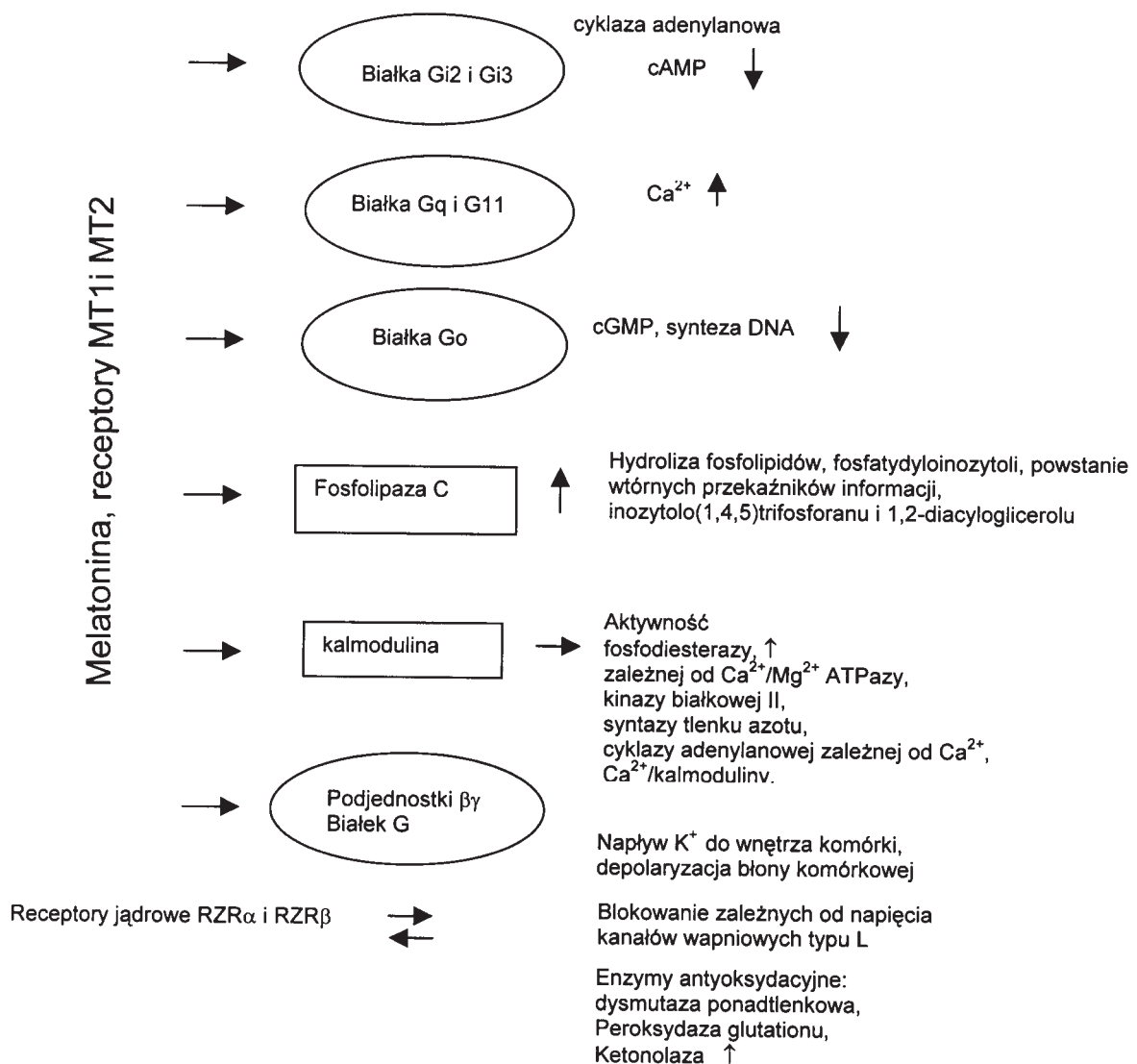
wowego o bogatym unerwieniu dopaminergicznym, siatkówce, tętnicach mózgu, nadnerczach, nerkach, jajnikach, przewodzie pokarmowym, w komórkach układu limfatycznego: makrofagach i limfocytach, i niektórych komórkach nowotworowych. Ekspresję receptora MT3 obserwuje się w wątrobie, nerkach, mózgu, sercu, płucach, mięśniówce jelit, mięśniach gładkich, brunatnej tkance tłuszczowej i oku (Nosjean i wsp., 2000; Pintor i wsp., 2003). Receptory MT1 i MT2 należą do specyficznych receptorów błonowych sprzężonych z białkami regulacyjnymi wiążącymi nukleotydy guanylowe – białkami G – aktywacja tych receptorów powoduje zahamowanie cykazy adenylowej w tkankach docelowych (Jockers i wsp., 2008; Zawilska, 2004). Receptory melatoninowe różnią się budową, wrażliwością na antagonistów, a nawet typem związanego z nimi białka G i mechanizmem wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału. Możliwość włączania bardzo wielu wtórnych przekaźników

wewnątrzkomórkowych wskazuje na duże spektrum efektów wywoływanych przez melatoninę i jej bogate funkcje regulacyjne (rycina 4.).

Według klasyfikacji farmakologicznej z 1998 r. komitetu IUPHR (*ang. International Union of Pharmacology*), wyodrębniono 3 typy receptorów dla melatonininy: MT1, MT2 i MT3. Receptory MT1 o wysokim powinowactwie ( $K_d=20-40$  pmol/l) pikomolarnym oraz receptory MT2 o niskim powinowactwie ( $K_d=160$  pmol/l) nanomolarnym, stymulują układ fosfatydyloinozytolu (Jockers i wsp., 2008). Trzeci typ receptorów MT3 scharakteryzowano jako enzym reduktaza 2-chinonu, który przeciwdziała stresowi oksydacyjnemu, ponieważ zapobiega transferowi elektronu w reakcji z udziałem chinonu (Nosjean i wsp., 2000).

Melatonina jest związkiem lipofilowym, łatwo przechodzi przez błony biologiczne (Zawilska, 2004). Wykazano, że melatonina działa również w tkankach pozbawionych receptorów błonowych, w których od-

**Rycina 4.** Udział receptorów melatonininy w mechanizmach wewnątrzkomórkowych transdukcji sygnału





działuje przez receptory wewnątrzkomórkowe. Sugeruje się istnienie dwóch wewnątrzkomórkowych miejsc działania melatoniny, występującą w cytozolu kalmodulinę i obecne w jądrze komórkowym receptory jądrowe RZR $\alpha$  i RZR $\beta$  (Jockers i wsp., 2008; Zawilska, 2004).

W organizmie występuje odwrotnie proporcjonalna zależność między ilością melatoniny w osoczu a aktywnością receptorów melatoninowych. Obserwowano także dobowe oscylacje gęstości receptorów melatoninowych, dużo więcej receptorów w fazie jasnej cyklu dobowego, mniej receptorów w fazie ciemnej cyklu. Wykazano równocześnie, że hormony płciowe mogą regulować ilość receptorów melatoninowych w podwzgórzu i hipokampie. Podanie testosteronu bądź estradiolu przywracało równowagę w ilości receptorów dla melatoniny, która ulegała zaburzeniu na skutek zablokowania wydzielania hormonów płciowych (Claustrat i wsp., 2005; Pandi-Perumal i wsp., 2008).

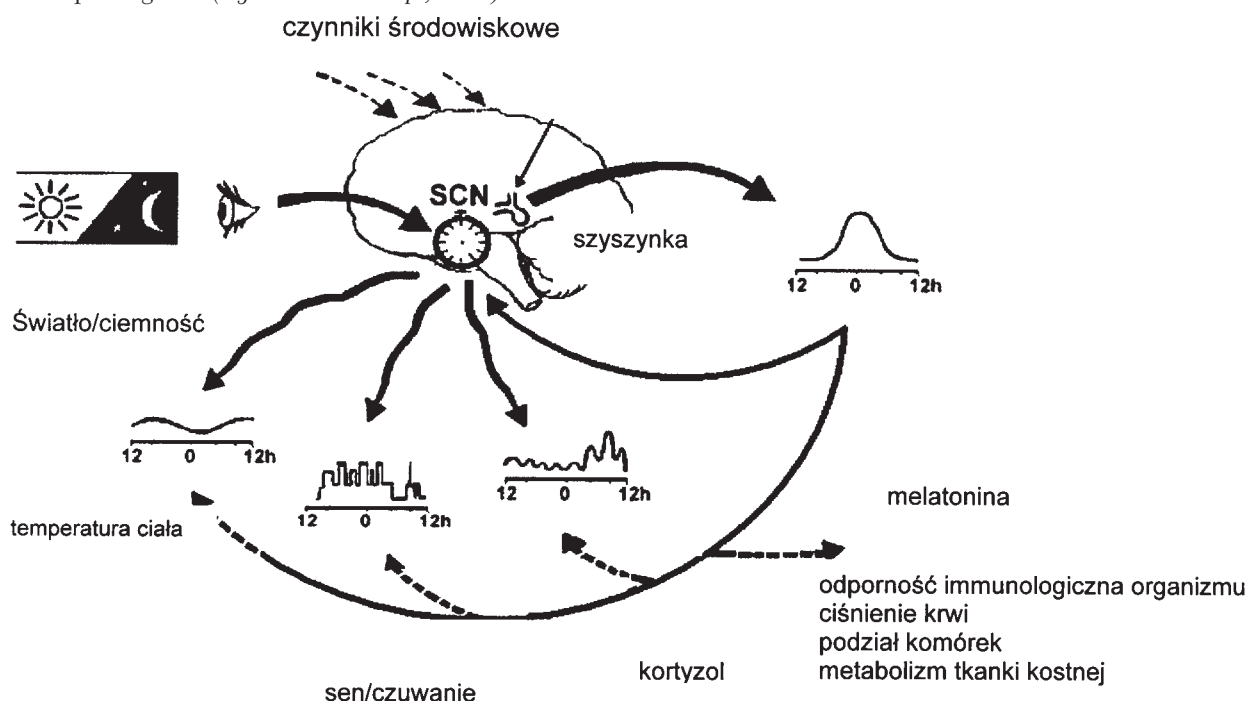
Najnowsze badania (przeprowadzone w okresie krótkiego dnia, światło/ciemność, 8h:16h i długiego dnia, ciemność/światło, 16h:8h) ekspresji genów istotnych dla syntezy melatoniny (N-acetylotransferaza serotoniny, receptor RZR  $\beta$ , indukowany czynnikiem wzrostu nerwów gen B, receptor D4 dopaminy, gen zegarowy period2) wykazały, że ich ekspresja w siatkówce wyprzedza ich ekspresję w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza, która kontroluje z kolei ich ekspresję w szyszynce (Bai i wsp., 2008; Hall, 2000; Harmer i wsp., 2001; Ripperger i wsp., 2001).

## INNE ODDZIAŁYWANIA MELATONINY NA ORGANIZM, ODPORNOŚĆ NA STRES

Postęp w badaniach naukowych doprowadził do określenia na nowo znaczenia szyszynki i melatoniny we wzajemnych procesach sprzężenia zwrotnego i aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Należy podkreślić, że jądro przykomorowe podwzgórza jest również miejscem syntezy neurohormonu CRF (kortykoliberyny), łącząc w ten sposób system regulacji rytmu okołodobowego z czynnością osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, a zwłaszcza z wydzielaniem kortyzolu. Sygnały pochodzące z jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza są przetwarzane przez jądro przykomorowe na sygnały hormonalne i autonomiczne (Wirz-Justice i wsp., 2003). Oscylacje okołodobowe występują na wszystkich poziomach organizacji życia: aktywności enzymów, poziomu hormonów, podziału komórek, temperatury ciała, wydalania niektórych elektrolitów, zmiany poziomu glukozy, reakcji odpornościowych, wrażliwości na ból i środki znieczulające, sprawności intelektualnej, zdolności koncentracji (rycina 5.).

Melatonina, działając w sposób cykliczny, wpływa na podwzgórze, które reguluje liczne procesy fizjologiczne: homeostazę temperatury, rytm snu i czuwania, przemianę tłuszczów, czynności seksualne, itp. W badaniach dowiedziono, że melatonina w mniejszych dawkach sprzyjała uwalnianiu wazopresyny, natomiast w dawkach większych hamowała jej wydzielanie. Kiedy poziom melatoniny jest obniżony, np. w niektórych za-

**Rycina 5.** Regulacja rytmu okołodobowego z czynnością osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, SCN – jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza (wg Claustrat i wsp., 2005)



burzeniach depresyjnych, jednocześnie obserwuje się obniżoną aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (Claustrat i wsp., 2005; Pandi-Perumal i wsp., 2008). Z kolei u pacjentów cierpiących na Zespół Cushing'a, których cechuje hiperkortyzolemia, wykazano również obniżony poziom melatoniny.

Melatonina antagonizuje efekty działania egzogennych kortykosteroidów, takie jak: supresja układu immunologicznego, nasilenie przemian katabolicznych w organizmie, osłabienie funkcji nadnerczy. Jest to szczególnie istotne w przypadku utrzymywania się podwyższonego poziomu kortykosteronu we krwi, który może powodować nietolerancję glukozy, wapnienie naczyń krwionośnych, pogorszenie odporności na infekcje, przyspieszenie starzenia się organizmu oraz choroby nowotworowe (Claustrat i wsp., 2005; Pandi-Perumal i wsp., 2008; Skałba i wsp., 2006). Oprócz podwyższonego poziomu kortyzolu we krwi, niekorzystnym zjawiskiem jest zaburzenie dobowego rytmu jego uwalniania. Poziom kortyzolu jest wysoki rano, utrzymuje się w ciągu dnia i obniża wieczorem. Wykazano, że suplementacja melatoniny może regulować uwalnianie kortyzolu, co świadczy, że melatonina może przeciwdziałać skutkom podwyższonego poziomu kortyzolu (Claustrat i wsp., 2005; Skałba i wsp., 2006).

Uważa się, że zaburzenia snu mogą wpływać niekorzystnie na dobowy rytm ciśnienia tętniczego, jak również mogą przyczynić się do zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym (Claustrat i wsp., 2005; Grossman i wsp., 2006). Melatonina reguluje wiele procesów w organizmie. Obecność receptorów dla melatoniny MT1 i MT2 wykazano w tętnicach wieńcowych u osób zdrowych i cierpiących na chorobę wieńcową (Ekmekcioglu i wsp., 2001; 2003). Rola melatoniny w tętnicach podlega obecnie intensywnym badaniom. Wykazano, że melatonina obniża poziom cholesterolu we krwi i w ten sposób może zapobiegać powstawaniu blaszek miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Wykazano, że melatonina obniża ciśnienie tętnicze zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, jednak dane na temat wpływu melatoniny na ciśnienie tętnicze krwi są niespójne (Claustrat i wsp., 2005; Grossman i wsp., 2006). W eksperymentach obserwowano, że pobudzenie receptorów MT1A prowadzi do zamknięcia kanałów  $K^+$  aktywowanych przez  $Ca^{2+}$  i w konsekwencji powoduje obkurczenie naczyń krwionośnych (Grossman i wsp., 2006). Obserwowano także, że melatonina w małych dawkach (0,1-10 nM) przedłuża i nasila, wywołane przez noradrenalinę, skurcze wyizolowanej tętnicy ogonowej szczurów. Dowiedziono, że wysokie stężenia melatoniny (0,01-1mM) działają wazodylatacyjnie i hamują skurcz naczyń krwionośnych u różnych gatunków zwierząt, a w tym efekcie

prawdopodobnie pośredniczą receptory melatoninowe MT2 (Grossman i wsp., 2006).

Badania wskazują, że melatonina wpływa korzystnie na system immunologiczny organizmu, zarówno u zwierząt jak i u ludzi (Maestroni, 2001; Srinivasan i wsp., 2005). Wpływ melatoniny na system immunologiczny jest złożony, zależy od wielu czynników, dawki melatoniny, kondycji immunologicznej organizmu, wieku, płci, a także pory roku, w której wykonywane są badania, rytmu okołodobowego, stanu fizjologicznego szyszynki, czynników stresowych (Carrillo-Vico i wsp., 2005). Obserwowane u ludzi i zwierząt sezonowe wahania w funkcjonowaniu układu odpornościowego i zaburzeń nastroju są związane z porą roku i korelują z sezonowymi zmianami wydzielania melatoniny, a także niektórych cytokin (IL-6, interferonu typu I, czynnika TNF- $\alpha$ ), jak również z zaburzeniami równowagi w limfocytach typu Th-1. Melatonina zwiększa wagę grasicy – gruczołu dokrewnego, w którym wytwarzane są limfocyty T, pełniące ważną rolę w układzie odpornościowym (Berger, 2008; Carrillo-Vico i wsp., 2005). Melatonina również reguluje krwiotworzenie, oddziałując na specyficzne receptory w komórkach szpiku kostnego (Maestroni, 2001). Wraz z wiekiem grasica zanika, a poziom melatoniny również zaczyna się obniżać po 40. roku życia. W procesie starzenia się organizmu obserwuje się wzrost ilości komórek NK (*ang. natural killers*), granulocytów i makrofagów, zmniejszenie tworzenia aktywnych form tlenu (*ang. ROS*) w monocytach, zakłócenia liczby limfocytów (Berger, 2008; Carrillo-Vico i wsp., 2005). Regulacja funkcji układu odpornościowego przez melatoninę wiąże się możliwością włączania bardzo wielu wtórnych przekaźników wewnątrzkomórkowych, między innymi cAMP, kanałów wapniowych typu L i glutationu (Carrillo-Vico i wsp., 2005). Ponadto wykazano, że melatonina wpływa na układ immunologiczny także przez system opioidowy (Berger, 2008).

Melatonina powinna być stosowana z dużą ostrożnością u osób z podwyższoną aktywnością układu autoimmunologicznego oraz u osób, u których wykazano osłabienie funkcji układu podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Immunoprotekcyjne właściwości melatoniny są jednym z głównych mechanizmów jej potencjalnego działania przeciwnowotworowego. Zdolność aktywacji i tworzenie komórek progenitorowych dla limfocytów i monocytów/makrofagów przez melatoninę prawdopodobnie leży u podłoża procesów zapobiegających rozwojowi chorób nowotworowych (Martins i wsp., 1998; Miller i wsp., 2006). Wyniki badań przedklinicznych sugerują, że właściwości onkostatyczne melatoniny są związane z stymulacją limfocytów typu NK naturalnej

cytotoksyczności, na powierzchni których występują receptory specyficzne dla melatoniny. Dowiedziono, że melatonina wywiera działanie synergistyczne, kiedy jest podawana łącznie z innymi znanymi lekami przeciwnowotworowymi, np. kwasem retinolowym (kwas all-trans witaminy A) (ATRA), co pozwala na stosowanie mniejszych dawek ATRA i zmniejszenie działań niepożądanych. Melatonina wywiera specyficzne właściwości przeciw guzom hormonozależnym, obniża ekspresję receptorów dla estrogeny, w badaniach wykazuje właściwości 'naturalnego przeciwestrogeny', hamuje wywołany estrogenami wzrost nowotworów piersi, uzupełnia onkostatyczne działanie leków o działaniu przeciwestrogenowym (Fischer i wsp., 2006).

Z badań wynika, że melatonina zwiększa zdolność do usuwania wolnych rodników, które mogą uszkadzać zdrowe komórki i przyczyniać się do powstawania komórek nowotworowych. Badania kliniczne wykazały, że melatonina charakteryzuje się możliwością eliminowania z organizmu wolnych rodników, powstających w komórkach w czasie różnych procesów metabolicznych. Wolne rodniki są główną przyczyną pierwotnych uszkodzeń komórek, prowadzących do przemiany zdrowych tkanek w zmienione komórki nowotworowe: uszkadzają błony komórkowe, kod genetyczny i białka wewnątrzkomórkowe (Popławski i Derkacz, 2003). Uważa się, że wolne rodniki mogą przyczyniać się do przyspieszania procesów starzenia organizmu i rozwoju chorób, np. Alzheimerza i Parkinsona, cukrzycy, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, zaćmy, nowotworów. Wykazano, że melatonina jest dwukrotnie silniejszym wymiataczem wolnych rodników niż witamina E i około 5-krotnie silniejszym niż glutation (Fischer i wsp., 2006; Pandi-Perumal i wsp. 2008). Melatonina aktywuje jądrowe receptory retinoidowe RZR $\alpha$  i  $\beta$ , które pośredniczą w ekspresji genów głównych enzymów antyoksydacyjnych, dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationu i ketolazy (Popławski i Derkacz, 2003).

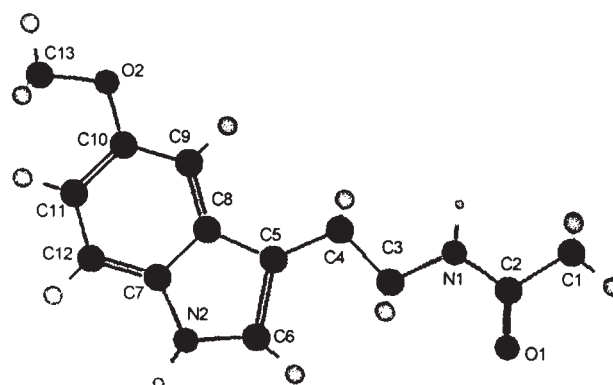
W badaniach eksperymentalnych obserwowano przeciwofleracyjne i proapoptyczne właściwości melatoniny w nowotworze jelita grubego, efekt jest prawdopodobnie mediowany przez receptory MT1 i MT2 dla melatoniny (Skalba i wsp., 2006). Istnieje ciekawa hipoteza, według której rozwój choroby wrzodowej żołądka jest skutkiem między innymi obniżenia wydzielania melatoniny. Wykazano, że najważniejszym, poza szyszynkowym źródłem melatoniny u ssaków, jest przewód pokarmowy, a szczególnie komórki enterochromatofilne. Synteza melatoniny jelitowej nie podlega kontroli zegara biologicznego, a jej rola w organizmie jest mało poznana (Zawilska i Nowak, 1999; 2002). Melatonina chroni błonę śluzową przewodu pokarmowego

przed powstawaniem wrzodów i przyspiesza gojenie zmian indukowanych etanolem, stresem, kwasem acetylosalicylowym, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, oraz ischemia/reperfuzją. Produkty przemiany bakterii (*helicobacter pylori*), przyczyniającej się do rozwoju choroby wrzodowej, powodują wzrost produkcji reaktywnych form tlenu, nasilają peroksydację błon komórkowych i wywołują uszkodzenia DNA komórek gospodarza (Urata i wsp., 1999). W przewodzie pokarmowym melatonina działa ochronnie jako bezpośredni wymiatacz aktywnych form tlenu, ponadto zwiększa wydzielanie wodorowęglanów przez przewód pokarmowy za pośrednictwem receptorów melatoninowych MT2, zlokalizowanych w enterocytach, szczególnie w dwunastnicy. Wykazano, że melatonina obniża kwasowość treści żołądka, zwiększa stężenie gastryny i cholecystokiny w krwi. Oprócz wymienionych mechanizmów melatonina działa ochronnie na śluzówkę żołądka, aktywuje cyklooksigenazę, zwiększa syntezę prostaglandyn i pobudza uwalnianie tlenu azotu (Czarnecki i wsp., 2008). Działanie rozszerzające naczynia krwionośne przez tlenek azotu oraz gastrynę zwiększa przepływ krwi i przyspiesza gojenie się wrzodów.

## SUBSTYTUCJA MELATONINY O PRZEDŁUŻONYM DZIAŁANIU JAKO LECZENIE CHRONOBIOTYCZNE

Melatonina *in vivo* jest głównym produktem pinealocytów szyszynki. W związku z trudnościami technologicznymi w izolowaniu hormonu z tkanki zwierzęcej na dużą skalę oraz ryzykiem zanieczyszczeń mikrobiologicznych (wirusy), uzyskuje się ją na drodze syntezy chemicznej. Syntetyczna oraz endogenna melatonina są identycznymi molekułami o wzorze sumarycznym C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; masie cząsteczkowej 232.28 (rycina 6.).

**Rycina 6.** Melatonina, wzór strukturalny ([wg ch.ic.ac.uk/local/projects/s\\_thipayang/chemdata.html](http://wg.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/chemdata.html))



### Profil farmakokinetyczny melatoniny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do szybko uwalnianej melatoniny

Melatonina jest cząsteczką bardzo szybko eliminowaną z organizmu,  $t_{1/2}$  wynosi jedynie 40-50 minut, najwyższe stężenie w osoczu występuje po 20 minutach od podania doustnego, a następnie stężenie to gwałtownie spada (Garfinkel i wsp., 1997). Aby utrzymać przez kilka godzin efektywne stężenie melatoniny w osoczu należałoby podać bardzo wysoką dawkę lub też powtarzać podawanie leku. Istnieje jeszcze jedna możliwość do podtrzymania efektywnego stężenia endogennej melatoniny w osoczu przez całą noc:

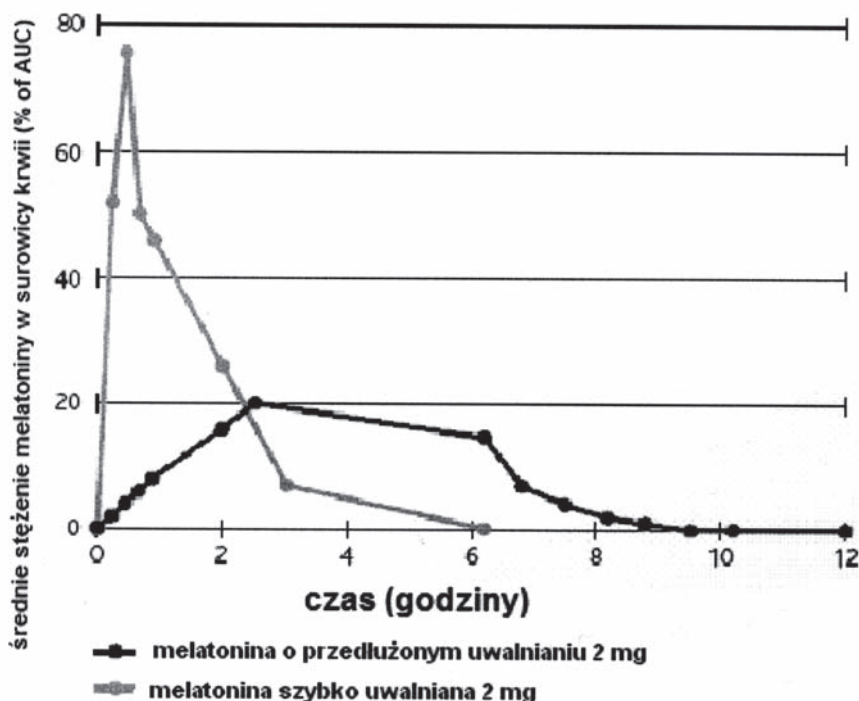
podanie po wieczornym posiłku melatoniny wolno uwalnianej.

Zastosowanie w tabletkę między innymi amoniowego metakrylanu (kopolimeru) pozwala modyfikować właściwości farmakokinetyczne leku (tabela 2.). Dzięki przedłużonemu uwalnianiu uzyskujemy zmodyfikowane działanie, polegające na wprowadzaniu do organizmu w sposób cykliczny, ciągły, małych dawek leku w odróżnieniu do szybko uwalnianej melatoniny. Stosowanie melatoniny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu po posiłku wydłuża czas ( $T_{max}$ ), po którym stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną ( $C_{max}$ ) (rycina 7.). Różnice pomiędzy melato-

**Tabela 2.** Porównanie parametrów farmakokinetycznych melatoniny szybko uwalnianej i melatoniny o przedłużonym uwalnianiu (zmodyfikowane wg Monografia Circadin®, 2008)

	Melatonina o przedłużonym uwalnianiu	Melatonina szybko uwalniana
Wchłanianie	Wchłanianie melatoniny jest całkowite u dorosłych; Jedzenie spowalnia wchłanianie.	Wchłanianie melatoniny jest całkowite u dorosłych;
$T_{max}$	3 godziny (po posiłku); 0,75 h (bez posiłku)	~50 minutes
$C_{max}$	1020 pg/ml (po posiłku) 1176 pg/ml (bez posiłku).	2,175±1,645 pg/ml (stan niezależny od posiłku)
Biodostępność	15%	15%
$T_{1/2}$	3,5-4 godzin	~60 minut
Wiązanie się z Białkami osocza	~60% <i>in vitro</i>	~60% <i>in vitro</i>

**Rycina 7.** Wykres ukazujący zmiany stężeń melatoniny w czasie (dla melatoniny szybko uwalnianej oraz melatoniny o przedłużonym działaniu) (wg Monografia CircadinR, 2008)



niną szybko uwalnianą a melatoniną o przedłużonym uwalnianiu dotyczą parametrów farmakokinetycznych związanych z procesami wchłaniania oraz dystrybucji. Wchłanianie obu postaci farmaceutycznych leku jest całkowite.

### **Wchłanianie, dystrybucja i biodostępność**

U osób dorosłych wchłanianie melatoniny o przedłużonym uwalnianiu podanej doustnie jest całkowite, ale może zmniejszać się nawet o 50% u osób w podeszłym wieku. Farmakokinetyka melatoniny jest liniowa w zakresie dawek 2 – 8 mg. Dostępność biologiczna leku jest rzędu 15%, co wynika ze znacznego efektu pierwszego przejścia, z szacowanym metabolizmem przy pierwszym przejściu przez wątrobę na poziomie 85%.  $T_{max}$  występuje po 3 godzinach, po posiłku. Spożycie posiłku ma wpływ na szybkość wchłaniania i  $C_{max}$  melatoniny o przedłużonym działaniu. Po doustnym podaniu tabletki Circadin® – 2 mg, spożycie posiłku opóźniło wchłanianie melatoniny, prowadząc do późniejszego  $T_{max} = 3,0$  h, w porównaniu do  $T_{max} = 0,75$  h i niższego maksymalnego stężenia leku w osoczu bez posiłku ( $C_{max} = 1020$  pg/ml, w porównaniu do  $C_{max} = 1176$  pg/ml). *In vitro* melatonina wiąże się z białkami osocza w około 60%. Melatonina wiąże się głównie z albuminami, alfa-1-kwaśną glikoproteiną i lipoproteinami o dużej gęstości (Cavallo i wsp., 1996; DeMuro i wsp., 2000; Lane i wsp., 1985).

### **Metabolizm melatoniny**

Melatonina jest metabolizowana głównie przy udziale enzymów CYP1A. Jednak nie można wykluczyć metabolizmu melatoniny również przez izoenzymy CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450, ponieważ zaobserwowano, że fluwoksamina zwiększa stężenia melatoniny. W związku z tym, możliwe są interakcje między melatoniną i innymi substancjami i lekami w efekcie ich oddziaływania na enzym CYP1A. Głównym metabolitem melatoniny jest 6-sulfatoksymelatonina (6-S-MT), która nie wykazuje aktywności biologicznej. Biotransformacja leku następuje w wątrobie. Metabolit jest całkowicie wydalany w ciągu 12 godzin od przyjęcia leku. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 3,5 – 4 godziny (Cavallo i wsp., 1986; Circadin® Monograph, 2008; DeMuro i wsp., 2000; Lane i wsp., 1985).

### **Biotransformacja i eliminacja**

Eliminacja leku – melatoniny o przedłużonym uwalnianiu, następuje poprzez wydalanie metabolitów z moczem – 89% w postaci koniugatów 6-hydroksymelatoniny z kwasem siarkowym lub glukuronowym, a 2% jest wydalane w postaci niezmięnionej. Melatonina nie kumuluje się w organizmie. Świadczy

o tym badanie, w którym stężenie melatoniny we krwi oznaczano 2 godziny po podaniu jednorazowym tabletki Circadin® ( $411,4 \pm 56,5$  pg/ml) oraz po 1 i 3 tygodniach codziennego podawania ( $432,00 \pm 83,2$  pg/ml) (Cavallo i wsp., 1996; DeMuro i wsp., 2000; Lane i wsp., 1985). W badaniu, w którym oceniano wpływ hormonów na farmakokinetykę melatoniny u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (20 do 33 lat) i w okresie pomenopauzalnym (45 do 60 lat) wykazano, że okres menopauzy nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne leku (Maestroni, 2001).

### **Interakcje melatoniny o przedłużonym działaniu z innymi lekami**

Niektóre leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), np. fluwoksamina, zwiększają stężenie  $C_{max}$  melatoniny w surowicy nawet dwunastokrotnie, dlatego nie należy stosować tych leków łącznie (fluwoksamina hamuje metabolizm melatoniny poprzez inhibicję izoenzymów CYP1A2 i CYP2C19) (Hartter i wsp., 2000). Podobnie należy zachować ostrożność u chorych leczonych 5- lub 8-metoksypso-ralenem, jak również cymetydyną, leki te zwiększają stężenia melatoniny we krwi poprzez hamowanie jej metabolizmu. Induktory CYP1A2, takie jak karbamazepina i ryfampicyna, zmniejszają stężenie melatoniny w osoczu (Circadin® Monograph, 2008).

Istnieją doniesienia, że estrogeny (np. środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) zwiększają stężenia melatoniny poprzez hamowanie jej metabolizmu, przez wpływ na enzymy CYP1A1 i CYP1A2. Palenie papierosów może zmniejszać stężenia melatoniny w wyniku indukowania enzymu CYP1A2.

Zaburzenia snu są jednym z działań niepożądanych antagonistów receptorów adrenergicznych. W badaniu wykonanym w roku 1998 mierzono wpływ antagonistów adrenergicznych  $\beta$  na poziom wydzielanej melatoniny (w przeliczeniu na stężenie 6-S-MT – główny metabolit melatoniny). W badaniu tym zaobserwowano, że jedynie (S) – enancjomery propranololu (80% redukcja stężenia 6-S-MT) oraz atenololu (86% 6-S-MT) redukowały stężenie 6-S-MT w moczu pacjentów. (R) – enancjomery nie wykazywały takiego działania. Efekt ten wyjaśnia mechanizm wystąpienia zaburzeń snu wywołanych przez antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (Stoschitzky i wsp., 1999). W innym badaniu potwierdzono wyżej wymienione dane i wykazano dawkozależny efekt propranololu na redukcję stężenia melatoniny (Mayeda i wsp. 1998). W świetle tych wyników, suplementacja melatoniną może mieć istotny wpływ na redukcję działań niepożądanych leków  $\beta$ -adrenolitycznych, związanych z zaburzeniami snu (Stoschitzky i wsp. 1999).

### Stosowanie kliniczne melatoniny o przedłużonym działaniu w leczeniu bezsenności u osób dorosłych

Korzystny wpływ melatoniny na regulację snu u ludzi, tzn. szybsze zasypianie i poprawę jego architektury, jest znany od 40 lat (Zhdanova i wsp., 2002). Jednak badania przedkliniczne, oceniające wpływ melatoniny na jakość snu, nie dawały jednoznacznej odpowiedzi co do efektywności tej substancji w leczeniu zaburzeń snu. U kotów, podanie melatoniny w dawce 15-30  $\mu\text{g}$  ułatwiało zasypianie. Melatonina podana dożylnie w dawce 1-100 mg indukowała sen wolnofalowy i hamowała sen REM. W niektórych badaniach wykazywano, że melatonina lub jej analogi stosowane w bardzo wysokich dawkach (2,5 – 10 mg/kg) mają właściwości nasenne, w innych badaniach takie dawki były nieefektywne, a niekiedy nawet powodowały bezsenność u szczurów lub chomików (Zhdanova i wsp., 2002). Uważa się, że głównymi przyczynami rozbieżności w badaniach przedklinicznych mogły być różnice w aktywności dobowej zwierząt różnych gatunków. U zwierząt prowadzących aktywny tryb życia w nocy, największe ilości melatoniny są wytwarzane w okresie czuwania, natomiast u zwierząt prowadzących aktywny tryb życia w dzień melatonina jest wytwarzana podczas snu. Dlatego badania na zwierzętach prowadzących nocny tryb życia (np. szczury, myszy) nie odzwierciedlają wpływu melatoniny na regulację snu u człowieka. Zastosowanie melatoniny u zwierząt (naczelne; 3 gatunki makaków, *m. nemestrina*, *m. mulata*, *m. fascicularis*) o podobnej jak u ludzi dziennej aktywności, pozwalały na uzyskanie bardziej jednoznacznych wyników (Zhdanova i wsp., 2002). W badaniach wykazano, że podanie melatoniny w niskich dawkach, tzn. 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w dzień, zwiększało jej stężenie w osoczu do poziomu: 49-84 pg/ml, zbliżonego do fizjologicznego stężenia melatoniny w nocy. Wielokrotne podawanie melatoniny w dawkach 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  wpływało na aktywność zwierząt i przebieg snu. Dawki te indukowały sen godzinę po podaniu melatoniny. Ponadto, wykonano badania, w których podawano przewlekle melatoninę w dawce 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  przez okres czterech tygodni. Wykazano, że melatonina skracała czas latencji snu, wydłużała całkowity czas jego trwania o około jedną godzinę w porównaniu z grupą kontrolną. Po zastąpieniu melatoniny przez placebo, w ciągu dwóch dni u wszystkich zwierząt parametry snu i czuwania powróciły do poziomu jak przed rozpoczęciem suplementacji melatoniny (Zhdanova, 2005; Zhdanova i wsp., 2002). W badaniach przedklinicznych wykazano, że melatonina w dawce od 3 do 5 mg/kg nie wykazywała właściwości nasennych, natomiast wyższa dawka (10

mg/kg), podana dootrzewnowo, powodowała działanie nasenne, co zostało potwierdzone analizą EEG (Huber i wsp., 1998; Wang i wsp., 2003).

Podobny wpływ melatoniny na przebieg snu uzyskano w badaniach u ludzi (Lemoine i wsp., 2007; Middelton i wsp., 1996; Wade i wsp., 2008). Na podstawie wielośrodkowych badań z 2007 roku (spełniających standardy dobrej praktyki klinicznej), obejmujących pacjentów, u których zdiagnozowano pierwotną bezsenność (powyżej 55. roku życia, obu płci) wykazano, że przyjmowanie wolno uwalniającej się melatoniny w dawce 2 mg przez trzy tygodnie wpływało korzystnie na parametry snu (Lemoine i wsp., 2007; Wade i wsp., 2008). U 47% z pacjentów przyjmujących melatoninę, na podstawie wyników kwestionariusza oceny snu (ang. LSEQ, *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*), stwierdzono poprawę jakości snu oraz samopoczucia. Ponadto nie obserwowano różnic w jakości snu u pacjentów przyjmujących wcześniej inne leki nasenne, w porównaniu do pacjentów nie przyjmujących innych leków nasennych. Jednocześnie nie obserwowano występowania zespołu odstawiennego. Lek nie pogarszał funkcji poznawczych ani nie wpływał na zdolności psychomotoryczne. W badaniu zaobserwowano nieliczne działania uboczne, takie jak: biegunka, krwimocz, infekcje dróg moczowych, które występowały zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Należy jednak pamiętać, że w badaniach podawano melatoninę przez trzy tygodnie, ponieważ omawiany lek jest rekomendowany do terapii 3-tygodniowej. Pacjenci stosują jednak suplementację melatoniny przez dłuższy czas. Nie ma to oczywiście wpływu na skuteczność leku, gdyż nie powoduje on wystąpienia tolerancji, jednakże przy dłuższym, stosowaniu (np. przez kilka lat) mogą pojawić się inne działania niepożądane. W badaniu wykazano, że stosowanie melatoniny przez okres 4 miesięcy u młodych (23 lata) zdrowych ochotników u części z nich (dwóch na ośmiu), hamowało wydzielanie czynnika uwalniającego gonadotropiny w podwzgórzcu, zmniejszyło wydzielanie hormonu gonadotropowego z przysadki, co skutkowało zaburzeniem wydzielania hormonów płciowych i zmniejszeniem żywotności plemników (Luboshitzky i wsp., 2002).

Melatonina ma odmienne działanie nasenne niż klasyczne leki nasenne (benzodiazepiny), reguluje architekturę snu, korzystne efekty działania są widoczne po pewnym czasie systematycznego stosowania leku. U większości pacjentów skutek działania melatoniny jest widoczny po tygodniu jej przyjmowania, niekiedy wymaga dłuższego okresu czasu – dwóch, trzech tygodni, w zależności od nasilenia zaburzeń.

Typowe leki nasenne wywołują sen pozbawiony snu REM, czyli stadia snu z szybkimi ruchami gałek

ocznych i spadkiem napięcia mięśniowego. Wykazano, że sen REM, pojawiająca się kilkakrotnie w ciągu snu, odpowiada za właściwą regenerację czynności OUN (Lockley i wsp., 2000; Skałba i wsp., 2006; Skene o wsp., 1999; Zawilska i Nowak, 2002). Melatonina, podobnie jak stymulacja światłem, powoduje przesuwanie faz okołodobowych rytmów biologicznych. U człowieka działanie światła i melatoniny jest przeciwstawne. Melatonina zastosowana wieczorem przyspiesza fazy rytmów okołodobowych, podczas gdy światło je opóźnia. Natomiast lek podany rano opóźnia fazy rytmów okołodobowych. Poznanie i zrozumienie mechanizmów i okien czasowych, w których melatonina i światło synchronizują zegar biologiczny, jest podstawą opracowania strategii terapeutycznych i leczenia zaburzeń snu z zastosowaniem melatoniny. Dotyczy to zaburzeń wynikających z zakłócenia cyklu okołodobowego (krótszego lub dłuższego niż 24 h), w tym zaburzenia snu u osób niewidomych, zespołu opóźnionego stadium snu, pogorszenia jakości snu w procesie starzenia. Łącznie, światło i melatoninę stosuje się w zaburzeniach związanych z pracą zmianową i związanych ze zamianą stref czasowych (*ang. jet lag*) (Lockley i wsp., 2000; Skałba i wsp., 2006; Skene i wsp., 1999; Zawilska i Nowak, 2002).

Jeśli niedobór melatoniny w organizmie wynika z dysfunkcji cyklu okołodobowego organizmu, czy osłabienia funkcjonowania szyszynki wraz z wiekiem, melatonina poprawia mechanizmy biologicznego zegara, związanego z wytwarzaniem rytmów okołodobowych. Badania dowiodły, że deficyty stężenia melatoniny, obserwowane u pacjentów cierpiących na bezsenność, wynikają z zakłóceń syntezy melatoniny lub spowolnienia procesu jej wydzielania. Kontynuowanie systematycznego przyjmowania melatoniny powoduje utrzymywanie się jej odpowiedniego poziomu (Copinschi i wsp., 2000; Hofman, 2000).

### **Działania niepożądane występujące przy stosowaniu melatoniny o przedłużonym uwalnianiu**

W badaniach klinicznych (ogółem 1361 pacjentów stosujących Circadin® i 1247 pacjentów otrzymujących placebo przez trzy tygodnie, z rozpoznaniem przewlekłej bezsenności) reakcje niepożądane zgłoszono u 37,0% pacjentów leczonych produktem Circadin®, w porównaniu z 31,8% otrzymujących placebo (Garfinkel i wsp., 1995; Glass i wsp., 2005). Do najczęstszych reakcji niepożądanych należały: astenia, ból głowy i zapalenie gardła. Podobne objawy występowały również często w grupie pacjentów, którym podawano Circadin®, z częstością jak po placebo. W badaniu tym wykazano, że melatonina o przedłu-

żonym uwalnianiu nie wykazuje niebezpiecznych działań niepożądanych.

Wyrównanie niedoboru melatoniny powinno uwzględniać przyczynę powstania zaburzeń snu. Znaczny odsetek chorych z zaburzeniami rytmu okołodobowego stanowią osoby w podeszłym wieku. Dawkowanie w celu przeciwdziałania procesom starzenia wyraźnie różni się od wskazań przy przeciwdziałaniu bezsenności lub skutkom zmian stref czasowych. Podawanie melatoniny jest wskazane u osób, które mają obniżony poziom endogennej melatoniny we krwi, tzn. naczelnym wskazaniem jest wyrównanie niedoboru tej substancji w organizmie. W terapii melatoninowej należy więc mieć na uwadze wyrównanie poziomu melatoniny w organizmie i nie należy przekraczać wartości fizjologicznych, mierzonych stężeniem głównego metabolitu melatoniny. Najczęściej stosowaną dawką melatoniny o przedłużonym uwalnianiu jest 2 mg raz na dobę. Lek należy podawać 1–2 godziny przed snem, po posiłku. Dawkę tę należy stosować przez okres około trzech tygodni. W przypadku osób, które mają wysoki poziom substancji, stosowanie egzogennej melatoniny nie wpływa na jakość ich snu. W tej sytuacji podłożem zaburzeń są prawdopodobnie inne przyczyny. Z tego względu, poza szczególnymi przypadkami, nie zaleca się podawania melatoniny dzieciom, bowiem w dzieciństwie produkcja melatoniny jest najintensywniejsza. Podobna zasada dotyczy kobiet w ciąży i w okresie laktacji. Melatoniny nie powinny stosować kobiety przed planowaną ciążą, gdyż może działać antykoncepcyjnie, kobiety w okresie ciąży i karmienia, chorzy z zaburzeniami psychicznymi, cierpiący na uporczywe alergie i choroby autoimmunologiczne, niewydolność nerek, oraz niektóre nowotwory, np. białaczkę, osoby przyjmujące leki sterydowe.

Chociaż melatonina w sposób naturalny reguluje zaburzenia snu i według obecnych badań można ją bezpiecznie łączyć z innymi lekami, to jednak wszystkie działania melatoniny w zależności od wieku, płci, warunków geograficznych i innych czynników nie są jeszcze dokładnie wyjaśnione. Podobnie nie udokumentowano długotrwałego wpływu podawania egzogennej melatoniny na organizm.

### **PERSPEKTYWY STOSOWANIA MELATONINOWEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ PRZY STOSOWANIU BENZODIAZEPIN. ZASTOSOWANIE MELATONINY W TERAPII ODSTAWIENIA 1,4-BENZODIAZEPIN**

Odłącznym i bardzo trudnym problemem klinicznym jest leczenie bezsenności u pacjentów geria-

trycznych. U osób w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych, wynikających z stosowania leków nasennych. Metabolizm leków podlegających reakcjom utleniania, np. diazepam czy nitrazepam, jest wolniejszy, nie zmienia się natomiast metabolizm leków sprzęganych z kwasem glukuronowym, jak oksazepam, lorazepam i temazepam (Roth i wsp., 2001). Podawanie pochodnych 1,4-benzodiazepiny, zwłaszcza substancji o długim okresie półtrwania, ludziom w podeszłym wieku, zwiększa ryzyko zaburzeń świadomości, upadków i złamania szyjki kości udowej (Gmitrowicz, 1996; Nowak i Zawilska, 1998; Pinder, 2000; Redwine i wsp., 2000; Skalba i wsp., 2006).

W badaniach, w których oceniano interakcje pomiędzy melatoniną a najczęściej stosowaną grupą leków nasennych, tzn. 1,4-benzodiazepinami wykazano, że stosowanie suplementacji melatoniną o przedłużonym uwalnianiu u ludzi w podeszłym wieku wywierało korzystne efekty. Decyzję o zastosowaniu melatoniny o przedłużonym uwalnianiu zamiast melatoniny szybko uwalnianej, podjęto na podstawie wcześniej wykonanych badań, w których wykazano, że melatonina szybko uwalniana ułatwiała jedynie zasypianie, nie wpływała natomiast na inne parametry snu (Haimov i wsp., 1995). W badaniu trwającym trzy tygodnie podawano wolno uwalnianą melatoninę w dawce 2 mg przez cały okres leczenia. Bezpośrednio po zakończeniu terapii badano następujące parametry snu: czas zasypiania, całkowity czas trwania snu, ilość przebudzeń, początek czuwania po zaśnięciu. W grupie przyjmującej melatoninę wolno uwalnianą, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono skrócenie czasu zasypiania, zmniejszenie ilości przebudzeń w czasie trwania snu, wydłużenie całkowitego czasu trwania snu. Jednocześnie w badaniu wykazano, że melatonina o przedłużonym uwalnianiu korzystnie wpływała na jakość snu u osób w podeszłym wieku, stosujących łącznie benzodiazepiny i melatoninę, w porównaniu z grupą kontrolną, przyjmującą wyłącznie benzodiazepiny (Garfinkel i wsp., 1997). Natomiast efekt terapeutyczny u osób przyjmujących łącznie benzodiazepiny i melatoninę był podobny jak w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie melatoninę, w porównaniu do grupy kontrolnej, której podawano placebo. W badaniach obserwowano, że melatonina stosowana jako chronobiotyk potencjalizuje działanie benzodiazepin. Dlatego wydaje się, że efekty stosowania zastępczej terapii melatoniną mogą być bardziej widoczne u pacjentów przyjmujących benzodiazepiny niż u pacjentów stosujących wyłącznie melatoninę (Dhanaraj i wsp., 2004; Garfinkel i wsp., 1997; Wu i wsp., 1999).

Ponieważ zaobserwowano, że podczas snu dochodzi do wzrostu stężenia GABA w podwzgórzu, przypuszcza się, że GABA może odgrywać istotną rolę w regulacji architektury snu (Nitz i wsp., 1996). Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) jest jednym z najważniejszych neuroprzekaźników hamujących w OUN (Krnjevic i wsp., 1967). 30-50% wszystkich synaps stanowią synapsy GABA-ergiczne (Paredes i wsp., 1992). 1,4-benzodiazepiny łącząc się z miejscem benzodiazepinowym w receptorze jonotropowym GABA-A zmieniają jego konformację (modulacja allosteryczna), potencjalizując działanie endogenego kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego. W badaniach wykazano, że wzrost stężenia GABA hamuje syntezę i wydzielanie melatoniny (McIntyre i wsp., 1989).

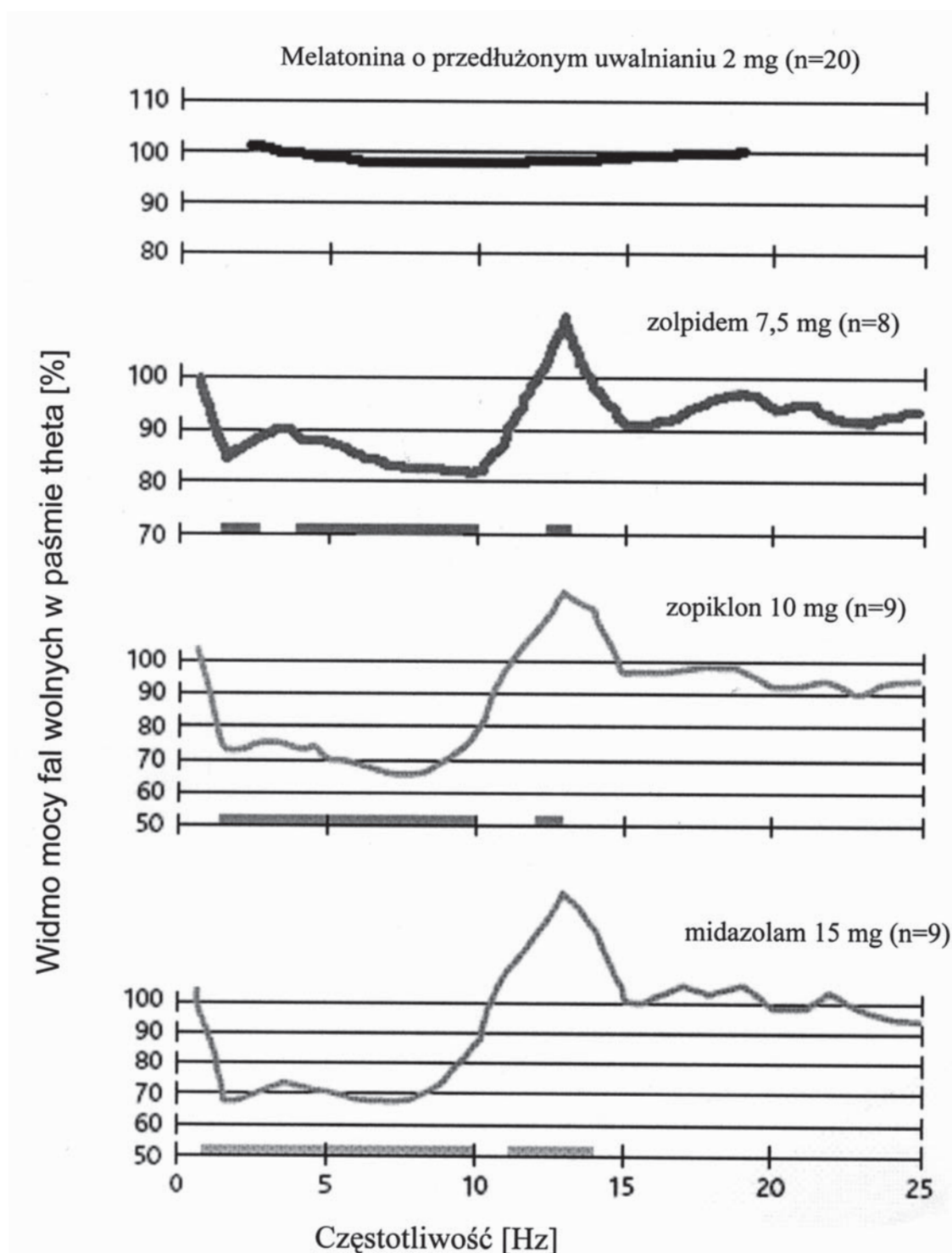
Coraz więcej dowodów wskazuje na interakcje układu GABAergicznego z melatoniną; melatonina wpływa na funkcję receptora GABA-A, w niektórych efektach farmakologicznych melatoniny pośredniczy receptor GABA-A (Wang i wsp., 2003). W badaniach przedklinicznych wykazano, że melatonina zwiększa wiązanie GABA oraz benzodiazepin do miejsc wiążących na receptorach GABA-A (Gomar i wsp., 1993). Jednocześnie stwierdzono, że benzodiazepiny zmniejszają wiązanie melatoniny do receptorów melatoninowych i efekt ten może być osłabiony poprzez podanie melatoniny (Atsmon i wsp., 1996). Zaobserwowano również, że melatonina może uczestniczyć w modulacji allosterycznej niektórych podjednostek receptora GABA-A. W badaniach *in vitro*, wykazano, że łączne podanie melatoniny i [ $^3$ H]-muscimolu (agonista receptorów GABA-A) zwiększa liczbę miejsc wiążących radioligand (Coloma i wsp., 1984). Ten wynik potwierdziły kolejne badania *in vitro*, w których zaobserwowano, że melatonina zwiększa liczbę miejsc wiązania GABA i 1,4-benzodiazepin do receptora GABA-A (Gomar i wsp., 1993; Niles i wsp., 1987; Wang i wsp., 2003).

Istnieją doniesienia, że u pacjentów cierpiących na bezsenność i uzależnionych od benzodiazepin można zastosować zastępczą terapię melatoninową (Dagan i wsp., 1998; 1997; Lemoine i wsp., 2007). Suplementacja melatoniną pozwala na zmniejszenie dawek stosowanych benzodiazepin, a w niektórych przypadkach na całkowite ich odstawienie (Dagan i wsp., 1998; 1997).

Podawanie melatoniny o przedłużonym działaniu w odróżnieniu do benzodiazepin, tonizuje wyładowania elektryczne w mózgu, tzn. zapis czynności mózgu jest bardziej stabilny. Efekt ten potwierdzono badaniami EEG (rycina 8.).



**Rycina 8. EEG.** Widmo mocy fal wolnych w paśmie theta [%] (*ang. power density*) dla melatoniny, zolpidemu, zopiklonu oraz midazolamu (*wg Monografia Circadin<sup>®</sup>, 2008*)



#### LEKI WPŁYWAJĄCE NA AKTYWNOŚĆ UKŁADU MELATONINERGICZNEGO

Upośledzenie mechanizmów synchronizujących rytmy okołodobowe prawdopodobnie wpływa na wahania nastroju. Próby oddziaływania na zmiany rytmów znane są od dawna, np. stosowanie terapii światłem.

Od pewnego czasu poszukuje się metod farmakoterapii, których celem jest bezpośrednie korygowanie zaburzeń układu melatoninergicznego. Pierwszym syntetycznym agonistą receptorów MT1 i MT2 dla melatoniny był Ramelteon (Karim i wsp., 2006).

Kolejnym analogiem melatoniny jest agomelatyna, pochodna naftalenu, agonista receptorów MT1 oraz

kompetytywny antagonist receptorów serotoniner-  
gicznych 5 HT<sub>2C</sub> (Ying i wsp., 1996).

W fazie badań przedklinicznych i klinicznych prowadzone są badania nad nowymi lekami wpływającymi na uwalnianie melatoniny: np. BMS-214778 – agonista receptorów MT<sub>2</sub>, β-metylo-6-chloro-melatonina, lub antagonist receptorów melatoninowych, luzindol. Przypuszcza się, że te leki będą stosowane w leczeniu różnych zaburzeń związanych z rytmami okołodobowymi (Karim i wsp., 2006; Leproult i wsp., 2005; Zemlan i wsp., 2005).

### **PERSPEKTYWY STOSOWANIA PREPARATÓW REGULUJĄCYCH AKTYWNOŚĆ MELATONINOWĄ DLA INNYCH WSKAZAŃ MEDYCZNYCH**

Wielokierunkowe działanie melatoniny i różnorodność procesów biologicznych, w których bierze udział, pozwalają przypuszczać, że leki melatoninowe mogą być w przyszłości stosowane w wielu zaburzeniach klinicznych jak:

- a) poprawa architektury snu, w narkolepsji,
- b) leczenie skojarzone zaburzeń układu endokrynnego i odpornościowego, np. u chorych na AIDS,
- c) profilaktyka i leczenie skojarzone chorób nowotworowych: sutka, prostaty, jelita grubego,
- d) regulacja cyklu miesięczkowego, działanie antykoncepcyjne,
- e) poprawa funkcji poznawczych, psychicznych i emocjonalnych w padaczce, depresji,
- f) leczenie schorzeń powodujących neurodegenerację: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, oraz chorób układu naczyniowego i pokarmowego,
- g) przeciwdziałanie procesom starzenia organizmu, poprawa wzroku.

Wydaje się też prawdopodobne wprowadzanie nowych postaci preparatów z melatoniną, np., stosowanie melatoniny w postaci tabletki dwurdzeniowej, w której jeden rdzeń stanowiłby metakrylan amoniowy lub inny neutralny kopolimer, a drugą częścią tabletki lub jej powłoką byłaby masa tabletkowa, zawierająca szybko uwalnianą melatoninę. Taka postać leku mogłaby jeszcze lepiej imitować cykliczne zmiany fizjologicznego uwalniania melatoniny.

### **PODSUMOWANIE**

Suplementacja preparatem melatoniny o przedłużonym uwalnianiu wydaje się szczególnie celowa u pacjentów po 55. roku życia, u których występują

zaburzenia snu spowodowane niedoborem melatoniny. Przyjmowanie leku przez osoby, które mają prawidłowe stężenie substancji w osoczu może doprowadzić do rozregulowania procesów syntezy i sekrecji endogennej melatoniny, szczególnie dotyczy ten problem dzieci i osób młodych, u których produkcja melatoniny jest najintensywniejsza.

Istotnym celem suplementacji melatoniną o przedłużonym uwalnianiu może być wyrównywanie stężenia (do poziomu fizjologicznego) melatoniny u pacjentów przyjmujących 1,4-benzodiazepiny, ponieważ leki te powodują zmniejszenie jej uwalniania. Melatonina pomaga zmniejszyć dawki benzodiazepin i może ułatwić ich odstawienie w przypadku uzależnienia. Melatonina może również redukować objawy bezsenności, które występują jako działanie niepożądane przy stosowaniu antagonistów receptorów β-adrenergicznych. Istotne jest również to, że melatonina nie wywołuje tolerancji, uzależnienia, jak również nie wykazuje niebezpiecznych działań niepożądanych. Do suplementacji melatoniną należy jednak podchodzić ostrożnie, szczególnie w przypadku przewlekłego jej przyjmowania, ponieważ nie udokumentowano skutków wieloletniej terapii melatoninowej. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują na korzystne działanie melatoniny w wielu innych schorzeniach. Jednak skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania powinny być potwierdzone dobrze kontrolowanymi badaniami klinicznymi.

### **PIŚMIENNICTWO**

1. Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogene-containing oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 425-428.
2. Atsmon J, Oaknin S, Laudon M, Laschiner S, Gavish M, Dagan Y i wsp. Reciprocal effects of chronic diazepam and melatonin on brain melatonin and benzodiazepine binding sites. *J Pineal Res* 1996; 20: 65-71.
3. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974; 184: 1341-1348.
4. Bai L, Zimmer S, Rickes O, Rolheder N, Holthues H, Engel L i wsp. Daily oscillation of gene expression in the retina is phase-advanced with respect to the pineal gland. 2008; 1203: 89-96.
5. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol* 2001; 36: 297-310.
6. [benbest.com/nutrceut/melatonin.html](http://benbest.com/nutrceut/melatonin.html).
7. Berger J. A two-clock model of circadian timing in the immune system of mammals. *Pathologie Biologie* 2008; 56: 286-291.
8. Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA i wsp. Dose-response relationship for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996; 379: 540-542.
9. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* 1996; 21: 200-213.

10. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ i wsp. A review of the multiple actions of melatonin on the immune systems. *Endocrinol* 2005; 27: 189-200.
11. Cavallo A, Ritschel WA. Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1882-1886.
12. [ch.ic.ac.uk/local/projects/s\\_thipayang/chemdata.html](http://ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/chemdata.html).
13. Circadin=Monograph 2008.
14. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
15. Coloma FM, Niles LP. In vitro effects of melatonin on [3H]muscimol binding in rat brain. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1984; 8: 669-72.
16. Copinschi G, Spiegel, Leproult R, Van Cauter E. Pathophysiology of human circadian rhythms. *Novartis Found Symp* 2000; 277: 143-157.
17. Czarnecki R, Czerwonka – Szafarska M, Kędziora J, Murawska S. Ocena wydzielenia melatoniny u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy zakażeniem *Helicobacter pylori* lub bez zakażenia. *Przeg Gasteriol* 2008; 3: 102-107.
18. Czeisler CA, Shanan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS i wsp. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 1995; 332: 6-11.
19. Dagan Y, Yovel I, Hallis D, Eisenstein M, Raichik J. Evaluating the role of melatonin in long-term treatment of delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Chronobiol Int* 1998; 15: 181-190.
20. Dagan Y, Zisapel N, Nof D, Laudon M, Atsmon J. Rapid reversal of tolerance to benzodiazepine hypnotics by treatment with oral melatonin: a case report. *Eur Neuropharmacol* 1997; 7: 157-60.
21. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, Menhinick AM, Bertino JS, Jr. The absolute bioavailability of oral melatonin. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 781-784.
22. Dhanaraj E, Kumar VSN, Podusi R. Melatonin inhibits the development of tolerance to U-50,488H analgesia via benzodiazepine-GABA-A-ergic mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 79: 733-737.
23. Ekmekcioglu C, Haslmayer P, Philipp C, Mehrabi MR, Glogar HD, Grimm M i wsp. Expression of the MT<sub>1</sub> melatonin receptor subtype in human coronary arteries. *J Recept Signal Transduct Res* 2001; 21: 85-91.
24. Ekmekcioglu C, Thalhammer T, Humpeler S, Mehrabi MR, Glogar HD, Holzenbein T i wsp. The melatonin receptor subtype MT<sub>2</sub> is present in human cardiovascular system. *J Pineal Res* 2003; 35: 40-44.
25. Fischer TW, Żmijewski MA, Zbytek B, Sweatman TW, Slominski RM, Wortsman J i wsp. Oncostic effects of the indole melatonin and expression of its cytosolic and nuclear receptors in cultured human melanoma cell lines. *Int J Oncol* 2006; 29: 665-672.
26. Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs. *Archiv Gerontol Geriat* 1997; 24: 223-231.
27. Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. Improvement in sleep quality in elderly people by controlled-released melatonin. *Lancet* 1995; 346: 541-544.
28. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE i wsp. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risk and benefits. *BMJ* 2005; 331: 1169-1175.
29. Gmitrowicz A. Zaburzenia snu w praktyce psychiatrycznej, Postępy Psych Neurol 1996; 5: 171-176.
30. Gomar MD, Castillo JL, del Aquila CM, Fernandez B, Acuna-Castrovejo D i wsp. Intracerebroventricular injection of naloxone blocks melatonin-dependent brain [3H]flunitrazepam binding. *NeuroReport* 1993; 4: 987-990.
31. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y i wsp. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119: 898-902.
32. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Viqder C, Zisapel N i wsp. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995; 18: 598-603.
33. Hall JC. Cryptochromes: sensory reception, transduction, and clock functions subserving circadian systems. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 456-466.
34. Hannibal J. Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 73-88.
35. Harmer SL, Panda S, Kay SA. Molecular bases of circadian rhythms. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 215-253.
36. Hartter S, Grozinger M, Weigmann H, Roschke J, Heimke i wsp. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine co-administration. *Clinical Pharm Therap* 2000; 67: 1-6.
37. Hofman MA. The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int* 2000; 17: 245-259.
38. Honma K, Kanamatsu N, Katsuno Y, Honma K i wsp. Light suppression of nocturnal pineal and plasma melatonin in rats depends on wavelength and time of day. *Neurosci Lett* 1992; 147: 201-204.
39. Huber R, Deboer T, Schwierin B, Tobler I i wsp. Effect of melatonin on sleep and brain temperature in the Djungarian hamster and the rat. *Physiol Behav* 1998; 65: 77-82.
40. Iwasaki S, Nakazawa K, Sakai J, Kometani K, Iwashita M, Yoshimura J i wsp. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res* 2005; 39: 261-265.
41. Jockers R, Maurice P, Boutin JA, Delagrangé P i wsp. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1182-1195.
42. Karim A, Tolbert D, Cao C. Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 140-148.
43. Krnjevic K, Schwartz S. The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurons. *Exp Brain Res* 1967; 3: 320-36.
44. Lane EA, Moss HB. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1214-1216.
45. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16: 372-380.
46. Leproult R, Van Onderbergen A, Lhermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G i wsp. Phase-shifts of 24h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 298-304.
47. Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J i wsp. Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol* 2000; 164: 1-6.
48. Luboshitzky R, Lavie P. Sleep-inducing effects of exogenous melatonin administration. *Sleep Medicine Rev* 1998; 2: 191-202.
49. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Nave R, Lavi S, Lavie P. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. *J Androl* 2002; 23: 572-578.
50. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 2001; 14: 1-10.
51. Markantonis S, Tsakalozou E, Paraskeva A, Staikou C, Fassoulaki A i wsp. Melatonin Pharmacokinetics in Premenopausal and Postmenopausal Healthy Female Volunteers. *J Clinical Pharm* 2008; 48: 240-245.
52. Martins Jr, E, Fernandes LC, Bartol I, Cipola-Neto J, Costa Rosa LF. The effect of melatonin chronic treatment upon macrophage and lymphocyte metabolism and function in Walker-256 tumor-bearing rats. *J Neuroimmunol* 1998; 82: 81-89.
53. Mayeda A, Mannon S, Hofstetter J, Adkins M, Baker R, Hu K i wsp. Effects of indirect light and propranolol on melatonin levels in normal human subjects. *Psych Res* 1998; 81: 9-17.
54. McArthur AJ, Gillette MU, Prosser RA. Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock *in vitro*. *Brain Res* 1991; 565: 158-161.

55. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989; 6: 149-156.
56. Middelton BA, Stone BM, Arendt J. Melatonin and fragmented sleep patterns. *Lancet* 1996; 24: 551-552.
57. Miller SC, Pandi-Perumal SR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJ. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *Int J Exp Pathol* 2006; 87: 81-87.
58. Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm* 1987; 70: 117-124.
59. Nitz D, Siegel JM. GABA release in posterior Hypothalamus across sleep-wake cycle. *Am J Physiol* 1996; 271: 1707-12.
60. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F i wsp. Identification of the melatonin-binding site MT<sub>3</sub> as the quinine reductase-2. *J Biol Chem* 2000; 275: 31311-31317.
61. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonina jako koordynator rytmów biologicznych: regulacja biosyntezy, działania fizjologiczne i znaczenie terapeutyczne. *Lęk i Depresja* 1996; 1: 189-211.
62. Nowak JZ, Zawilska JB. Zegar Biologiczny i rytmika około dobową. *Farm Psych Neurol* 1998; 1: 5-32.
63. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM i wsp. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 335-353.
64. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* 2005; 40: 911-925.
65. Paredes RG, Agmo A. GABA and behavior: the role of receptors subtypes. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 145-70.
66. Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Klauber MR, Resnick A. Plasma melatonin circadian rhythms during the menstrual cycle and after light therapy. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 47-64.
67. Pavel S, Goldstein R, Petruscu M. Vasotocin, melatonin and narcolepsy: possible involvement of the pineal gland in its pathophysiological mechanism. *Peptides* 1980; 1: 281-284.
68. Pinder RM. Farmakologiczne postawy stosowania leków przeciwdepresyjnych w praktyce klinicznej. *Farm Psych Neurol* 2000; 1: 58-73.
69. Pintor J, Martin L, Pelaez T, Hoyle CH, Peral A. Ocular hypotensive effects of melatonin receptor agonists in the rabbit: further evidence for an MT<sub>3</sub> receptor. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 831-836.
70. Popławski PT, Derkacz RA. Jak działa melatonina? *Post Bioch* 2003; 49: 9-17.
71. Pyza E, Nowak JZ. Molekularne mechanizmy zegara biologicznego. *Postępy Hig Med Dośw* 1999; 53: 423-444.
72. Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects on sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3597-3603.
73. Ripperger JA, Schibler U. Circadian regulation of gene expression in animals. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 357-362.
74. Roth T, Hajak G, Ustun TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *Int J Clin Practice* 2001; 55: 42-52.
75. Skalski M. Melatonina w zaburzeniach snu i zaburzeniach rytmu okołodobowego. *Farm w Psych i Neurol* 1998; 1: 103-111.
76. Skałba P, Szaneczki W, Cieślak K. Melatonina – stale odkrywany hormon. *Ginekol Prakt* 2006; 4: 22-25.
77. Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Use of melatonin in the treatment of phase shift and sleep disorders. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 79-84.
78. Skwarło-Sońta K, Majewski P. W jaki sposób zwierzęta odmierzają czas, wykład, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa, 2007, czasoprzestrzen.uw.pl.
79. Srinivasan V, Maestroni GMJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Pandi-Perumal SR, Miller S C. Melatonin, immune function and aging. *Immun Ageing* 2005; 2: 17.
80. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P i wsp. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 111-115.
81. Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor systems in humans. *J Physiol* 2001; 535: 261-267.
82. Toutiou Y, Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int* 2000; 17: 369-390.
83. Turek FW, Dugovic C, Zee PC. Current understanding of the circadian clock and the clinical implications for neurological disorders. *Arch Neurol* 2001; 58: 1781-1787.
84. Urata Y, Honma S, Goto S, Todoroki S, Iido T, Cho S i wsp. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 838-847.
85. Von Schantz M, Provencio I, Foster RG. Recent developments in circadian photoreception: more than meets the eye. *Invest Ophthalmol, Vis Sci* 2000; 41: 1605-1607.
86. Wade A, Zisapel N, Lemoine P. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia: targeting quality of sleep and morning alertness. *Aging Health* 2008; 4: 11-21.
87. Wang F, Wu Ch, Yang J, Xu F, Zhao Q. The GABA-A receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74: 573-578.
88. Wirz-Justice A, Grau P, Kräuchi K, Wacker KR. Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 418: 92-95.
89. Wu FS, Yang YC, Tsai JJ. N Melatonin potentiates the GABA(A) receptor-mediated current in cultured chick spinal cord neurons. *Neurosci Lett* 1999; 260: 177-180.
90. Ying SW, Rusak B, Delagrangé P, Mocaer E, Renard P, Guardiola-Lemaitre B. Melatonin analogues as agonists antagonists in the circadian system. And other brain areas. *Eur J Pharmacol* 1996; 296: 33-42.
91. Zawilska JB, Nowak JZ. Melatonin: from biochemistry to therapeutic applications. *Pol J Pharmacol* 1999; 51: 3-23.
92. Zawilska JB, Nowak JZ. Regulatory mechanisms in melatonin biosynthesis in retina. *Neurochem Int* 1992; 20: 23-26.
93. Zawilska JB, Nowak JZ. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 2: 127-136.
94. Zawilska JB. Receptory melatoninowe W: Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału, Nowak JZ, Zawilska JB. red. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004; 414-437.
95. Zemlan 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 Psychiatry* 2005; 66: 384-390.
96. Zhanova IV. Melatonin as hypnotic: Pro Sleep Med Rev 2005; 9: 51-65.
97. Zhdanova IV, Geiger DA, Schwagen AL, Leclair OU, Killiany R, Taylor JA. Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates. *Physiol Behav* 2002; 75: 523-529.
98. Żądziński R, Nowak JZ. Molekularne podstawy działania i synchronizacji okołodobowego oscylatora biologicznego. *Postępy Biol Kom* 1999; 26: 611-628.

*Adres korespondencyjny:*

*Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i Neurologii*

*ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*

*tel.: 22 45 82 741, fax: 22 45 82 771*

*e-mail: adaplaz@yahoo.com*