

BOHDAN PAWLICKI

Oddział Urologii

Wojewódzkiego szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera

os. Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków

ROLA SZYSZKI W FIZJOLOGII I PATOLOGII

HOMEOSTAZA USTROJU

Funkcjonowanie żywego organizmu wymaga stałej wymiany materialnej i informacyjnej ze środowiskiem zewnętrznym, przy równoczesnym zachowaniu własnej integralności. Każdy żywy ustrój stanowi szczególny rodzaj, pozostającego w dynamicznej równowadze układu zamkniętego, o dużych zdolnościach do adaptacji i samoregulacji. Decydującą rolę w utrzymaniu tej dynamicznej równowagi ustroju, którą nazywamy homeostazą, odgrywają trzy układy: nerwowy, wewnątrzwydzielniczy i odpornościowy.

Dwa pierwsze układy, określane często jako jeden układ neuroendokrynnny, kontrolują parametry fizyczne i chemiczne środowiska wewnętrznego takie jak na przykład: temperaturę ciała, równowagę kwasowo-zasadową i wodno-elektrolitową, metabolizm i jego tempo (PAWLICKI 1989). Natomiast układ odpornościowy zapewnia biologiczną integralność ustroju (SKOWRON-CENDRZAK 1993). To dzięki niemu organizm potrafi odróżnić białka „swoje” od „obcych”, a więc posiada zdolność zwalczania infekcji patogennych, niszczenia własnych nieprawidłowych komórek oraz odrzucania obcych antygenów przeszczepów tkankowych i narządowych (JAKÓBISIAK 1993, ROIT i współaut. 1996). Oddziaływanie układów nerwowego, endokrynnego i odpornościowego obejmuje również wyższy poziom czynności nerwowych, a mianowicie zależność pomiędzy zjawiskami psychicznymi a odpornością organizmu. Ten nowy kierunek badań psychoneuroimmunologicznych związany jest z wpływem psychofizycznych bodźców stresowych na funkcję układu odpornościowego (O'LEARY 1990, SPECTOR 1994).

Przekazywanie sygnałów między układami neuroendokrynnym i odpornościowym odbywa się przy udziale autonomicznego układu nerwowego i poprzez liczne mediatory (GOETZL i SRE-

EDHARAN 1992). Bogate unerwienie występuje w ośrodkowych i obwodowych narządach limfatycznych, przy czym przeważa unerwienie pozazwojowymi włóknami adrenergicznymi

(FELTEN i współaut. 1985). Szczególnie ważne jest unerwienie grasicy, która odgrywa kluczową rolę w rozwoju prawidłowej immunoreaktywności, zarówno typu komórkowego jak i humoralnego na antygeny grasiczozależne. (BULLOCH i MOOR 1981, MAŚLIŃSKI 1987). Ogólnie przyjmuje się, że stymulacja adrenergiczna powoduje supresję funkcji odpornościowych, natomiast stymulacja cholinergiczna może aktywować komórki immunokompetentne (ALITO i współaut. 1985).

Drugą drogą wzajemnego oddziaływania między układami, są bardzo liczne mediatory, produkty tych układów: neuropeptydy, hormony i cytokiny (KRYNICKI 1991, GOETZL i SREEDHARAN 1992). Wszystkie te biologicznie aktywne substancje działają poprzez swoje receptory, które znajdują się na komórkach wszystkich trzech omawianych układów, umożliwiając wzajemne interakcje (PLAUT 1987). W ten sposób układ odpornościowy nie tylko podlega regulacji przez układ neuroendokrynnny, ale również sam poprzez uwalnianie cytokiny oddziałuje na układ nerwowy i na gruczoły wydzielania wewnętrznego. Stymulowane komórki immunokompetentne mają zdolność produkcji pewnych hormonów, a także większości neuropeptydów, w tym również endorfin i enkefalin, oddziałujących parakrynnie (BEREZOWICZ 1992, PRZEWŁOCKI 1994). Stąd też określenie „mini-przysadka” w stosunku do limfocytów, których zadaniem mogłoby być, między innymi, zapewnienie miejscowej homeostazy (SKOWRON-CENDRZAK 1993).

Harmonia we wzajemnym oddziaływaniu trzech omawianych układów ulega naturalne-

mu zachwianiu w procesie starzenia. W następstwie dochodzi do wielu zaburzeń ogólnoustrojowych jak na przykład metabolicznych, termoregulacyjnych, gospodarki wodno-elektrolitowej, czy do osłabienia odporności (MYŚLIWSKA 1996). Wynikiem zaburzeń w układzie odpornościowym jest zwiększona z wiekiem organizmu zapadalność na infekcje, choroby autoimmunizacyjne i nowotworowe (ZATZ i

GOLDSTEIN 1985). Podjęcie prób opóźnienia procesów starzenia i przeciwdziałania pewnym chorobom wynikającym z zaburzeń homeostazy, wymaga poznania właściwych powiązań i oddziaływań wszystkich elementów układów neuroendokrynnego i odpornościowego. Do wielu niepoznanych jeszcze ogniw regulacji neurohormonalnej zaliczyć należy szyszynekę.

SZYSZYNKA I JEJ GŁÓWNY HORMON — MELATONINA

Pomimo, iż o istnieniu szyszynki wiadomo od ponad 2000 lat, to do dzisiejszego dnia funkcja jej nie jest w pełni poznana. Najwcześniejsze opisy odnoszące się do tego narządu znajdujemy w Wedach, księgach mądrości, które stanowiły podstawę starohinduskiej filozofii i religii. Szyszynekę, położoną w obrębie mózgu, uważano za siedlisko głównej chakry, czyli centrum energii witalnej. Utożsamiano z nią także inną chakrę mieszczącą się na czole między brwiami, a określaną jako „trzecie oko” boga Sziwy. Za właściwego odkrywcę ludzkiej szyszynki przyjmuje się jednak aleksandryjskiego lekarza Herophilusa (IV-III w. przed Chr.), który uważał ją za narząd kontrolujący przepływ myśli pomiędzy komorami mózgu a nerwami. Pierwszy opis szyszynki w literaturze medycznej pochodzi od greckiego lekarza Galena (130–200 r. po Chr.), który nazwał ją konarionem ze względu na kształt zbliżony do szyszki sosny. Wiele lat później w XVII w. Kartezjusz w swym traktacie „L'Homme” przedstawił hipotezę, że ciało ludzkie jest maszyną kierowaną przez pozaziemską duszę, a szyszynka miała stanowić swego rodzaju „punkt styczny” między duszą a ciałem. Równocześnie jednak zasugerował on jako pierwszy istnienie połączeń anatomicznych pomiędzy systemem wzrokowym a szyszyneką, dzięki czemu może ona odbierać i przetwarzać sygnały świetlne pochodzące ze środowiska zewnętrznego, (KARASEK 1976, 1997; REITER i VAUGHAN 1988). Od końca XIX wieku podjęto systematyczne badania nad anatomią i histologią szyszynki dochodząc jednak do wniosku, że jest to narząd szczątkowy. Dopiero odkrycie przez dermatologa amerykańskiego Lerner'a i współpracowników w 1958 roku „czynnika szyszynkowego” czyli melatoniny zapoczątkowało nową erę w badaniach biochemii i fizjologii tego narządu (KARASEK 1976, REITER i VAUGHAN 1988, NOWAK 1989, PAWLICKI 1996, ZAWILSKA i NOWAK 1996).

U większości ssaków szyszynka jest narządem o kształcie stożkowym, pozbawionym łączności z komorą trzecią, z wyjątkiem krótkiego

zachyłka tej komory u podstawy narządu. Jest ona połączona ze wzgórzomózgowie dwoma konarami, z których górny łączy się ze spoidłem uzdeczek, dolny natomiast ze spoidłem tylnym. U niektórych gryzoni na przykład u szczura, szyszynka nie ma bezpośredniej łączności ze śródmózgowie, jest położona bardziej powierzchownie z przodu mózdzku między wzgórkami górnymi blaszki pokrywy. Z okolicą spoidłową utrzymuje szyszynka połączenie poprzez długą cienką, szypułę.

Szyszynka człowieka osiąga swą maksymalną wielkość (100–200 mg) w czwartym roku życia. Otoczona jest łącznotkankową torebką, od której wnikają do narządu razem z naczyniami i włóknami nerwowymi pasma tkanki łącznej dzieląc gruczoł na zraziki. W ich obrębie znajdują się liczne pinealocyty, które stanowią około 90% wszystkich komórek szyszynki. Charakteryzują się one dużym pęcherzykowym jądrem oraz obecnością wypustek cytoplazmatycznych kończących się często w bliskim sąsiedztwie naczyń krwionośnych. W mniejszych ilościach występują komórki glejowe, komórki nerwowe, fibroblasty, limfocyty, komórki plazmatyczne, makrofagi, komórki tuczne i barwnikowe oraz włókna nerwowe pochodzące ze zwojów sympatycznych szyjnych górnych (KARASEK 1976, 1992; BOCHENEK i REICHER 1992).

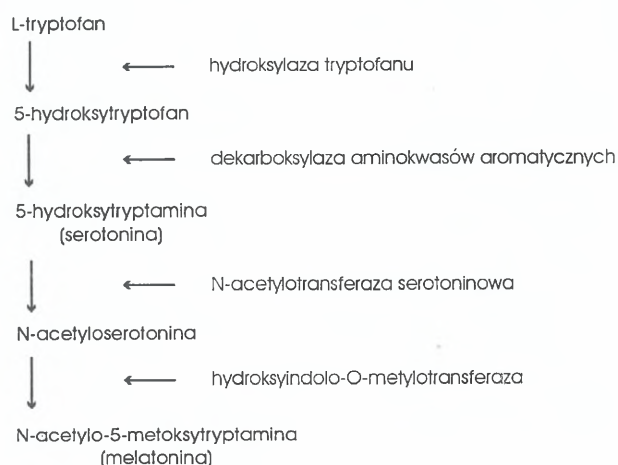
Rozwój ontogenetyczny szyszynki kręgowców zaczyna się od wytworzenia neuroepitelialnego wypuklenia stropu komory trzeciej między zawijkami spoidła uzdeczek i spoidła tylnego. Proliferacja tego wyjściowego neuroepitelialnego materiału prowadzi do wytworzenia woreczkowatego zawiązka, w którym komórki ependymy wytwarzają początkowo pęcherzyki, a następnie zbite, gęste sznury. W końcu szyszynka oddziela się od otaczającej tkanki przez wytworzenie torebki z opony miękkiej (KARASEK 1976).

Szyszynka ma długą i interesującą drogę ewolucyjną. Zwrócono uwagę na podobieństwo szyszynki ssaków do światłoczułego narządu ciemieniowego spotykanego u niższych kręgow-

ców, takich jak minogi, ryby, płazy i niektóre gady. Można więc przyjąć, że narząd ciemienio- wy jest filogenetycznie wcześniejszą formą szyszynki, który w rozwoju filogenetycznym uległ przekształceniu od narządu fotoreceptywnego u niższych kręgowców, do narządu neuroendokrynnego u ssaków. U smoczkoustych, ryb i płazów pełni on rolę „trzeciego oka” będąc bezpośrednim narządem światłoczułym, którego wnętrze wyściela nabłonek mający budowę zbliżoną do siatkówki oka. Bodźce świetlne docierają do szyszynki przez ścienienie, lub nawet otwór w czaszce położony nad tym narządem. U gadów i ptaków jest ona narządem zarówno światłoczułym (o zredukowanej czynności), jak i narządem spełniającym czynność wydzielniczą. Bezpośrednio niewrażliwe na światło są szyszynki ssaków i chociaż ich pinealocyty mają już wszelkie cechy struktury komórki endokrynnego, to zawierają także takie białka jak opsyna, arestyna czy fosducyna, mogące uczestniczyć w procesie fotorecepcji. U kręgowców obserwujemy zatem ewolucję pinealocytów od typowych neuronów u niższych kręgowców, poprzez komórki neuroendokrynnego u ptaków po typowe komórki wewnątrzwydzielnicze występujące u ssaków (KARASEK 1976, OKSCHE i współaut. 1984, 1987; COLLIN i współaut. 1989, HUANG i współaut. 1992, SKWARŁO-SOŃTA 1994a).

Komórki gruczołowe szyszynki produkują związki indolowe, z których głównym i najlepiej poznany hormonem jest melatonina. U wszystkich przebadanych ssaków i u człowieka szyszynka jest głównym źródłem krążącej we krwi melatoniny, a pinealektomia powoduje spadek jej poziomu często do wartości nieoznaczalnych (NEUWELT i LEWY 1983, CHIK i współaut. 1985, MAESTROMI i CONTI 1991, STEINLECHNER 1996).

Melatonina powstaje z L-tryptofanu w wyniku czteroetapowego procesu:



Kluczowym enzymem w biosyntezie melatoniny jest N-acetylotransferaza serotoninowa (NAT). Zmiany aktywności tego enzymu przebiegają równolegle do zmian poziomów melatoniny i charakteryzują się rytmiką dobową. Wiadomo, że proces indukcji NAT zależy od wzrostu wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP i jonów wapniowych, a ekspozycja zwierząt na światło prowadzi do szybkiego spadku aktywności enzymu. Proces unieczynniania melatoniny przebiega głównie w wątrobie i polega na hydroksylacji w pozycji 6 pierścienia indolowego, a następnie sprzęganiu 6-hydroksymelatoniny z kwasem siarkowym lub glukuronowym. Powstałe w ten sposób związki są wydalone wraz z moczem. Dzięki wysokiej lipofilności melatonina łatwo przechodzi do naczyń włosowatych oplatających pinealocyty. Wtórnie dostaje ona się do innych płynów jak na przykład: do moczu, śliny, płynu mózgowo-rdzeniowego (KARASEK 1984, REITER 1991, 1993; SKWARŁO-SOŃTA 1994b). Szyszynka tylko w minimalnym stopniu magazynuje wyprodukowaną melatoninę, tak że poziom tego hormonu we krwi obwodowej odzwierciedla intensywność jego syntezy.

Jakkolwiek melatonina uważana jest obecnie za swoisty hormon szyszynki jest ona dosyć szeroko rozpowszechniona w świecie zwierząt, a także spotykana u roślin (BALZER i HARDELAND 1991). Poza szyszynką melatonina u kręgowców jest także w niewielkim stopniu syntezowana w siatkówce, gruczole Hardera, podwzgórzu, płytkach krwi, monocytach, eozynofilach, komórkach NK i komórkach tłuszcznych (BUBENIK 1978, FINOCCHIARO i współaut. 1991, KVETNOY i YUZHAKOV 1994). Hormon pochodzący z tych źródeł ma jednak ograniczony, jedynie parakrynnny zakres oddziaływania. Szyszynka natomiast oprócz melatoniny zawiera również inne substancje biologicznie aktywne jak na przykład noradrenalinę, dopaminę, histaminę, serotoninę, neuropeptyd Y, wazoaktywny peptyd jelitowy, somatostatynę (BROWNSTEIN i współaut. 1975, KARASEK 1976, UDMANN i współaut. 1980, CHRONWALL i współaut. 1985, MØLLER 1994).

Światło jest najważniejszym czynnikiem regulującym rytm biosyntezy melatoniny, który charakteryzuje się jej wysokim poziomem w nocy i niskim w ciągu dnia. Najsilniejsze działanie hamujące na wytwarzanie melatoniny wywiera światło zielone o długości fali 500–560 nm, a najslabsze światło czerwone (600 nm) (ZAWILSKA i NOWAK 1996). Do szyszynki ssaka informacja świetlna dociera wyłącznie drogą nerwową, którą rozpoczyna proces fotorecepcji w siatkówce oka. Następnie droga ta biegnie nerwami wzrokowymi poprzez ich skrzyżowanie do jąder nadskrzyżowaniowych

podwzgórza, pełniących rolę nadrzędnego zegara biologicznego w organizmie. Stąd poprzez jądra przykomorowe przyśrodkową wiązką przodomózgowia prowadzi dalej przez pokrywę międzymózgowia i jądra przednio-boczne rdzenia kręgowego do zwojów szyjnych górnych, których zazwojowe włókna współczulne mają zakończenia na pinealocytach. Istnieją również doniesienia o przywspółczulnym unerwieniu szyszynki chociaż jego ewentualne znaczenie nie jest do końca wyjaśnione (ROMIJN 1973, KARASEK 1976, EBADI i GOVITRAPONG 1986, LAITINEN i współaut. 1992, REUSS i współaut. 1992, ZAWILSKA i NOWAK 1996). U ssaków światło hamuje a ciemność pobudza impulsację nerwową w zazwojowych włóknach współczulnych. Wydzielana przez zakończenia sympatyczne noradrenalina oddziałuje na pinealocyty poprzez receptory β -adrenergiczne, chociaż do pełnej aktywacji niezbędna jest jeszcze kooperacja receptorów α_1 -adrenergicznych. Pobudzenie sprzężonych z białkiem G receptorów β -adrenergicznych aktywuje cyklazę adenilową, a zwiększony poziom cAMP wpływa na wzrost aktywności NAT i syntezę melatoniny uwalnianej następnie do krwi. Kooperacja obydwu typów receptorów adrenergicznych wyraża się tym, że dzięki współdziałaniu uwolnionych z białek G podjednostek regulacyjnych $\beta\gamma$ z fosfoducyną następuje amplifikacja syntezy cAMP (LOLLEY i współaut. 1992).

W szyszynce ptaków wzrost syntezy melatoniny osiągany jest na drodze innego mechanizmu. Bodziec świetlny, odebrany przez siatkówkę, wywołuje aktywację zazwojowej impulsacji adrenergicznej i pobudzenie receptorów α_2 , przez co dochodzi do hamowania cyklazy adenylowej i obniżenia poziomu cAMP. Doprowadza to do hamowania NAT i zmniejszenia syntezy melatoniny w ciągu dnia. U ptaków

więc ciemność odhamowuje syntezę melatoniny (SKWARŁO-SOŃTA 1994).

Większość działań melatoniny wynika z pobudzenia przez ten związek specyficznych receptorów. Zsyntezowanie w 1984 roku 2-[¹²⁵J]-jodomelatoniny, radioliganda o wysokiej aktywności właściwej (VAKKURI i współaut. 1984) było etapem przełomowym w badaniach tych receptorów. Stwierdzono ich przynależność do nadrodziny receptorów błonowych sprzężonych z białkami regulacyjnymi, wiążącymi nukleotydy guanylowe, czyli białkami G. Melatonina jako związek lipofilowy stosunkowo łatwo przechodzi przez błony biologiczne. Obecnie sugeruje się dwa wewnątrzkomórkowe miejsca receptorowe dla jej działania: kalmodulinę w cytosolu i jądrowy receptor RZR β . Przypuszcza się, że melatonina wiążąc się z kalmoduliną może wpływać na takie procesy, jak na przykład modulacja aktywności cyklazy adenylowej czy fosfodiesterazy. Najwięcej receptorów melatoninowych występuje w ośrodkowym układzie nerwowym. U ptaków i niższych kręgowców ich obecność stwierdzono głównie w układzie wzrokowym i słuchowym oraz w układzie limbicznym. U ssaków obecność receptorów wykazano w obrębie OUN między innymi w przysadce mózgowej, jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza, korze mózgowej i hipokampie oraz w siatkówce oka. Poza mózgiem receptory melatoninowe stwierdzono między innymi w gonadach, nerkach, nadnerczach, przewodzie pokarmowym oraz w narządach i komórkach układu odpornościowego (STANKOV i REITER 1990, MARTIN-CAACAO i współaut. 1993, POON i PANG 1992a, 1992b, 1994; LOPEZ-GONZALEZ i współaut. 1993, GUERRERO i współaut. 1994, SKWARŁO-SOŃTA i współaut. 1994, RAFFI-EL-IDRISI i współaut. 1995, SKWARŁO-SOŃTA 1996a, ZAWILSKA i NOWAK 1996).

ROLA SZYSZYNKI W CHRONOBIOLOGII

Szyszynka jest narządem neuroendokrynym uczestniczącym w przekazywaniu informacji środowiska zewnętrznego do wnętrza organizmu i synchronizującym funkcje ustroju ze zmianami zachodzącymi w otoczeniu (PRESLOCK 1984, REITER 1993). Zmiany te wywołane obrotem ziemi wokół swojej osi (cykl dobowy) i wokół słońca (cykl roczny) dotyczą przede wszystkim długości i intensywności oświetlenia. Światło jest więc głównym nośnikiem informacji; wraz z wydłużającym się czy skracającym dniem zmieniają się warunki życia zwierząt (SKWARŁO-SOŃTA 1994, STEINLECHNER 1996). Zdolne do fotorecepcji szyszynki kręgowców niższych od-

bierają informacje o warunkach świetlnych panujących w otoczeniu, zarówno bezpośrednio jak i drogą nerwową. Natomiast dla pozbawionych tych właściwości pinealocytów ssaków, wieloneuronalny szlak nerwowy prowadzący od siatkówki oka jest jedynym źródłem tej informacji.

Istnienie okołodobowego rytmu aktywności szyszynki kwalifikuje ten gruczoł do pełnienia kontroli nad innymi rytmicznie zachodzącymi procesami w organizmie przez ich synchronizację ze zmianami następującymi w środowisku zewnętrznym. U ptaków szyszynka wydaje się być w dużej mierze niezależnym zegarem biolo-

gicznym. Natomiast u ssaków jest ona podporządkowana rytmom generowanym w nadrzędnym oscylatorze, w jądrach nadskrzyżowaniowych mózgu (SKWARŁO-SOŃTA 1994). Szyszynka przetwarza bodźce świetlne dochodzące ze środowiska zewnętrznego na bodźce neuroendokrynne, przede wszystkim w postaci uwalnianej do krwi melatoniny, której biosynteza przebiega w zależnym od warunków oświetlenia rytmie dobowym. O znaczeniu melatoniny jako zegara biologicznego może świadczyć fakt, iż jest to bardzo stara filogenetycznie substancja aktywna. Jej obecność stwierdzono u jednokomórkowych alg, a związana jest z tworzeniem form przetrwalnikowych w okresach wydłużonej ciemności (BALZER i HARDELAND 1991). Niezależnie od trybu życia jaki prowadzi dany gatunek (nocny, dzienny, mieszany) produkcja tego związku zawsze jest najwyższa w nocy chociaż jej dynamika wykazuje różnice w zależności od gatunku (REITER 1991a). Wyróżniane są trzy profile nocnej syntezy tego hormonu. W profilu A wzrost poziomu melatoniny obserwuje się dopiero po upływie kilku godzin od zapadnięcia zmroku. Po osiągnięciu w krótkim czasie wartości maksymalnej poziom melatoniny gwałtownie opada. Przykładem zwierząt o tym profilu są chomik syryjski i mysz domowa. Profil B, występujący na przykład u człowieka i szczura, charakteryzuje się łagodnym wzrostem stężenia melatoniny wkrótce po zapadnięciu ciemności, z najwyższym poziomem o północy i równie łagodnym spadkiem syntezy tego hormonu przed świtem. W profilu C charakterystycznym, na przykład dla owcy i kota domowego, dochodzi do maksymalnego pułapu syntezy melatoniny w ciągu 30 minut od nastania ciemności. Wysoki poziom hormonu utrzymuje się przez całą noc i spada gwałtownie przed świtem. Niezależnie od profilu nocnej syntezy melatoniny, wydłużenie nocy prowadzi do przedłużenia czasu wyższego poziomu melatoniny (NOWAK 1989, REITER 1991a, b, 1993; ZAWILSKA 1996, ZAWILSKA i NOWAK 1996).

Melatonina przekazuje informacje o porze dnia oraz porze roku do każdego narządu i tkanki posiadającej odpowiednie receptory. Stopniowe wydłużanie okresu podniesionego poziomu melatoniny w nocy jest odczytywane jako przejście lata w jesień, a następnie jesieni w zimę, i na odwrót — skracanie tego okresu świadczy o przejściu zimy w wiosnę, a następnie lato. A zatem hormon ten odmierza czas dla zjawisk dobowych i sezonowych, funkcjonując jako biologiczny zegar i kalendarz (REITER 1993, ZAWILSKA i NOWAK 1996). Melatonina reguluje procesy fizjologiczne i neurohormonalne prze-

biegające w sposób rytmiczny w cyklu okołodobowym jak na przykład: rytm aktywności psychomotorycznej (sen-czuwanie), okołodobowy rytm wydzielania hormonów (na przykład kortykosteronu, testosteronu i hormonów tarczycowych) (BUNTER i współaut. 1990, SKENE i współaut. 1996). Również istnienie rytmu okołodobowego procesów odpornościowych nie budzi wątpliwości (FERNANDES i współaut. 1976, SKWARŁO-SOŃTA i współaut. 1983, ANGELI i współaut. 1990, McNULTY i współaut. 1990). Natomiast w cyklu rocznym, w zależności od pór roku, zwierzęta dostosowują do nich swoje czynności fizjologiczne takie jak na przykład metabolizm, rozmnażanie, migracje, owłosienie czy upierzenie (ZAWILSKA i SKALSKI 1996, ZAWILSKA 1996).

Do rozkojarzenia dobowego rytmu wydzielania melatoniny dochodzi w wyniku szybkiej zmiany strefy czasowej w następstwie lotów międzykontynentalnych (efekt „jet-lag”). Zaburzenia adaptacji organizmu są spowodowane przyspieszeniem bądź opóźnieniem fazy cyklu wydzielania melatoniny (ARENDT i współaut. 1986). Zaburzenia chronobiologiczne są także przyczyną „zespołu pracowników zmianowych”, w którym dochodzi do przesunięcia fazy dobowego rytmu wydzielania melatoniny na skutek zmiany cyklu aktywności i spoczynku.

Wykazano również istnienie związku między dobowym wydzielaniem melatoniny a występowaniem nieprawidłowości snu. Stwierdzono, że sama melatonina ma właściwości nasenne, a jej stężenie wzrasta u chorych z narkolepsją. U chorych z „zespołem opóźnionej fazy snu” stwierdzono przesunięcie nocnego szczytu wydzielania tego hormonu. Pacjenci zasypiają i budzą się kilka godzin później niż inni ludzie. Melatonina podawana tym chorym późnym popołudniem przesuwają fazy rytmu sen-czuwanie, dzięki czemu chory zasypia i budzi się wcześniej. Zaburzenia snu wynikające z długości cyklu dobowego sen-czuwanie, różnej od 24 godzin, spotyka się najczęściej u osób pozbawionych zupełnie zdolności odbierania bodźców świetlnych oraz u ludzi przebywających w przez dłuższy czas w stałych warunkach oświetlenia (pracownicy stacji polarnych, marynarze łodzi podwodnych). Przy braku czynników synchronizujących (naturalne zmiany oświetlenia) zegar biologiczny przedstawia się na tak zwany „rytm wolno-biegący” i zaczyna inaczej odmierzать dzień. U ludzi ociemniałych nie odbierających bodźców świetlnych zaobserwowano jednak zachowanie cykliczności wydzielania melatoniny. Ponadto wydaje się, że noworodki gryzoni nabywają rytm okołodobowy poprzez me-

latoninę w mleku matki niezależnie od cyklu światła i ciemności (DEGUCHI 1978, FOLKRAD i współaut. 1990, ZAWILSKA i SKALSKI 1996).

Przypuszcza się, że nieprawidłowości dobowego rytmu syntezy melatoniny, takie jak na przykład przyspieszenie lub opóźnienie faz rytmu, niska amplituda rytmu, mogą być przyczyną chorób afektywnych. Badania relacji między dobowym rytmem wydzielania melatoniny, zmienną długością faz świetlnych związaną z porami roku oraz cyklem snu i czuwania znalazły zastosowanie w wyjaśnieniu patogenezy sezonowej choroby afektywnej. Charakteryzuje się ona opóźnieniem fazy dobowego rytmu wydzielania melatoniny w okresie jesienno-zimowym, co związane jest z depresją. Obiecujące wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność stosowania melatoniny, bądź światła w leczeniu tego typu zaburzeń. Zaburzenia „fizjo-

logicznego profilu” wydzielania melatoniny stwierdzono również w tak zwanej wielkiej depresji, schizofrenii, jadłowstręcie psychicznym i bulimii. Dane te jednak nie są kompletne i niejednokrotnie sprzeczne (ARENDT i współaut. 1986, ARMSTRONG i REDMAN 1991, SKENE i współaut. 1996, ZAWILSKA i NOWAK 1996).

Warto podkreślić, że zwierzęta z usuniętą doświadczalnie szyszynką zupełnie dobrze rozwijają się w warunkach hodowlanych. Można to wytłumaczyć sztucznymi, nie podlegającymi żadnym zmianom warunkami bytowania jakie stwarza się tym zwierzętom w pracowniach naukowych. Natomiast w środowisku naturalnym, w którym zarówno oświetlenie jak i inne parametry klimatyczne stale zmieniają się, zwierzęta pozbawione szyszynki mogą powoli tracić umiejętność sprawnego przystosowywania się do warunków bytowania (NOWAK 1989).

WPLYW SZYSZYNKI NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY I UKŁAD WEWNĄTRZWDZIELNICZY

Szyszynka poprzez melatoninę oddziałuje aktywnie na różnych poziomach integracji neurohormonalnej organizmu (GUPTA 1990). Wpływ melatoniny na OUN związany jest przede wszystkim z jej działaniem przeciwbólowym, uspokajającym i nasennym. Istnieją doniesienia o stabilizującym wpływie melatoniny na aktywność elektryczną mózgu. Działa ona na przykład silnie hamująco na napady drgawek wywołanych stymulacją elektryczną kory mózgowej oraz zwiększa częstość występowania fal alfa w EEG nasennym (GRAD i ROZENCWAIG 1993). Szyszynka wywiera również wpływ na parametry biosyntetyczne mózgu mające odbicie w poziomie neuroprzekazników, a te z kolei wpływają na funkcje całego układu neuroendokrynnego. I tak na przykład podaż melatoniny powoduje zmianę stężenia kwasu gamma-aminomasłowego i serotoniny w pewnych częściach OUN, a usunięcie szyszynki prowadzi do spadku zawartości noradrenaliny. Obserwowany jest również efekt hamujący melatoniny na uwalnianie dopaminy z podwzgórza (KARASEK 1976, 1992; GRAD i ROZENCWAIG 1993).

Istotną rolę odgrywa szyszynka w regulacji czynności układu wewnątrzwydzielniczego, a najlepiej poznane jest jej oddziaływanie na oś podwzgórze-przysadka-gonady. W większości przypadków stwierdzono hamujący wpływ melatoniny na procesy rozrodcze i układ płciowy. I tak już na początku naszego stulecia, zaobserwowano, że usunięcie szyszynki doprowadzało do znacznego wzrostu gonad i grzebieni u kogutów (REITER i współaut. 1988). U szczurów usunięciu szyszynki towarzyszył: u samców

wzrost masy jąder, pęcherzyków nasiennych i prostaty, a u samic — jajników i macicy oraz obniżenie wieku występowania pierwszej rui. Wpływ melatoniny na wielkość gruczołów płciowych w warunkach fizjologicznych najlepiej można zaobserwować u chomików syryjskich: w okresie zimowym, kiedy to w ich krwi obserwuje się podwyższone stężenie tego hormonu, dochodzi do 10-krotnej redukcji masy jąder (NOWAK 1989, ZAWILSKA i NOWAK 1996). Podanie jednak melatoniny noworodkom szczurów, zarówno samicom jak i samcom, prowadzi do ich wcześniejszego dojrzewania płciowego (VILLANUA i współaut. 1989, MORENO i współaut. 1992). Prawdopodobnie jest to wynik głębokiej modyfikacji środowiska endokrynnego przejawiającej się między innymi zwiększonymi poziomami prolaktyny i hormonu luteinizującego oraz wzrostem aktywności oksydazy monoaminowej w podwzgórzu (MORENO i współaut. 1992). Również nie u wszystkich dorosłych zwierząt melatonina wywiera hamujące działania na czynność gonad. Zwiększenie stężenia tego hormonu, na przykład u owiec jest sygnałem działającym proowulacyjnie (ZAWILSKA i NOWAK 1996).

Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na udział szyszynki w procesie dojrzewania płciowego u człowieka, to zdaniem wielu autorów wysokiemu stężeniu melatoniny u dzieci towarzyszą niskie poziomy sterydów płciowych, a późniejszy spadek stężenia tego głównego hormonu szyszynki wiąże się z indukcją procesu dojrzewania (SILMAN i współaut. 1979, KARASEK 1992, SŁOWIŃSKA-KLENCKA i LEWIŃSKI 1993). Po-

stulowana przez niektórych autorów antygonadotropowa funkcja melatoniny wynika z jej hamującego wpływu na wydzielanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH). Może to tłumaczyć, iż u kobiet z brakiem miesiączki typu podwzgórzowego stwierdza się zmniejszoną częstotliwość pulsacyjnego wydzielania GnRH przy wzroście stężenia melatoniny (BERGA i współaut. 1988, REITER 1991b). Opisywany jest też hamujący wpływ melatoniny na hormon folikulotropowy i luteinizujący (REITER 1993). Z kolei inni autorzy wykazali, że podawanie melatoniny nie wpływa na wydzielanie tych hormonów u ludzi dorosłych (KARASEK 1992).

W doświadczeniach *in vivo* u szczurów wykazano dwójaki wpływ melatoniny na poziom prolaktyny (PRL): obniżenie podstawowego stężenia PRL we krwi obwodowej oraz wzmacnianie poziomu PRL w następstwie stresu (LIEBMANN i współaut. 1993). Z kolei LISSONI i współaut. (1990) stwierdzili normalizację stężenia PRL u niektórych chorych z hiperprolaktynemią idiopatyczną po podaniu melatoniny. Istnieją również doniesienia opisujące zmiany stężenia melatoniny w czasie cyklu miesięcznego (sprzeczne wyniki) i wzrost jej stężenia w ciąży (również niespójne dane) (WETTERBERG 1976, KIVELA 1991, ALEXANDER i współaut. 1994).

Zdaniem wielu autorów występuje również zależność między melatoniną a osią podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (BECK-FRIJS i współaut. 1985, DEMISCH i współaut. 1988, SOSZYŃSKI i współaut. 1989). BISMAR i współaut. (1982) wykazali, że farmakologiczne zahamowanie syntezy kortyzolu wiąże się ze wzrostem stężenia melatoniny. Z drugiej strony podawanie deksametazonu zdrowym ochotnikom obniżało wydzielanie melatoniny (WETTERBERG i współaut. 1976, DEMISCH i współaut. 1988). W obu tych przypadkach dochodziło do spadku stężenia kortyzolu, natomiast w różnym stopniu, lecz w tym samym kierunku zmieniały się stężenia melatoniny i kortykotropiny. Wyniki te sugerują istnienie związku pomiędzy wydzielaniem obu tych hormonów melatoniny i kortykotropiny. Nie wyklucza się też innych typów regulacji

między hormonami szyszynki i kory nadnerczy; na przykład może dochodzić do wzrostu stężenia melatoniny w wyniku stymulacji receptorów β -adrenergicznych u chorych z podwyższonym poziomem kortyzolu (FEVRE-MONTAGNE i współaut. 1983). Interakcje hormonalne z udziałem melatoniny mogą również zależeć od wieku i stanu osobników. CAGNACCI i współaut. (1995) wykazali, na przykład że egzogenna melatonina powoduje podniesienie poziomu kortyzolu u kobiet w okresie postmenopauzalnym, nie wpływając natomiast zupełnie na jego poziom u młodych kobiet.

Natomiast sprzeczne są opinie co do wpływu szyszynki na oś podwzgórze-przysadka-tarczyca. Niektórzy autorzy sugerują modulujący, pobudzający wpływ melatoniny na tę oś (PIERPAOLI i CHANGXIAN 1990, LESNIKOV i współaut. 1992), inni wprost przeciwnie — efekt hamujący na wszystkich jej poziomach (VRIEND i współaut. 1982, LEWIŃSKI i współaut. 1984).

Opisano również wpływ melatoniny na wydzielanie innych hormonów, na przykład przedniego płata przysadki. Po usunięciu szyszynki obserwowano wzrost hormonu melanotropowego, natomiast wpływ szyszynki na wydzielanie hormonu wzrostu (GH) jest kontrowersyjny (KARASEK 1976, VACLAVI i współaut. 1994) po doustnym podaniu melatoniny stwierdzili wzrost podstawowego poziomu GH, natomiast SMYTHE i LAZARUS (1973, 1974) oraz VIGNERI i GOLDFINE (1980) wykazali hamujący wpływ melatoniny na GH zarówno u ludzi jak i u szczurów. Również część nerwowa przysadki w pewnym stopniu podlega wpływom szyszynki. W wyniku pinealektomii zaobserwowano spadek poziomu wazopresyny i oksytocyny (JUSZCZAK i GUZEK 1988). Z innych oddziaływań szyszynki na układ endokrynnny należy wspomnieć o wzroście wydzielania insuliny przez aparat wysepkowy trzustki pod wpływem melatoniny (AITKINS i współaut. 1973). Natomiast na gospodarkę fosforanowo-wapniową melatonina oddziałuje poprzez stymulację wydzielania parathormonu i hamowania uwalniania kalcytoniny (SANDYK i współaut. 1992).

WPLYW SZYSZYŃKI NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Badania wpływu szyszynki na układ odpornościowy organizmu możliwe są zarówno poprzez podawanie egzogennej melatoniny, jak i poprzez chirurgiczne usunięcie tego gruczołu (pinealektomia właściwa), czy też zablokowanie jego czynności (tzw. pinealektomia funkcjonalna lub farmakologiczna) (MAESTRONI i PIERPAOLI 1981). Pinealektomia funkcjonalna polega na

hamowaniu funkcji neurosekrecyjnej szyszynki poprzez hodowanie zwierząt przez 3 do 4 pokoleń w warunkach stałego oświetlenia. Pinealektomia farmakologiczna natomiast jest wynikiem podawania antagonistów receptorów β -adrenergicznych lub blokady substratów do syntezy melatoniny (MAESTRONI i współaut. 1986).

Układ odpornościowy, podobnie jak i dwa pozostałe układy odpowiedzialne za homeostazę organizmu, podlega zmianom zarówno w cyklach dobowych, jak i rocznych. W regulacji tych procesów, oprócz sterydów nadnerczowych, znaczący udział ma również szyszynka, której rytm syntezy jest bezpośrednio związany ze zmianami oświetlenia w ciągu doby. U kurcząt, na przykład pinealektomia chirurgiczna przeprowadzona w pierwszym tygodniu życia przesuwiała rytmiczne zmiany dobowe w liczbie leukocytów krwi obwodowej i znosiła rytmiczność zmian koncentracji osoczowej lizozymu, a oba te rytmy normalizowały się po podaniu egzogennej melatoniny (ROSOŁOWSKA-HUSZCZ i współaut. 1991). Również u kurcząt z nienaruszoną szyszynką iniekcje melatoniny modyfikowały dobowe wahania w poziomie krwinek białych i liczbie komórek śledziony produkujących przeciwciała (PFC) (SKWARŁO-SOŃTA i współaut. 1991, 1992). Układ odpornościowy ssaków podlega podobnym cyklicznym zmianom zależnym od endogennej melatoniny. Stwierdzono, na przykład związane z porą dnia zmiany w liczbie leukocytów krwi obwodowej, w aktywności komórek NK, w proliferacji PFC, a także w syntezie INF- γ (FERNANDES i współaut. 1976, ANGELI i współaut. 1990, MC NULTY i współaut. 1990, COLOMBO i współaut. 1992).

Większość przeprowadzonych badań wskazuje, przynajmniej u ssaków, na stymulujący wpływ melatoniny na reakcje odpornościowe ustroju. Wpływ ten zależy w dużej mierze od dawki, a przede wszystkim od czasu podania egzogennej melatoniny i ujawnia się najwyraźniej u zwierząt po pinealektomii (MAESTRONI 1993, JANKOVIĆ i współaut. 1994, BRACZKOWSKI i współaut. 1996, SKWARŁO-SOŃTA 1996b, LIEBMANN i współaut. 1997). Traktowanie melatoniną myszy z nienaruszoną czynnością szyszynki zwiększało istotnie pierwotną odpowiedź humoralną i liczbę PFC, lecz ten efekt immunostymulujący występował jedynie po wieczornych iniekcjach hormonu (MAESTRONI i współaut. 1986, 1987). Podobnie, wieczorna podaż melatoniny w znaczący sposób nasilała u myszy cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC) (GIORDANO i PALERMO 1991). Melatonina antagonizuje także immunosupresyjny wpływ kortykosterydów, wpływając korzystnie na liczbę PFC, masę grasicy i przeżywalność myszy poddanych infekcji wirusowej (MAESTRONI i współaut. 1986, PIERPAOLI i MAESTRONI 1987) oraz normalizuje upośledzoną przez cytostatyki aktywność limfocytów T pomocniczych (Th) i pobudza limfocyty Th2 w szpiku do syntezy IL-4 (CAROLEO i współaut.

1992, MAESTRONI i współaut. 1994a, MAESTRONI 1995).

U myszy w wyniku pinealektomii funkcjonalnej dochodzi do zaburzeń przyrostu masy ciała i zmian histologicznych w ośrodkowych i obwodowych narządach limfatycznych, jak również do istotnego obniżenia pierwotnej i wtórnej odpowiedzi humoralnej na antygeny grasiczozależne (MAESTRONI i PIERPAOLI 1981). Pinealektomia farmakologiczna, a zwłaszcza chirurgiczna hamuje ponadto w znacznym stopniu aktywność cytotoksyczną komórek NK i upośledza ADCC, a niedobory te mogą być wyrównane wieczorną podażą egzogennej melatoniny (DEL GOBBO i współaut. 1989, VERMEULEN i współaut. 1993, PALERMO i współaut. 1994).

Większość autorów stwierdza również stymulujące działanie melatoniny na syntezę cytokin. Opisano jej dodatni wpływ na sekrecję INF- γ przez splenocyty myszy, przy czym efekt ten był znacznie silniejszy w przypadku izolacji komórek śledziony w nocy niż podczas dnia (COLOMBO i współaut. 1992). Melatonina zwiększała również syntezę IL-1 i TNF- α oraz upośledzoną przez cytostatyki syntezę IL-2 (CAROLEO i współaut. 1992, PIOLI i współaut. 1993). U myszy po pinealektomii obserwowano obniżenie produkcji IL-2, którą przywracała jednorazowa dawka melatoniny (DEL GOBBO i współaut. 1989).

Samo stwierdzenie wpływu melatoniny na różne przejawy reakcji immunologicznych nie wystarcza do zrozumienia roli tego neurohormonu w regulacji procesów integracyjnych ustroju. Niezbędne jest poznanie bezpośrednich lub pośrednich mechanizmów oddziaływania szyszynki na układ odpornościowy (LIEBMANN i współaut. 1997). Dane dotyczące przeciwbólowego i przeciwdrgawkowego działania melatoniny (LAKIN i współaut. 1981, KUMAR i współaut. 1982) jak i zdolność limfocytów do syntezy substancji opioidowych (SMITH i współaut. 1986) zasugerowały Maestroniemu i współpracownikom, iż mediatorem immunomodulującego działania melatoniny mogą być opioidy (MAESTRONI i współaut. 1987). Autorzy ci stwierdzili, że komórkami docelowymi dla melatoniny są aktywowane limfocyty CD4+, zdolne pod jej wpływem do syntezy i uwalniania substancji opioidopodobnych (MAESTRONI i CONTI 1990). Co więcej, stymulujące działanie melatoniny na układ odpornościowy znoszone było przez jednoczesne podanie naltreksonu, specyficznego antagonisty receptorów opiatowych μ . Fakty te zwróciły uwagę na rolę endogennego układu opioidowego jako głównego mediatora w działaniu melatoniny na układ odpornościowy (MAE-

STRONI 1993, MAESTRONI i współaut. 1987, 1988, 1989).

Ostatnio MAESTRONI i współpracownicy proponowali inny możliwy sposób oddziaływania melatoniny na procesy odpornościowe. Melatonina za pośrednictwem swego receptora na limfocytach Th2 w szpiku kostnym stymuluje te komórki do produkcji IL-4. Ta interleukina z kolei pobudza komórki zrębu szpiku do produkcji czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów, warunkujących prawidłowe wytwarzanie poszczególnych linii komórek krwi (MAESTRONI i współaut. 1994b, MAESTRONI 1995).

Znane jest również immunomodulujące oddziaływanie melatoniny poprzez osie endokryne: podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (BECK-FRIS i współaut. 1985, GUPTA 1990), podwzgórze-przysadka-gonady (GIORDANO i PALERMO 1991, GROSMAN i współaut. 1994, VAUGHAN i współaut. 1987, VERMEULEN i współaut. 1993, PALERMO i współaut. 1994) oraz poprzez hormon uwalniający tyreotropinę (PIERPAOLI i Yi 1990, LESNIKOV i współaut. 1992). Innym jeszcze ogniwem endokrynnym mogącym pośredniczyć w działaniu melatoniny na układ odpornościowy jest prolaktyna, której immunomodulacyjne działanie w stosunku do odporności typu komórkowego jest dobrze udokumentowane (SKWARŁO-SOŃTA 1992, LIEBMANN i współaut. 1993, MATERA 1996, YU-LEE 1997).

Interakcje układowe obejmują również wpływ pewnych elementów układu odpornościowego na szyszynkę. Wykazano, na przykład że u szczurów egzogenna IL-1 za pośrednictwem swoistych receptorów hamuje sekrecję melatoniny w sposób zależny od dawki (MUCHA i współaut. 1994). Natomiast interferon oraz czynniki G-CSF i GM-CSF stymulują sekrecję melatoniny u szczurów, zarówno *in vivo* jak *in vitro* (WITHYACHUMNARNKUL i współaut. 1990; ŻYLIŃSKA i współaut. 1995).

ROZENCWAIG i współaut. (1987) wysunęli hipotezę, według której decydującą rolę w procesie starzenia odgrywają zmiany zachodzące w szyszynce, a przede wszystkim spadek wydzielania melatoniny oraz obniżenie stosunku stężenia melatoniny do serotoniny (GRAD i ROZENCWAIG 1993). Prowadzi to do zaburzeń regulacji endogennych rytmów dobowych, podporządkowanych rytmowi syntezy melatoniny, i w konsekwencji do spadku odporności organizmu i chorób o podłożu immunologicznym (ARMSTRONG 1989, ARMSTRONG i REDMANN 1991). Zachodzący z wiekiem proces inwolucji grasicy może również, przynajmniej częściowo, zależeć od niedoborów melatoniny. Dla prawidłowego funkcjonowania grasicy niezbędny jest odpo-

wiedni poziom cynku w surowicy, od którego zależy powstawanie aktywnej formy jednego z głównych hormonów grasicy — tymuliny (DARDENNE i współaut. 1993). Występujący z wiekiem niedobór cynku związany jest z atrofią grasicy oraz z zaburzeniami odporności komórkowej i humoralnej na antygeny grasiczozależne (CHANDRA 1985, PRASAD 1985). Stwierdzono, że egzogenna melatonina może modulować poziom kationów cynku w surowicy (MORTON 1990). Podawanie melatoniny starym myszom lub przeszczepianie szyszynki młodych myszy starym osobnikom, powoduje u nich wzrost stężenia cynku w surowicy, który doprowadza do odnowy kory grasicy, wzrostu liczby tymocytów CD4⁺ CD8⁻ i wzmożonej odpowiedzi na mitogeny. Na tej podstawie wysunięto przypuszczenie, że stymulujący efekt melatoniny na funkcję endokrynną grasicy może być mediodowany poprzez gospodarkę cynkiem (MOCCHIGIANI i współaut. 1994).

Oslabienie efektywności układu odpornościowego z wiekiem wiąże się także z kumulacją wolnych rodników (PRYOR 1987). Stwierdzono, że zdolność melatoniny do inaktywacji wolnych rodników jest silniejsza od działania uznanych przeciwutleniaczy, takich jak witamina E czy glutation (SKWARŁO-SOŃTA 1996b). Limfocyty poddane wcześniej działaniu melatoniny wykazywały, na przykład znaczną oporność na uszkodzenia materiału genetycznego pod wpływem promieniowania jonizującego (VIJAYALAXMI i współaut. 1995).

Wykazanie immunomodulacyjnej roli melatoniny, a także jej bezpośredniego wpływu antyproliferacyjnego u zwierząt, stało się podstawą do stosowania tego hormonu w klinice, a przede wszystkim w immunoterapii nowotworów (PAWLIKOWSKI 1986, PAWLIKOWSKI i KARASEK 1990). Choroba nowotworowa związana jest często z obniżeniem lub zaburzeniami dobowego rytmu sekrecji melatoniny i upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej (LISSONI i współaut. 1995). Zaburzenia dobowego profilu melatoniny i spadek nocnego jej wydzielania zaobserwowano, na przykład u chorych z rakiem sutka i złośliwym guzem prostaty (BARTSCH i współaut. 1981, 1983, TAMARKIN i współaut. 1982). Z drugiej strony LISSONI i współpracownicy stwierdzili wzrost poziomu melatoniny u chorych, u których wystąpiła regresja nowotworów pod wpływem chemioterapii (LISSONI i współaut. 1988). Ci sami autorzy zaobserwowali, że podawanie melatoniny hamowało proces nowotworowy w przypadkach guzów jelita grubego, wątroby i płuc (LISSONI i współaut. 1989). Ponadto skojarzone stosowanie IL-2 i melatoniny w immunoterapii nowotworów zwiększało u chorych liczbę

limfocytów T, komorek NK oraz obniżało uboczne działanie IL-2 (LISSONI i współaut. 1994a, b, 1995).

Należy oczekiwać, że dalsze badania nad szyszynką, jako ważnym ogniwem pomiędzy

układem neuroendokrynym i odpornościowym, pozwolą ocenić możliwości stosowania melatoniny w praktyce klinicznej.

ROLE OF THE PINEAL GLAND IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

Summary

The functions of the pineal gland were until recently a mystery. This was due to the fact that this gland which secretes melatonin was thought to be as irrelevant to human physiology as the appendix. Many scientists believed that this structure, located deep within the brain, was merely the remnant of a primitive sensory system. The finding that melatonin secretion is increased by darkness and suppressed by light led to the logical conclusion that melatonin secretion is involved in the regulation of sleep. Indeed, melatonin administration has been experimented with for numerous sleep disorders including insomnia, delayed sleep phase disorder and jet-lag. Many hormones have a circadian rhythm in humans, and melatonin secretion appears to play a central role in the regulation of many of these hormone rhythms. One of the more interesting aspects of research on melatonin has been its effects on the immune system. There is strong evidence that there are specific binding sites for melatonin on immune cells. Through this interaction, T-helper cells release opioid peptides and interleukin-2, which ultimately activates natural killer-cell activity and antibody-dependent cellular im-

munity. Melatonin also is able to restore immune function in mice immunodepressed by aging and steroids. Pinealectomy or experimental methods that depress melatonin secretion induce a state of immunodepression that is counteracted by the administration of melatonin. In light of the profound effects that melatonin has on the immune system, it is not completely surprising that melatonin would have anti-cancer effects. As a therapy on its own, melatonin has been applied in the treatment of advanced cancers that did not respond to traditional chemotherapeutic drugs. In addition, melatonin has been found to increase the effectiveness of interleukin-2, a potent immuno-modulator. Another interesting line of melatonin research is the role of melatonin as a scavenger of free radicals as this can help to explain the relationship between melatonin and aging. As we see the pineal gland is an important component of the neuroendocrine system responsible for the resetting of circadian rhythmicity of several physiological processes. Moreover, the pineal gland is viewed as the crux of a sophisticated neuroimmunoenocrine network which functions as an unconscious, diffuse sensory organ.

LITERATURA

- ATKINS T. W., BAILEY C. J., MATTY A. J., 1973. *The effect of melatonin on insulin secretion in the rat and mouse*. J. Endocrinol. 58, XVII-XVIII.
- ALEXANDER H., MANZ B., ZIMMERMANN G., RÖSCH A., LEHMANN M., GIESE T. 1994. *Serum melatonin immunomodulation and early pregnancy*. Adv. Pineal Res. 7, 165-170.
- ALITO A. E., CARLOMAGNO M. A., CARDINALI D. P., BRROWN N., 1985. *Effect of regional sympathetic denervation on local immune reactions*. Fed. Proc. 44, 564-566.
- ANGELI A., GATTI G., MASERA R., SARTORI M. L., CARIGNOLA R., 1990. *Chronobiological aspects of neuroendocrine-immune interactions*. Intern. J. Neurosci. 51, 341-343.
- ARENDT J., ALDHOUS M., MARKS V., 1986. *Alleviation of jet-lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial*. Br. Med. J. 292, 1170-1176.
- ARMSTRONG S. M., 1989. *Melatonin: the internal zeitgeber of mammals?* Pineal Res. Rev. 7, 157-202.
- ARMSTRONG S. M., REDMANN J. R., 1991. *Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties?* Med. Hypotheses 34, 300-309.
- BALZER J., HARDELAND R., 1991. *Photoperiodism and effects of indoleamines in a unicellular Alga, Gonyaulax polyedra*. Science 253, 795-797.
- BARTSCH C., BARTSCH H., JAIN A. K., LAUMAS K. R., WETTERBERG L., 1981. *Urinary melatonin levels in human breast cancer patients*. J. Neural. Transm. 50, 275-282.
- BARTSCH C., BARTSCH H., FLUCHTER S. H., HARZMANN R., ATTANASIO A., BICHLER K. H., GUPTA D., 1983. *Circadian rhythms of serum melatonin, prolactin and growth hormone in patients with benign and malignant tumors of the prostate and non-tumor controls*. Neuroendocr. Lett. 5, 377-386.
- BECK-FRIJS J., LJUNGGREN J., THOREN M., von ROSEN D., KJELLMAN B. F., WETTERBERG L., 1985. *Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the out come of the dexamethasone suppression test*. Psychoneuroendocrinol. 10, 173-186.
- BEREZOWICZ P. S. 1992. *Neuroimmunologia*. Kosmos 41, 463-478.
- BERGA S. L., MORTOLA J. F., YEN S. S. C., 1998. *Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 66, 242-244.
- BISMAR K., WERNER S., WETTERBERG L., 1982. *Melatonin and corticosteroid response to metyrapone in patients with pituitary disease*. [W:] *The Pineal and Its Hormones*. A. R. Liss, Inc. New York, str. 283-392.
- BOCHENEK A., REITER M., 1992. *Anatomia człowieka, T II, Szyszynka*. PZWŁ Warszawa, str. 770-773.
- BRACZKOWSKI R., ZUBLEWICZ B., Romanowski W., 1996. *Szyszynka a układ odpornościowy*. Pol. Tyg. Lek. 51, 355-356.
- BROWNSTEIN M., ARIMURA A., SATO H., SCHALLY A. V., KIZER J. S., 1975. *The regional distribution of somatostatin in the rat brain*. Endocrinol. 96, 1156-1161.
- BUBENIK G. A., 1978. *Melatonin in the retina and the Harderian gland. Ontogeny, diurnal variations and melatonin treatment*. Exp. Eye Res. 27, 323-334.
- BULLOCH K., MOORE R. Y., 1981. *Innervation of the thymus gland by brain stem and cord in mouse and rat*. Am. J. Anat. 162, 157-166.
- BUNTER B., OSTROWSKA Z., KNIAŻEWSKI B., ŻWIRSKA-KORCZALA K., 1990. *Wpływ pinealektomii na czynność wydzielniczą kory nadnerczy, tarczycy i gonad u szczurów w ciągu doby*. Ann. Acad. Med. Siles., Supl. 9, 51-57.
- CAGNACCI A., SOLDANI R., YEN S. S., 1995. *Melatonin enhances cortisol levels in aged but not young women*. Eur. J. Endocrinol. 133, 691-695.

- CAROLEO M. C., FRASCA D., NISTICO G., DORIA G., 1992. Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice. *Immunopharmac.* 23, 81–89.
- CHANDRA R. K., 1985. Trace elements regulation of immunity and infection. *Am. Coll. Nutr.* 4, 5–16.
- CHIK C. L., TALALLA A., BROWN G. M., 1985. Effect of pinealectomy on serum melatonin, luteinizing hormone and prolactin: a case report. *Clin. Endocrinol.* 23, 367–372.
- CHRONWALL B. M., DI MAGGIO D. A., MASSAU V. J., PICKEL V. M., GUGGERIO D. A., O'DONOHUE T. L., 1985. The anatomy of neuropeptide Y containing neurons in the rat brain. *Neurosci.* 15, 1159–1181.
- COLLIN J. P., VOISIN P., FALCON J., FAURE J., P., BRISSON P., DEFAYE J., R., 1989. Pineal transducers in the course of evolution: molecular organization, rhythmic metabolic activity and role. *Arch. Histol. Cytol. Suppl.* 52, 441–449.
- COLOMBO L. L., CHEN G.-J., LOPEZ M. C., WATSON R. R., 1992. Melatonin induced increase in gamma-interferon production by murine splenocytes. *Immunol. Lett.* 33, 123–126.
- DARDENNE M., BOUKAIBA N., GAGNERAULT M. C., HOMO-DELRACHE F., CHAPPUIS P., LEMONNIER D., SAVINO W., 1993. Restoration of the thymus in aging mice by in vivo zinc supplementation. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 66, 127–135.
- DEGUCHI T., 1978. Ontogenesis of circadian rhythm of melatonin synthesis in pineal gland of rat. *J. Neural. Transm. suppl.* 13, 115–128.
- DEL GOBBO V., LIBRI V., VILLANI N., CALIO R., NISTICO G., 1989. Pinealectomy inhibits interleukin-2 production and natural killer activity in mice. *Int. J. Immunopharmac.* 11, 567–573.
- DEMISCH L., DEMISCH K., NICKELSEN T., 1988. Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects. *J. Pineal Res.* 5, 317–322.
- EBADI M., GOVITRAPONG P., 1986. Neural pathways and neurotransmitters affecting melatonin synthesis. *J. Neural Transm. Suppl.* 21, 125–155.
- FELTEN D. L., FELTEN S. Y., CARLSON S. L., OLSCHOWKA J. A., LIVANT S., 1985. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J. Immunol.* 135, 755–765.
- FERNANDES G., HALBERG F., YUNIS E. J., GOOD R. A., 1976. Circadian rhythmic plaque-forming cell response of spleens from mice immunized with SRBC. *J. Immunol.* 117, 962–966.
- FEVRE-MONTANGE M., TOURNAIRE J., ESTOUR B., BAJARD L., 1983. 24 hour melatonin secretory pattern in Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 18, 175–181.
- FINOCCHIARO L. M. E., NAHMOD V. E., LAUNAY J. M., 1991. Melatonin biosynthesis and metabolism in peripheral blood mononuclear leucocytes. *Biochem. J.* 280, 727–731.
- FOLKRAD S., ARENDT J., ALDHOUS M., KENNETT H., 1990. Melatonin stabilises sleep onset in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. *Neurosci. Lett.* 14, 193–198.
- GIORDANO M., PALERMO M., 1991. Melatonin-induced enhancement of antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Pineal Res.* 10, 117–121.
- GOETZL E. J., SREEDHARAN S. P., 1992. Mediators of communication and adaptation in the neuroendocrine and immune systems. *FASEB J.* 6, 2646–2652.
- GRAD B. R., ROZENCWAIG R., 1993. The role of melatonin and serotonin in aging: update. *Psychoneuroendocrinol.* 18, 283–295.
- GROSMAN C. J., ROSELLE G. A., MENDENHALL C. L., 1994. Sex steroids regulation of autoimmunity. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 40, 649–659.
- GUERRERO J. M., CALVO J. R., OSUNA C., LOPEZ-GONZALEZ M. A., 1994. Binding of melatonin by lymphoid cells in humans and rodents. *Adv. Pineal Res.* 7, 109–117.
- GUPTA D., 1990. An integrated communication network between the immune and neuroendocrine system. [W:] *Neuroimmunology*. GUPTA D., WOLMANN H. H., RANKE M. B. (red.) New Frontiers, Brain Research Promotion, New York, str. 265–285.
- HUANG S. K., KLEIN D. C., KORF H. W., 1992. Immunochemical demonstration of rodopsin, S-antigen, and nonspecific proteins in the human pineal gland. *Cell Tissue Res.* 267, 493–498.
- JAKÓBISIAK M., 1993. *Immunologia*. JAKÓBISIAK M. (red.) PWN, Warszawa, str. 314–321.
- JANKOVIĆ B. D., KNEŽNEVIĆ Z., KOJI L., NIKOLI V., 1994. Pineal gland and immune system. Immune functions in the chick embryo pinealectomized at 96 hours of incubation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 719, 398–409.
- JUSZCZAK M., GUZEK J. W., 1988. Hypothalamic and neurohypophyseal vasopressin and oxytocin in melatonin-treated pinealectomized male rats. *J. Pineal Res.* 5, 545–552.
- KARASEK M., 1976. *Szyszynka*, PZWL, Warszawa.
- KARASEK M., 1984. Melatonina u człowieka. *Endokrynol. Pol.* 35, 315–322.
- KARASEK M., 1992. *Rola szyszynki u człowieka*. [W:] *Zarys Endokrynol. Klinicznej*. PAWLKOWSKI M. (red.), PZWL Warszawa.
- KARASEK M., 1997. *Szyszynka i melatonina*. PWN, Warszawa.
- KIVELA A., 1991. Serum melatonin during pregnancy. *Acta Endocrinol.* 124, 233–237.
- KRYNICKI M., 1991. Wpływ neuropeptydów centralnego i obwodowego układu nerwowego na czynność układu odpornościowego. *Immunol. Pol.* 16, 213–228.
- KUMAR M. S. A., CHEN C. L., SHARP D. C., LIV J. M., KALVA P. S., KALVA S. P., 1982. Diurnal fluctuations in methionine-enkephalin levels in the hypothalamus and preoptic levels in the male rat: effects of pinealectomy. *Neuroendocrin.* 35, 28–34.
- KVETNOY J. M., YUZHAKOV V. V., 1994. Extrapineal melatonin: non-traditional localization and possible significance for oncology. *Adv. Pineal. Res.* 7, 197–210.
- LAITINEN J. T., VAKKURI O., SAAVEDRA J. M., 1992. Pineal muscarinic phosphoinositide responses: Age-associated sensitization, agonist-induced desensitization and increase in melatonin release from cultured pineal glands. *Neuroendocrin.* 55, 492–499.
- LAKIN M. L., MILLER C. H., STOTT M. L., WINTERS D. W., 1981. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sci.* 19, 2543–2547.
- LESNIKOV V. A., KORNEVA E. A., DALLARA A., PIERPAOLI W., 1992. The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging: II. Thyrotropin-releasing hormone and melatonin forestall involution and promote reconstitution of the thymus in anterior hypothalamic area (AHA)-lesioned mice. *Intern. J. Neurosci.* 62, 141–153.
- LEWINSKI A., VAUGHAN M. K., CHAMPNEY T. H., REITER R. J., SMITH N. K. R., 1984. Inhibitory action of the pineal gland on the nuclear volume of thyroid follicular cells in male gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Exp. Clin. Endocrinol.* 84, 239–244.
- LIEBMAN P. M., HAGEMÜLLER K., SCHAUENSTEIN K., 1993. Prolactin, a possible mediator in antistress effects of melatonin on the immune system. A study in freely moving rats. 1st Locarno International Meeting on Neuroendocrinology. The pineal gland in relation with the immune system and cancer. Locarno.
- LIEBMAN P. M., WÖLFER A., FELSNER P., HOFER D., SCHAUENSTEIN K., 1997. Melatonin and the immune system. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112, 203–211.
- LISSONI P., TANCINI G., BARNI S., CRISPINO S., PAOLLOROSSI F., ROVELLI F., CATANEO G., FRASCHINI F., 1988. Melatonin increase as predictor for tumor objective response to chemotherapy in advanced cancer patients. *Tumori* 74, 339–345.

- LISSONI P., BARNI S., CRISPINO S., TANCINI G., FRASCHINI F., 1989. *Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients*. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 25, 789-795.
- LISSONI P., MAININI E., MAZZI C., CAATTANEO G., BARNI S., 1990. *A study of pineal-prolactin interaction: prolactin response to an acute melatonin injection in patients with hyperprolactinemia*. J. Endocrinol. Invest. 13, 85-89.
- LISSONI P., BARNI S., TANCINI G., ARDIZZOIA A., CAZZANIGA M., FRIGERIO F., BRIVIO F., CONTI A., MAESTRONI G. J. M., 1994a. *Neuroimmunomodulation of interleukin-2. Cancer immunotherapy by melatonin: biological and therapeutic results*. Adv. Pineal Res. 7, 183-190.
- LISSONI P., BARNI S., TANCINI G., ARDIZZOIA A., RICCI G., ALDEGHI R., BRIVIO F., TISI E., ROVELLI F., RESCALDANI R. i wsp. 1994b. *A randomized study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma*. Br. J. Cancer 69, 196-199.
- LISSONI P., BARNI S., TANCINI G., MAININI E., PIGLIA F., MAESTRONI G. J. M., LEWINSKI A., 1995. *Immunoendocrine therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors*. Oncology 52, 163-166.
- LOLLEY R. N., CRAFT C. M., LEE R. H., 1992. *Photoreceptors of retina and pinealocytes of the pineal gland share common components of signal transduction*. Neurochem. Res. 17, 81-89.
- LOPEZ-GONZALEZ M. A., MARTIN-CAACAO A., CALVO J. R., REITER R. J., OSUNA C., GUERRERO J. M., 1993. *Specific binding of 2-[¹²⁵I] melatonin by partially purified membranes of rat thymus*. J. Neuroimmunol. 45, 121-126.
- MAESTRONI G. J. M., 1993. *The immunoneuroendocrine role of melatonin*. J. Pineal Res. 14, 1-10.
- MAESTRONI G. J. M., 1995. *T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin*. J. Pineal Res. 18, 84-89.
- MAESTRONI G. J. M., PIERPAOLI W., 1981. *Pharmacologic control of the hormonally mediated immune response*. Psychoneuroimmunology. London, Academic Press, str. 405-413.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., 1990. *The pineal neurohormone melatonin stimulates activated CD4+, Thy-1+ cells to release opioid agonists with immunoenhancing and anti-stress properties*. J. Neuroimmunol. 28, 167-176.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., 1991. *Anti-stress role of the melatonin-immuno-opioid network: evidence for a physiological mechanism involving T-cell-derived immunoreactive -endorphin and met-enkephalin binding to thymic opioid receptors*. Intern. J. Neurosci. 61, 289-298.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., PIERPAOLI W., 1986. *Role of the pineal gland in immunity*. J. Neuroimmunol. 13, 19-30.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., PIERPAOLI W., 1987. *Role of the pineal gland in immunity: II Melatonin enhances the antibody response via an opiateergic mechanism*. Clin. Exp. Immunol. 68, 384-391.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., PIERPAOLI W., 1989. *Melatonin, stress, and the immune system*. Pineal Res. Rev. 1989, 7, 203-226.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., PIERPAOLI W., 1988. *Role of the pineal gland in immunity. III: Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiateergic mechanism*. Immunol. 63, 465-469.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., COVACCI V., 1994b. *Melatonin-induced immuno-opioids: fundamentals and clinical perspectives*. Adv. Pineal Res. 7, 73-81.
- MAESTRONI G. J. M., CONTI A., LISSONI P., 1994a. *Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4*. Cancer Res. 54, 4740-4743.
- MARTIN-CAACAO A., LOPEZ-GONZALEZ M. A., REITER R. J., CALVO J. R., GUERRERO J. M., 1993. *Binding of 2-[¹²⁵I] melatonin by rat thymus membranes during postnatal development*. Immunol. Lett. 36, 59-64.
- MAŚLIŃSKI W., GRABCZEWSKA E., LASKOWSKA-BOŻEK H., RYZEWSKI J., 1987. *Expression of muscarinic cholinergic receptors during T cell maturation in the thymus*. Eur. J. Immunol. 17, 1059-1063.
- MATERA L., 1996. *Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells*. Life Sci. 59, 599-614.
- MCMULTY J. A., RELFSON M., FOX L. M., KUS L., HANDA R. J., SCHNEIDER G. B., 1990. *Circadian analysis of mononuclear cells in the rat following pinealectomy and superior cervical gangliectomy*. Brain Behav. Immun. 4, 292-307.
- MOCCHIGIANI E., BULIAN D., SANTARELLI L., TIBALDI A., MUZZIOLI M., PIERPAOLI W., FABRIS N., 1994. *The immuno-reconstituting effect of melatonin or pineal grafting and its relation to zinc pool in aging mice*. J. Neuroimmunol. 53, 189-201.
- MORENO M. L., VILLANUA M. A., ESQUIFINO A. I., 1992. *Serum prolactin and luteinizing hormone levels and the activities of hypothalamic monoamine oxidase A and B and phenylethanolamine-N-methyl transferase are changed during sexual maturation in male rats treated neonatally with melatonin*. J. Pineal Res. 13, 167-173.
- MORTON D. J., 1990. *Alteration of plasma cation levels in rats kept in constant light*. J. Pineal Res. 9, 95-101.
- MUCHA S., ŻYLIŃSKA K., ZEREK-MELEN G., ŚWIĘTOSŁAWSKI J., STEPIEŃ H., 1994. *Effect of interleukin-1 on in vivo melatonin secretion by the pineal gland in rats*. Adv. Pineal Res. 7, 177-181.
- MØLLER M., 1994. *Neuropeptides in the mammalian pineal gland. Precursor processing and functional implications*. Adv. Pineal Res. 7, 1-11.
- MYŚLIWSKA J., 1996. *Zmiany w układzie odpornościowym w procesie starzenia*. Centr. Eur. J. Immunol. 21, 49-60.
- NEUWELT E. A., LEWY A. J., 1983. *Disappearance of plasma melatonin after removal of neoplastic pineal gland*. N. Engl. J. Med. 308, 1132-1135.
- NOWAK J. Z., 1989. *Melatonin substancja o wielu obliczach: działania melatoniny w organizmie zwierząt i człowieka*. Wszechświat 90, 128-131.
- O'LEARY A., 1990. *Stress, emotion and human immune function*. Psychol. Bull. 108, 363-382.
- OKSCHE A., 1984. *Evolution of the pineal complex: correlation of structure and function*. Ophthalmic Res. 16, 88-95.
- OKSCHE A., KORF H. W., RODRIGUEZ E. M., 1987. *Pinealocytes as photoneuroendocrine units of origin: concepts and evidence*. Adv. Pineal Res. 2, 1-18.
- PALERMO M. S., VERMEULIEN M., GIORDANO M., 1994. *Modulation of antibody-dependent cellular cytotoxicity by the pineal gland*. Adv. Pineal Res. 7, 143-147.
- PAWLICKI B., 1996. *Szyszyńka — „Trzecie oko boga Sziwy”*. Wszechświat 1996, 97, 89-92.
- PAWLICKI M., 1986. *The Pineal gland and cell proliferation*, [W:] Adv. Pineal Res. REITER R. J., KARASEK M. (red.), John Libbey, London, 27-30.
- PAWLICKI M., 1989. *Neuroendokrynologia*. [W:] Nauka o chorobach wewnętrznych. ORLOWSKI T. (red.) PZWL, Warszawa T III, str. 1-16.
- PAWLICKI M., KARASEK M., 1990. *The pineal gland and experimentally-induced tumors*. [W:] Adv. Pineal Res. REITER R. J., ŁUKASZYK A. (red.), Plenum Press, New York, 233-240.
- PIERPAOLI W., YI C., 1990. *The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging. I. Thymus-mediated, immunoreconstituting and antiviral activity of thyrotropin-releasing hormone*. J. Neuroimmunol. 27, 99-109.

- PIERPAOLI W., MAESTRONI G. J. M., 1987. *Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects.* Immunol. Lett. 16, 355-362.
- PIERPAOLI W., CHANGXIAN Y., 1990. *The involvement of pineal gland and melatonin in the immunity and aging. I. Thymus-mediated, immunoreconstituting and antiviral activity of thyrotropin-releasing hormone.* J. Neuroimmunol. 27, 99-109.
- PIOLI C., CAROLEO M. C., NISTICO G., DORIA G., 1993. *Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and non-specific signals for T-cell proliferation.* Int. J. Immunopharmacol. 15, 463-468.
- PLAUT M., 1987. *Lymphocyte hormone receptors.* Ann. Rev. Immunol. 5, 261-269.
- POON A. M. S., PANG S. F., 1992a. *2-[¹²⁵I]iodomelatonin binding sites in spleens of guinea pigs.* Life Sci. 50, 1719-1726.
- POON A. M. S., PANG S. F., 1992b. *Constant light exposure increases 2-[¹²⁵I]iodomelatonin binding sites in the guinea pig spleen.* Neurosci. Lett. 146, 41-44.
- POON A. M. S., PANG S. F., 1994. *Modulation of 2-[¹²⁵I]iodomelatonin binding in the Guinea Pig spleen by guanine nucleotides and cations.* Neuroendocrinol. 59, 156-162.
- PRASAD A. S., 1985. *Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc-deficiency.* Clin. Endocrinol. Metab. 14, 567-589.
- PRESLOCK J. P., 1984. *The pineal gland: basic and clinical correlations.* Endocrinol. Rev. 5, 282-297.
- PRYOR W. A., 1987. *The free-radical theory of aging revisited: a critique and a suggested disease-specific theory [W:] Modern biological theories of aging.* WARNER H. R. et al., (red.). Raven Press, New York, str. 89-112.
- PRZEWLOCKI R., 1994. *Znaczenie systemów opioidowych w funkcjach układu odpornościowego.* [W:] *Neuroimmunologia.* SKOWRON-CENDRZAK A., KUBERA M. (red.) Inst. Farmakologii, Mogilany, str. 59-67.
- RAFFI-EL-JDRISSI M., CALVO J. R., POZO D., HARMOUCH A., GUERRERO J. M., 1995. *Specific binding of 2-[¹²⁵I]iodomelatonin by rat splenocytes: characterization on its role on regulation of cyclic AMP production.* J. Neuroimmunol. 57, 171-178.
- REITER R. J., 1991a. *Melatonin: the chemical expression of darkness.* Molec. Cell. Endocrinol. 79, C153-C159.
- REITER R. J., 1991b. *Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and its physiological interactions.* Endocrine Rev. 12, 151-180.
- REITER R. J., 1993. *The melatonin rhythm: both a clock and a calendar.* Experientia 49, 654-664.
- REITER R. J., VAUGHAN M. K., 1988. *Pineal gland. Endocrinology: people and ideas.* American Physiological Society, Reiter i Vaughan, str. 215-238.
- REUSS S., SCHRÖDER B., SCHRÖDER H., MAELICKE A., 1992. *Nicotinic cholinceptors in the rat pineal gland as analyzed by Western Blot, light and electron microscopy.* Brain Res. 573, 114-118.
- ROITT, BROSTOFF J., MALE D., 1996. *Immunologia.* Red. J. ŻEROMSKI. B. SŁOWIŃSKI, Verlag Bremen.
- ROMJIN H. J., 1973. *Parasympathetic innervation of the rabbit pineal gland.* Brain Res. 55, 431-436.
- ROSENCAWIG R., GRAD B. R., OCHOA J., 1987. *The role of melatonin and serotonin in aging.* Med. Hypotheses 23, 337-352.
- ROSOŁOWSKA-HUSZCZ D., THAELA M. J., JAGURA M., STEPIEŃ D., SKWARLO-SOŃTA K., 1991. *Pineal influence on the diurnal rhythm of nonspecific immunity indices in chickens.* J. Pineal Res. 10, 190-195.
- SANDYK R., ANASTASIADIS P. G., ANNINOS P. A., SAGAS N., 1992. *Is postmenopausal osteoporosis related to pineal gland function?* Intern. J. Neurosci. 62, 215-225.
- SILMANN R. E., LEONE R. M., HOOPER R. J. L., 1979. *Melatonin, the pineal gland and human puberty.* Nature 282, 301-303.
- SKENE D. J., DEACON S., ARENDT J., 1996. *Use of melatonin in circadian rhythm disorders and following phase shifts.* Acta Neurobiol. Exp. 56, 359-362.
- SKOWRON-CENDRZAK A., 1993. *Integralność układów nerwowego i odpornościowego.* Kosmos 42, 285-307.
- SKWARLO-SOŃTA K., 1994. *Immunomodulacyjne działanie melatoniny.* Neuroimmunologia. Red. A. SKOWRON-CENDRZAK i M. KUBERA, Mogilany, str. 45-58.
- SKWARLO-SOŃTA K., 1996a. *Functional connections between the pineal gland and immune system.* Acta Neurobiol. Exp. 56, 341-357.
- SKWARLO-SOŃTA K., 1996b. *Powiązania funkcjonalne pomiędzy szyszynką a układem odpornościowym.* Wszecławiat 97, 93-94.
- SKWARLO-SOŃTA K., ROSOŁOWSKA-HUSZCZ D., SIDORKIEWICZ E., 1983. *Diurnal changes in certain immunity indices and plasma corticosterone concentration in White Leghorn chickens.* Acta Physiol. Pol. 34, 445-456.
- SKWARLO-SOŃTA K., THAELA M. J., GŁUCHOWSKA B., STEPIEŃ D., JAGURA M., 1991. *Effect of dose and time of melatonin injections on the diurnal rhythm of immunity in chicken.* J. Pineal Res. 10, 30-35.
- SKWARLO-SOŃTA K., THAELA M. J., MINDURA M., LECH B., GŁUCHOWSKA B., DRELA N., KOZŁOWSKA E., KOWALCZYK R., 1992. *Exogenous melatonin modifies in circadian rhythm but does not increase the level of some immune parameters in the chicken.* J. Pineal Res. 12, 27-34.
- SKWARLO-SOŃTA K., WOLIŃSKA-WITORT E., DZIWIŃSKI T., SNOCHOWSKI M., SOTOWSKA-BROCHOCKA J., 1994b. *Melatonin binding sites in chicken lymphoid glands, gonads and central nervous system.* Acta Neurobiol. Exp. 54 suppl, 132-133.
- SŁOWIŃSKA-KLENCKA D., LEWIŃSKI A., 1993. *Rola melatoniny w fizjologii i patologii człowieka. I. Dobowy rytm wydzielania melatoniny. Znaczenie melatoniny w fizjologii rozrodu.* Melatonina a oś podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy. Podst. Hig. Med. Dośw. 47, 209-220.
- SMITH E. M., MORVILL A. C., MEYER W. S., BABLOCK J. E., 1986. *Corticotropin releasing factor induction of leucocyte derived immunoreactive ACTH and endorphins.* Nature 47, 249-253.
- SMYTHE G. A., LAZARUS L., 1973. *Growth hormone regulation by melatonin and serotonin.* Nature, 244, 230-231.
- SMYTHE G. A., LAZARUS L., 1974. *Growth hormone responses to melatonin in nam.* Science 184, 1373-1374.
- Soszyński P., SŁOWIŃSKA-SZEDNICKA J., KASPERLIK-ZAŁUSKA A., ZGLICZYŃSKI S., 1989. *Decreased melatonin concentration in Cushing's syndrome.* Hormone Metab. Res. 21, 643-673.
- SPECTOR N. H., 1994. *Behavioral aspects of the modulation of immunity.* [W:] *Neuroimmunologia.* SKOWRON-CENDRZAK A., KUBERA M. (red.). Inst. Farmakologii, Mogilany, str. 5-13.
- STANKOV B., REITER R. J., 1990. *Melatonin receptors: current status, facts and hypotheses.* Life Sci., 46, 971-981.
- STEINLECHNER S., 1996. *Melatonin as a chronobiotic: pros and cons.* Acta Neurobiol. Exp. 56, 363-372.
- TAMARKIN L., DNFORTH D., LICHTER A., DEMOSS E., COHEN M., CHABNER B., LIPPMANN M., 1982. *Decrease nocturnal melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer.* Science 216, 1003-1005.
- UDMANN R., ALUMETS J., HAKANSON R., LOREN J., SUNDLER F., 1980. *Vasoactive peptide (VIP) occurs in nerves of the pineal gland.* Experientia 36, 1119-1120.
- VACLAVI R., ZINNI M., MAESTRONI G. J. M., CONTI A., PORTIOLI J., 1994. *Studies on the role of melatonin in growth hormone secretion.* Adv. Pineal Res. 7, 35-39.
- VAKKURI O., LAMSA E., RAHKAMAA E., RUOTSALAINEN H., LEPPALUTO J., 1984. *Iodinated melatonin: preparation and*

- characterization of the molecular structure by mass and ^1H NMR spectroscopy. *Annal. Biochem.* 142, 284–289.
- VAUGHAN M. K., HUBBARD G. B., CHAMPNEY T. H., VAUGHAN G. M., LITTLE J. C., REITER R. J., 1987. Splenic hypertrophy and extramedullary hematopoiesis induced in male Syrian hamsters by short photoperiod or melatonin injections and reversed by melatonin pellets or pinealectomy. *Am. J. Anat.* 179, 131–136.
- VERMEULEN M., PALERMO M. S., GIORDANO M., 1993. Neonatal pinealectomy impairs murine antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Neuroimmunol.* 43, 97–102.
- VIGNERI R., GOLDFINE J. D., 1980. Pharmacologic therapy of patients with pituitary tumors secreting prolactin, growth hormone and adrenocorticotropin. *Adv. Intern. Med.* 25, 69–89.
- VIJAYALAXMI P., REITER R. J., MELTZ M. L., 1995. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation-induced chromosome damage. *Mutat. Res.* 345, 23–31.
- VILLANUA M. A., AGRASAL C., ESQUIFINO A. I. 1989. Neonatal melatonin administration advances rat vaginal opening and disrupts estrous cyclicity and estrogen-dependent regulatory mechanisms of luteinizing hormone and prolactin. *J. pineal Res.* 7, 165–174.
- VRIEND J., RICHARDSON B. A., VAUGHAN M. K., JOHANSON L. Y., REITER R. J., 1982. Effects of melatonin on thyroid physiology of female hamsters. *Neuroendocrinol.* 35, 79–85.
- WETTERBERG L., ARENDT J., PAUNIER L., SIZONENKO P. C., van DONSELAR W., HEYDEN T., 1976. Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42, 185–188.
- WITHYACHUMNARNKUL B., NONAKA K. O., ATTIA A. M., REITER R. J., 1990. Changes in indole metabolism in organ cultured rat pineal gland induced by interferon. *J. Pineal Res.* 8, 313–322.
- YU-LEE L.-Y., 1997. Molecular actions of prolactin in the immune system. *Soc. Exp. Biol. Med.* 1997, 215, 35–52.
- ZATZ M. M., GOLDSTEIN A. L., 1985. Thymosins, lymphokines, and the immunology of aging. *Gerontology* 31, 263–277.
- ZAWILSKA J. B., 1996. Melatonin as a chemical indicator of environmental light-dark cycle. *Acta Neurobiol. Exp.* 56, 757–767.
- ZAWILSKA J. B., NOWAK J. Z., 1996. Melatonina hormon o wielu obliczach. *Wszechświat* 97, 84–88.
- ZAWILSKA J. B., SKALSKI M., 1996. Melatonina nowa broń w leczeniu zaburzeń snu? *Wszechświat* 97, 95–96.
- ŻYLIŃSKA M., KOMOROWSKI J., ROBĄK T., MUCHA S., STEPIEŃ H., 1995. Effect of granulocyte colony stimulating factor on melatonin secretion in rats. *In vivo and in vitro studies.* *J. Neuroimmunol.* 56, 187–190.