

MELATONINO FIZIOLOGINĖ REIKŠMĖ ORGANIZMUI

Vitalij Černyšiov^{1,2}, Mykolas Mauricas¹, Irutė Girkontaitė¹

¹Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras,

²Vilniaus universiteto Gamtos mokslų fakultetas

Raktažodžiai: melatoninas, melatonino gamyba, melatonino funkcijos, pamaininio darbo žala.

Santrauka

Melatoninas – kankorėžinės liaukos hormonas, gaminamas tamsiuoju paros metu. Šviesa nakties metu slopina melatonino produkciją. Melatoninas yra svarbus organizmo biologinis reguliatorius. Jis reguliuoja paros ir sezono bioritmus, gliukozės metabolizmą, lytinių liaukų aktyvumą, širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą, virškinimo trakto veiklą, kitų endokrinių liaukų aktyvumą, imuninės sistemos veiklą. Sukaupia daug duomenų apie žalingą pamaininio darbo (kai žmogus tris ar daugiau kartų per mėnesį dirba nakties metu) poveikį melatonino gamybos reguliacijai ir žmogaus organizmo homeostazei. 2007 metais Pasaulinei sveikatos organizacijai priklausanti Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra priskyre pamaininį darbą prie tikėtinų kancerogenų grupės (A2 grupė). Taip pat žinoma, kad dirbant pamaininį darbą padidėja rizika susirgti širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, metabolinio sindromo liga ir diabetu.

Šiame straipsnyje apibendrinami naujausi mokslinės literatūros duomenys apie melatonino fiziologinę reikšmę organizmui bei žalingą pamaininio darbo poveikį melatonino gamybos reguliacijai ir žmogaus organizmo homeostazei.

Įvadas

1958 metais dermatologas Aaron Bunsen Lerneris su kolegomis atrado kankorėžinėje liaukoje gaminamą hormoną ir pavadino jį melatoninu [1]. Profesorius A.B. Lerneris dirbo Jeilio universitete ir domėjosi odos pigmentacija. 1955 metais vienas iš Lernerio grupės narių Yoshijata Takahashi perskaitė 1917 metų straipsnį, kuris buvo labai svarbus melatonino atradimui [2]. Jame du mokslininkai, C.P. McCordas ir P.P. Allenas paskelbė, kad dėl karvių kankorėžinės liaukos ekstrakto poveikio buožgalvių oda tampa

permatoma [3]. A.B. Lerneris labai susidomėjo, koks cheminis junginys kankorėžinėje liaukoje lemia šiuos procesus. Tais pačiais metais prasidėjo ketverius metus trukęs projektas. Projekto metu buvo iširta daugiau negu 250000 jaučių kankorėžinių liaukų [2]. Šio tyrimo rezultatas - 1958 metais gegužės 20 dieną pirmą kartą moksliniame leidinyje buvo paminėtas melatoninas, kurio pirmoji iširta savybė - gebėjimas slopinti melanocitų gamybą stimuliuojantį hormoną [1].

Pavadinimas „melatoninas“ sudarytas iš dviejų žodžių: (mela-) dėl jo poveikio melanocitams, (-toninas) žodžio „serotoninas“ dalis, nes būtent iš serotonino gaminamas melatoninas [4].

Literatūroje sukaupia daug duomenų apie melatonino fiziologinę reikšmę organizmui. Naktį būnant (dirbant) šviesoje slopinama melatonino gamyba, o tai pasireiškia organizmo homeostazės sutrikimu [5].

Šio straipsnio tikslas - apibendrinti naujausius mokslinės literatūros duomenis apie melatonino gamybą, įvairių veiksnių įtaką melatonino koncentracijai organizme, melatonino fiziologinę reikšmę organizmui bei žalingą pamaininio darbo poveikį žmogaus organizmo homeostazei.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Straipsnis parengtas pagal mokslinės literatūros sisteminės analizės rezultatus, kurie leidžia sisteminti ir vertinti sukauptus faktinius duomenis. Anglų kalba publikuotų mokslinės literatūros šaltinių paieška buvo vykdoma „PubMed“ duomenų bazėje. Paieškai anglų kalba naudoti šie raktažodžiai: „melatonin“ and/or „melatonin function“, „melatonin production“, „night work“, Apžvelgti 1956–2013 m. moksliniai straipsniai.

Rezultatai

Melatonino gamyba. Melatoninas aptiktas stuburiuose ir bestuburiuose gyvūnuose, augaluose, bakterijose, dumbliuose ir vienląsčiuose organizmuose [6-8]. Dėl savo mažo dydžio ir amfifilinių savybių melatoninas gali patekti į ląstelės vidų ir sąveikauti su skirtingais ląstelės kom-

partmentais [9]. Melatonino gamyba pagal gamybos vietą skirstoma į du tipus: pagrindinė – vyksta kankorėžinėje liaukoje; papildoma – vyksta kitose organizmo ląstelėse.

Pagrindinė melatonino gamyba vyksta kankorėžinės liaukos ląstelėse. Ji priklauso nuo dienos ir nakties paros ciklo [10]. Nakties metu, tamsoje vyksta melatonino sintezė [11]. Kankorėžinėje liaukoje sintetintas melatoninas su krauju išnešiojamas po visą organizmą ir veikia organus, kuriuose yra melatonino receptoriai [12].

Papildoma arba nekankorėžinė melatonino gamyba vyksta skirtinguose stuburinių gyvūnų organuose. Ląstelės, gaminančios melatoniną, turi tuos pačius melatonino biosintezės fermentus kaip ir kankorėžinės liaukos ląstelės [13].

Pagrindinis išorinis veiksnys, reguliuojantis melatonino produkciją, yra šviesos signalas. Taip pat melatonino koncentracija organizme priklauso nuo žmogaus amžiaus, mitybos įpročių ir darbo sąlygų.

Melatonino koncentracijos priklausomybė nuo metų laiko. Nakties trukmė, kai gaminamas melatoninas priklauso nuo sezoniškumo, todėl nuo sezoniškumo priklauso ir melatonino gamybos trukmė. 1991 metais Veihras atliko tai patvirtinantį eksperimentą. Naudodamas dirbtinę šviesą mokslininkas vieną savaitę laikė šešis savanorius "vasaros" apšvietimo sąlygomis (16 val. šviesa / 12 val. tamsa) ir keturias savaites "žiemos" apšvietimo sąlygomis (10 val. šviesa/14 val. tamsa). Žmonėms būnant "vasaros" apšvietimo sąlygomis melatonino gamybos trukmė buvo 10,3±0,8 valandų. Žmonėms būnant žiemos apšvietimo sąlygomis melatonino gamybos trukmė padidėjo iki 12,5±1,8 valandų [14].

Melatonino koncentracijos priklausomybė nuo amžiaus. Melatonino gamyba prasideda tuojau po gimimo. Jau 5-12 savaičių sveiko vaiko šlapime galima aptikti 6-sulfoksimelatoniną. Didžiausias melatonino kiekis aptinkamas nuo vienerių iki trejų metų vaiko organizme. Iki 21 metų žmogaus organizme melatonino koncentracija sumažėja iki 80 proc. Tokius pokyčius daugelis mokslininkų aiškina remdamiesi prielaida, jog pastovus melatonino kiekis išlieka nepriklausomai nuo augančios žmogaus organizmo masės vystymosi eigoje [15]. Nustatyta, kad praėjus paauglystei, melatonino koncentracija ir toliau krenta, senatvėje šis procesas siejamas su senėjimu [16]. Kai kurie mokslininkai siūlo naudoti melatonino koncentraciją kaip organizmo amžiaus (senatvės) rodiklį.

Melatonino koncentracijos priklausomybė nuo mitybos įpročių. Mitybos įpročiai gali dvejopai reguliuoti melatonino koncentraciją organizme. Maitinantis organizmas gauna būtinų medžiagų melatonino gamybai, tokių kaip vitaminas B6, folio rūgštis ir triptofanas [17]. Antra vertus, kai kuriuose maisto produktuose aptinkama melatonino, todėl jis gali būti gaunamas tiesiogiai su maistu. Di-

džiausia melatonino koncentracija nustatyta graikiškuose riešutuose, viename grame yra 3-4 ng melatonino ir pomidoruose - 3-114 ng/g. Taip pat didelė melatonino koncentracija yra karvės piene. Nakties metu paimto karvės pieno viename mililitre nustatyta 10-40 ng melatonino [18].

Maisto medžiagų svarbą melatonino koncentracijai organizme patvirtino keletas eksperimentų. Vieno iš jų žmonės savanoriai laikėsi dietos, per parą gaudami 300 kalorijų mažiau. Tiriamųjų grupėje melatonino koncentracija sumažėjo 20 proc., bet papildomas gliukozės vartojimas atstatė jo koncentraciją iki pradinio lygio [19].

Melatonino koncentracijos priklausomybė nuo darbo sąlygų. Pamaininiu darbu vadinamas toks darbo paskirstymas, kai žmogus 3 ar daugiau kartų per mėnesį dirba nakties metu [20]. Žmonėms, dirbantiems pamaininį darbą, sutrinka melatonino gamyba. Naktį, pabuvus 30 minučių 2500 liuksų šviesoje, naktinė melatonino produkcija sumažėjo 61±6 proc. [5], arba naktį žmonėms būnant 150 vatų (elektrinės galios vienetas – kuris atitinka 2500 liuksų šviesos stiprumą, taip pat atitinka šviesos stiprumą, esantį pavasario dieną pastate prie lango) lemputės šviesoje, po 10-20 minučių sumažėjo melatonino koncentracija, po 1 valandos melatonino koncentracija nakties metu buvo tokia pat kaip dienos metu [21].

Melatonino fiziologinė reikšmė organizmui: reguliuoja paros bioritmus [22]; skatina mieguistumą ir mažina kūno temperatūrą [23]; reguliuoja sezoninius bioritmus [22], praneša organizmui apie dienos ilgumo pokyčius ir tokiu būdu reguliuoja nuo metų laiko priklausomas funkcijas: reprodukciją, gyvūnų kailio pokyčius (plaukų augimą ir spalvą), apetitą, kūno svorį, ir miegą [12]; kankorėžinė liauka per melatoniną reguliuoja kitų endokrinių liaukų aktyvumą. Melatoninas stimuliuoja oksitocino sekreciją ir skatina progesterono gamybą [24], slopina kortizolio produkciją [25]; reguliuoja gliukozės metabolizmą. Kankorėžinės liaukos pašalinimas skatina gliukozės produkciją [26], mažina riebalinio audinio atsaką insulinui [27]. Insulino gamyba didėja dienos metu, kai melatonino koncentracija būna sumažėjusi [28]; reguliuoja lytinių liaukų aktyvumą, slopindamas folikulinio ir liuteinizuojančio hormono sekreciją [29], slopina ląstelių, sintetinančių gonadotropinus, fermentinį aktyvumą [30]; mažina diastolinį ir sistolinį kraujo spaudimą [31]; skatina leptino gamybą, tokiu būdu reguliuodamas metabolizmą [32]; rečiau guliuoja kraujagyslių susitraukimą. Veikdamas per MT1 receptorių, skatina kraujagyslių susitraukimą, veikdamas per MT2 receptorių skatina kraujagyslių praplėtimą [33]; kiaušidėse melatoninas slopina estrogeno receptoriaus α ir progesterono receptoriaus β raišką [34]; slopina dopamino išskyrimą iš tinklainės amakrininių ląstelių

ir padidina horizontalių ląstelių jautrumą šviesai [35].

Melatonino poveikis odai: apsaugo fibroblastus ir keratinocitus nuo ultravioletinių spindulių poveikio [36]; atstato α -melanocitus stimuliuojančio hormono (α -MSH) pigmentacijos poveikį [37]; melatonino vartojimas gali slopinti odos pigmento melanino sintezę [38]; priklausomai nuo koncentracijos slopina arba stimuliuoja keratinocitų proliferaciją [39, 40]; stimuliuoja plaukų augimą [41].

Melatoninas apsaugo ląsteles veikdamas kaip antioksidantas ir antiapoptotinis agentas [42]. Jis yra stiprus antioksidantas, surišantis ne tik su deguonies, bet ir azoto radikalus [43]. Jis yra pranašesnis už kitus antioksidantus, nes: yra vienintelis antioksidantas, kuris gali pašalinti "velnio trikampį" (superoksidą, azoto monoksidą ir peroksinitrilą) [44]; neturi anatominių barjerų, blokuojančių jo difuziją [45]; jo antioksidacinė jėga žymiai stipresnė už vitamino C ir E, ir 5-15 kartų stipresnė už glutationą [46]; dauguma antioksidantų po elektrono atidavimo naudoja glutationą elektrono redukcijai. Melatoninas neturi poveikio glutationo koncentracijai, kadangi hormonas degraduoja iškart po oksidacijos [47].

Melatonino poveikis virškinimo sistemai: didindamas kalcio išsiskyrimą iš enterochromafino ląstelių, gleivinėje skatina bikarbonato sekreciją [48]; skatina kasos liauką gaminti amilazę ir cholecistokininą [49]; mažina spontaniškus susitraukimus žarnyne [50]; slopina serotoniną poveikį virškinimo sistemoje [51].

Melatonino poveikis kaulams: skatina osteoblastų diferenciaciją, stiprina kaulus [52]; slopina osteoklastus ir skatina osteoblastinio baltymo osteoprotegerino gamybą [53].

Melatonino poveikis inkstams: apsaugo nuo uždegiminės reakcijos pažaidų [54]; gali apsaugoti inkstus nuo gyvsidabrio chlorido sukkelto oksidacinio šoko [55]. Mitochondrijose melatoninas slopina laisvųjų radikalų formavimąsi ir tokiu būdu apsaugo vidinę mitochondrijų membraną. Tai skatina elektronų srautą ir energijos vartojimo efektyvumą [42]. Tokiu būdu melatoninas galbūt gali reguliuoti kūno svorį. Vyresnio amžiaus nutukusioms moterims ilgalaikis melatonino vartojimas skatino svorio kritimą [56].

Priešvėžinės savybės: skatina vėžinių ląstelių apoptozę [57]; slopina ar blokuoja vėžinių ląstelių ciklą, slopindamas proliferaciją [58]; skatina vėžinių ląstelių diferenciaciją [59]; stiprus antioksidantas [43]; melatoninas krūties vėžio MCH-7 ląstelių linijoje slopina estrogeno receptoriaus α raišką, tokiu būdu slopina nuo estrogeno priklausomą proliferaciją [60]; slopina krūties vėžio ląstelių invaziją ir metastazavimą [61].

Reguliuoja imuninės sistemos veiklą [62].

Pamaininio darbo įtaką žmogaus organizmo homeostazei. Sukaupta daug duomenų, apie pamaininio darbo

žalą žmogui. 2007 metais Pasaulinei sveikatos organizacijai priklausanti Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra pamaininį darbą priskyrė prie tikėtinų kancerogenų grupės (A2 grupė) [63]. Norint nustatyti moterų, dirbančių pamaininį darbą, riziką susirgti krūties vėžiu buvo atlikta 16 epidemiologinių tyrimų: 5 kohortiniai tyrimai, 10 atvejų ir kontroliniai tyrimai [64]. Vertinant visų studijų rezultatus, buvo atlikta statistinė analizė [64]. Nustatyta, kad moterų, dirbančių pamaininį darbą, santykinė rizika susirgti krūties vėžiu - 1,21 (95% pasitikėjimo intervalai 1,00-1,47, statistinis reikšmingumas $p=0.056$) [64]. Norint įvertinti vyrų, dirbančių pamaininį darbą, riziką susirgti prostatos vėžiu buvo atlikta 14 epidemiologinių tyrimų. Visi jie patvirtina, kad, dirbant pamaininį darbą, rizika susirgti prostatos vėžiu padidėja, 10-tyje iš 14 darbų pateikiami statistiškai patikimi rezultatai [65]. Pamaininis darbas padidina riziką susirgti gimdos gleivinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu ir net Hodžkino limfoma [66-68].

Kiti žalingi pamaininio darbo poveikiai organizmui:

- Trys iš keturių epidemiologinių tyrimų parodė, kad dirbant pamaininį darbą padidėja rizika susirgti širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis [69-72].

- Aštuoni epidemiologiniai darbai patvirtino, kad dirbant pamaininį darbą padidėjo galimybė susirgti metaboliiniu sindromu (nutukimas, padidėjęs kraujospūdis ir trigliceridų kiekis) [73].

- Šeši epidemiologiniai darbai parodė, kad dirbant pamaininį darbą padidėja galimybė susirgti diabetu [73].

Išvados

Atsižvelgiant į melatonino fiziologinę reikšmę organizmui, jis vaidina svarbų vaidmenį reguliuojant organizmo homeostazę. Jis reguliuoja paros ir sezono bioritmus, gliukozės metabolizmą, lytinių liaukų aktyvumą, širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą, virškinimo trakto veiklą, kitų endokrinių liaukų aktyvumą, imuninės sistemos veiklą. Dėl pamaininio darbo sutrinka melatonino gamyba, o tai pasireiškia įvairiomis patologijomis. Literatūros analizė rodo, kad pamaininis darbas turi įtakos organizmo homeostazei ir gali būti sveikatos sutrikimo priežastis. Padidėja diabeto, onkologinių, širdies ir kraujagyslių sistemos ir metaboliinio sindromo ligų rizika. Dirbant pamaininį darbą, reikėtų atkreipti dėmesį į jo poveikį organizmui ir įvertinti galimus sveikatos sutrikimus.

Literatūra

1. Lerner A, Case J, Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. Journal of the American Chemical Society 1958; 80: 2587.
2. Lerner AB. My 60 years in pigmentation. Pigment Cell Res 1999; 12: 131-144.

3. McCord C, Allen F. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *1917*; 23: 207-224.
4. Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 2010; 181: 127-151.
5. Lockley SW, Skene DJ, Thapan K. et al. Extraocular light exposure does not suppress plasma melatonin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3369-3372.
6. Hardeland R, Poeggeler B. Non-vertebrate melatonin. *J Pineal Res* 2003; 34: 233-241.
7. Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets. *J Pineal Res* 2010; 49: 101-105.
8. Stehle JH, Saade A, Rawashdeh O. et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J Pineal Res* 2011; 51: 17-43.
9. Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA. et al. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 17-24.
10. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007; 56: 671-684.
11. Axelrod J, Wurtman RJ, Snyder SH. Control of hydroxyindole o-methyltransferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting. *J Biol Chem* 1965; 240: 949-954.
12. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 383-410.
13. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R. et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res* 2003; 34: 75-78.
14. Wehr TA. The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1276-1280.
15. Waldhauser F, Kovacs J, Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol* 1998; 33: 759-772.
16. Zhao ZY, Xie Y, Fu YR. et al. Aging and the circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age. *Chronobiol Int* 2002; 19: 1171-1182.
17. Luboshitzky R, Ophir U, Nave R. et al. The effect of pyridoxine administration on melatonin secretion in normal men. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23: 213-217.
18. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res* 2012; 56.
19. S. Rojdmarm, Wetterberg. L. Short-term fasting inhibits the nocturnal melatonin secretion in healthy man. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 451-457.
20. Smith MR, Eastman CI. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nat Sci Sleep* 2012; 4: 111-132.
21. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK. et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267-1269.
22. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005; 38: 145-152.
23. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 177-195.
24. Schaeffer HJ, Sirotkin AV. Melatonin and serotonin directly regulate oxytocin, insulin-like growth factor-I and progesterone secretion by cultured human granulosa cells. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395: 547-548.
25. Aoyama H, Mori W, Mori N. Anti-glucocorticoid effects of melatonin in young rats. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 423-428.
26. Gorry KC, Quay WB. Effects of pinealectomy and of sham-pinealectomy on blood glucose levels in the alloxan-diabetic rat. *Horm Metab Res* 1978; 10: 389-392.
27. Lima FB, Machado UF, Bartol I. et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol* 1998; 275: E934-941.
28. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol* 1996; 271: E246-252.
29. Lang U, Aubert ML, Conne BS. et al. Influence of exogenous melatonin on melatonin secretion and the neuroendocrine reproductive axis of intact male rats during sexual maturation. *Endocrinology* 1983; 112: 1578-1584.
30. Balik A, Kretschmannova K, Mazna P. et al. Melatonin action in neonatal gonadotrophs. *Physiol Res* 2004; 53 Suppl 1: S153-166.
31. Paulis L, Pechanova O, Zicha J. et al. Melatonin interactions with blood pressure and vascular function during L-NAME-induced hypertension. *J Pineal Res* 2010; 48: 102-108.
32. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Peres SB. et al. Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E805-812.
33. Masana MI, Doolen S, Ersahin C. et al. MT(2) melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1295-1302.
34. Chuffa LG, Seiva FR, Favaro WJ. et al. Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 108.
35. Wiechmann AF, Sherry DM. Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013; 300: 211-242.
36. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N. et al. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 351: 152-166.
37. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004; 84: 1155-1228.
38. Slominski A, Wortsman J, Plonka PM. et al. Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 13-21.
39. Fischer TW, Zbytek B, Sayre RM. et al. Melatonin increases

- survival of HaCaT keratinocytes by suppressing UV-induced apoptosis. *J Pineal Res* 2006; 40: 18-26.
40. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B. et al. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* 2003; 196: 144-153.
 41. Ibraheem M, Galbraith H, Scaife J, Ewen S. Growth of secondary hair follicles of the Cashmere goat in vitro and their response to prolactin and melatonin. *J Anat* 1994; 185 (Pt 1): 135-142.
 42. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V. et al. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 350-384.
 43. Cruz A, Tasset I, Ramirez LM. et al. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 460-463.
 44. Rodriguez MI, Escames G, Lopez LC et al. Chronic melatonin treatment reduces the age-dependent inflammatory process in senescence-accelerated mice. *J Pineal Res* 2007; 42: 272-279.
 45. Antolin I, Rodriguez C, Sainz RM. et al. Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes. *FASEB J* 1996; 10: 882-890.
 46. Peyrot F, Houee-Levin C, Ducrocq C. Melatonin nitrosation promoted by NO*2; comparison with the peroxynitrite reaction. *Free Radic Res* 2006; 40: 910-920.
 47. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC. et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 181-197.
 48. Sjoblom M, Safsten B, Flemstrom G. Melatonin-induced calcium signaling in clusters of human and rat duodenal enterocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G1034-1044.
 49. Jaworek J, Nawrot-Porabka K, Leja-Szpak A. et al. Melatonin as modulator of pancreatic enzyme secretion and pancreatoprotector. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 65-80.
 50. Quastel MR, Rahamimoff R. Effect of melatonin on spontaneous contractions and response to 5-hydroxytryptamine of rat isolated duodenum. *Br J Pharmacol Chemother* 1965; 24: 455-461.
 51. Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 2: 33-51.
 52. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem* 1999; 274: 22041-22047.
 53. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V. et al. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *J Pineal Res* 2003; 34: 81-87.
 54. Quiroz Y, Ferrebuz A, Romero F. et al. Melatonin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and progression of renal damage in rats with renal mass reduction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F336-344.
 55. Drew JE, Williams LM, Hannah LT. et al. Melatonin receptors in the human fetal kidney: 2-[125I]iodomelatonin binding sites correlated with expression of Mel1a and Mel1b receptor genes. *J Endocrinol* 1998; 156: 261-267.
 56. Nachtigal MC, Patterson RE, Stratton KL. et al. Dietary supplements and weight control in a middle-age population. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 909-915.
 57. Dong C, Yuan L, Dai J. et al. Melatonin inhibits mitogenic cross-talk between retinoic acid-related orphan receptor alpha (RORalpha) and ERalpha in MCF-7 human breast cancer cells. *Steroids* 2010; 75: 944-951.
 58. Tam CW, Chan KW, Liu VW. et al. Melatonin as a negative mitogenic hormonal regulator of human prostate epithelial cell growth: potential mechanisms and clinical significance. *J Pineal Res* 2008; 45: 403-412.
 59. Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L. Melatonin anticancer effects: review. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 2410-2430.
 60. Molis TM, Spriggs LL, Hill SM. Modulation of estrogen receptor mRNA expression by melatonin in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1681-1690.
 61. Cos S, Fernandez R, Guezmes A, Sanchez-Barcelo EJ. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1998; 58: 4383-4390.
 62. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N. et al. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8638-8683.
 63. Straif K, Baan R, Grosse Y. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1065-1066.
 64. Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ. et al. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 291-301.
 65. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K. et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1002-1011.
 66. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 10618-10622.
 67. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE. et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 825-828.
 68. Lahti TA, Partonen T, Kyronen P. et al. Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 2148-2151.
 69. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986; 2: 89-92.
 70. Haupt CM, Alte D, Dorr M. et al. The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardial infarction in a general population. *Atherosclerosis* 2008; 201: 205-211.
 71. Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN. et al. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1370-1377.

72. Hermansson J, Gillander Gadin K, Karlsson B. et al. Ischemic stroke and shift work. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 435-439.
73. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ. et al. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)* 2011; 61: 78-89.

THE PHYSIOLOGICAL EFFECTIVENESS ON MELATONIN

V. Černyšiov, M. Mauricas, I. Girkontaitė

Key words: melatonin, melatonin production, melatonin functions, night shift work injury.

Summary

Melatonin - a hormone produced by the pineal gland during the dark time. Light during the night suppresses melatonin production. Melatonin is important for the physiology of the body: it regulates the daily and seasonal biorhythms, glucose metabolism, gonadal

activity, cardiovascular system, gastrointestinal tract, and activity of the immune system. The night shift work disrupted the production of melatonin. There a lot of information in the literature that night shift work is harmful to the body and can cause health problems. In 2007, the World Health Organization's International Agency for Research on Cancer classified shift work to a group of likely carcinogen (Group A2). It is well known that working night shift work increases the risk of developing cardiovascular disease, metabolic syndrome disease and diabetes. Working night shift should pay attention to its effects on the body and to assess the potential health problems.

Correspondence to: vitalij.cernysiov@gmail.com

Gauta 2014-04-07
