

Received: 2006.05.08
Accepted: 2006.07.17
Published: 2006.08.09

Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie prolaktyny, hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH)

The effect of melatonin on prolactin, luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) synthesis and secretion

Marlena Juszcak i Monika Michalska

Zakład Patofizjologii i Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Katedry Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Praca stanowi próbę przedstawienia stanu obecnej wiedzy na temat udziału szyszynki oraz jej hormonu – melatoniny w regulacji syntezy i uwalniania hormonów części gruczołowej przysadki u zwierząt i człowieka. Omówiono wpływ melatoniny na wydzielanie prolaktyny, hormonu luteinizującego (LH) oraz folikulotropowego (FSH). Zebrane wyniki uzasadniają tezę, że wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie do krwi wymienionych hormonów tropowych przysadki zależy od stężenia i sposobu podania melatoniny, gatunku, wieku i płci badanych osobników, warunków doświadczenia (zarówno *in vitro*, jak *in vivo*), a także czynników środowiskowych, takich jak oświetlenie, temperatura czy dostępność pokarmu, które w warunkach naturalnych zmieniają się zależnie od pory dnia i roku. Wykazano ponadto, że ekspresja genu prolaktyny podlega wpływowi zależnego od melatoniny – parakrynnego oddziaływania części guzowej na komórki laktotropowe części przedniej przysadki, co odbywa się za pośrednictwem receptorów melatoninowych obecnych w części guzowej przysadki oraz syntetyzowanego tam białka zwanego tuberaliną. Wyniki badań *in vivo* oraz *in vitro* wskazują, że we wpływie hormonu szyszynki na uwalnianie LH i FSH zasadniczą rolę pełnią receptory melatoninowe obecne w podwzgórzcu; nie można także wykluczyć udziału części guzowej przysadki oraz hormonów płciowych we wzajemnej relacji między szyszynką a układem podwzgórzowo-przysadkowym w wydzielaniu obydwu gonadotropin.

Słowa kluczowe:

szyszynka • melatonina • prolaktyna • folitropina • lutropina

Summary

This paper reviews the data on the role of the pineal gland and melatonin in the regulation of hypothalamo-adenohypophysial system activity. The results of *in vivo* and *in vitro* experiments show that the effect of melatonin on prolactin, luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) synthesis and secretion depends on the animal species, age, sex, the concentration of the hormone, and experimental conditions. Moreover, the melatonin-responsive pars tuberalis of the pituitary is an intermediary in the control of prolactin secretion, while the melatonin-binding sites of the mediobasal hypothalamus are involved in the gonadotropic response to melatonin.

Key words:

pineal gland • melatonin • prolactin • luteinizing hormone • follicle-stimulating hormone

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9548.pdf**Word count:** 3067**Tables:** –**Figures:** –**References:** 99**Adres autorki:** dr hab. n. med. Marlena Juszcak, Zakład Patofizjologii i Neuroendokrynologii Doświadczalnej Katedry Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Narutowicza 60, 90-136 Łódź; e-mail: marlenaj@bg.umed.lodz.pl**Wykaz skrótów:** **cAMP** – cykliczny adenozylo-5'-monofosforan; **cGMP** – cykliczny guanozylo-5'-monofosforan; **FSH** – folitropina (hormon folikulotropowy); **GnRH** – gonadoliberyna; **LH** – lutropina (hormon luteinizujący); **MBH** – środkowo-podstawne podwzgórze; **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy; **PGF2 α** – prostaglandyna F2 α ; **PRL** – prolaktyna.

WSTĘP

Szyszynka, o której istnieniu wiadomo już od czasów starożytnych, była przez wiele lat uważana za narząd szcążkowy bez istotnego znaczenia fizjologicznego, ale odkrycie w 1958 r. melatoniny (N-acetylo-5-metoksytryptaminy) przyczyniło się do wzrostu zainteresowania szyszynką i jej rolą w układzie dokrewnym [21,27,63]. Początkowo udowodniono jej wpływ na czynność układu rozrodczego u zwierząt rozmnażających się sezonowo [61], a późniejsze badania wykazały, że w organizmie zwierząt i człowieka szyszynka ma znacznie szersze działanie [27,29].

Mimo dużego postępu, jaki się dokonał w ostatnich latach w badaniach nad rolą szyszynki i jej hormonu – melatoniny – w fizjologii oraz patologii zwierząt i człowieka, wiele pytań dotyczących mechanizmu działania i znaczenia klinicznego melatoniny pozostaje nadal bez odpowiedzi. Opracowanie stanowi przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego udziału szyszynki i melatoniny w regulacji czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego w zakresie wydzielania prolaktyny (PRL), hormonu luteinizującego (lutropiny; LH) oraz folikulotropowego (folitropiny; FSH) u zwierząt i człowieka.

WPLYW SZYSZYNKI NA WYDZIELANIE PROLAKTINY

Wczesne prace dotyczące wpływu szyszynki i melatoniny na uwalnianie prolaktyny wykazały, iż pinealektomia jest przyczyną obniżenia stężenia prolaktyny w osoczu oraz zwiększenia jej zawartości w przysadce [65]. Melatonina podawana do trzeciej komory mózgu szczura zwiększa uwalnianie prolaktyny, natomiast wstrzyknięta bezpośrednio do części gruczołowej przysadki nie zmienia jej stężenia w osoczu krwi [25]. U samców szczurów pozbawionych jąder melatonina nie zmieniała stężenia prolaktyny w osoczu, podczas gdy u zwierząt kontrolnych stężenie prolaktyny we krwi obwodowej znacznie się zwiększało po stosowaniu hormonu szyszynki [89]. W innych badaniach, melatonina nie zmieniała podstawowego uwalniania prolaktyny, nasilała natomiast hamowanie przez nalokson jej wydzielania do krwi [71] lub przeciwnie, znacznie ograniczała wydzielanie prolaktyny do krwi szczurów kontrolnych, a także unieruchamianych przez dwadzieścia cztery godziny [20].

U karmiących samic szczura hormon szyszynki hamuje pobudzone ssaniem uwalnianie prolaktyny [24], natomiast u szczuryc pozbawionych jajników hormon ten zwiększa stężenie prolaktyny w osoczu, czemu można zapobiec usuwając szyszynkę lub zwój szyjny górny [6]. Badając wpływ melatoniny na uwalnianie prolaktyny u potomstwa samic szczura, które otrzymywały melatoninę w ostatnim tygodniu ciąży, stwierdzono znaczne zwiększenie uwalniania prolaktyny u 15-dniowych potomków płci obojga, natomiast u 25- i 30-dniowych samiczek oraz 25-dniowych samców, których matki otrzymywały melatoninę w dawce 2 $\mu\text{g/ml}$ lub 20 $\mu\text{g/ml}$, zaobserwowano zmniejszenie stężenia prolaktyny w osoczu [58]. Również w doświadczeniach *in vitro*, wykonanych na izolowanych przysadkach szczura, wykazano zależny od wieku wpływ melatoniny na wydzielanie prolaktyny. Mianowicie, melatonina zwiększa istotnie podstawowe uwalnianie prolaktyny z przysadek pobranych od 31-dniowych niedojrzałych płciowo samic, natomiast u osobników dojrzałych efekt ten stopniowo zanikał i u 60-dniowych dorosłych szczuryc melatonina nie zmieniała istotnie wydzielania prolaktyny [9]. W innych doświadczeniach *in vitro* melatonina (w stężeniach 10^{-8} – 10^{-6} M) hamowała syntezę i wydzielanie prolaktyny przez komórki nowotworowe z przysadki szczura [14].

Podobnie jak krótki cykl świetlny, melatonina jest przyczyną obniżenia stężenia prolaktyny w osoczu krwi chomika [22,23,45,77]. Pinealektomia lub usunięcie zwoju szyjnego górnego nie zmieniają stężenia prolaktyny w osoczu krwi chomika [13], natomiast popołudniowe iniekcje melatoniny hamują uwalnianie tego hormonu z części gruczołowej przysadki *in vitro* [76]. Co więcej, hamowanie przez dopaminę uwalniania prolaktyny z części gruczołowej przysadki *in vitro* nasila się jeżeli przysadki pobierane są od zwierząt uprzednio otrzymujących melatoninę [76] lub przetrzymywanych w warunkach krótkiego cyklu świetlnego [75]. Oślepienie jest przyczyną zmniejszenia zawartości mRNA prolaktyny oraz obniżenia syntezy tego hormonu w przysadce chomika [44]; w tych warunkach zmniejsza się także stężenie prolaktyny w osoczu, czemu można zapobiec usuwając szyszynkę [59]. Jest prawdopodobne, że w mechanizmach prowadzących do obniżenia stężenia prolaktyny w osoczu krwi chomika w odpowiedzi na krótki cykl świetlny lub na iniekcje melatoniny nie mają znaczenia receptory melatoninowe obecne w środkowo-podstawnej części podwzgórza – MBH (wywołane elektrolizą uszko-

dzenie tego obszaru nie zmienia stopnia uwalniania prolaktyny w odpowiedzi na melatoninę [45]), ale receptory MT1 obecne w części guzowej przysadki [7].

U owiec w wyniku długotrwałego podawania melatoniny w paszy lub w postaci podskórnych implantów, bądź w wyniku skrócenia długości fazy jasnej cyklu światło: ciemność, dochodzi do znacznego spadku wydzielania prolaktyny [48]. Dokomorowa infuzja melatoniny w czasie gdy wieczorne zwiększenie stężenia tego hormonu pokrywa się ze wzrostem stężenia prolaktyny, tj. kiedy dzień się wydłuża, powoduje wzrost wydzielania prolaktyny [47]. Podanie melatoniny do III komory mózgu w okresie rozrodczym (tj. skracający się dzień) powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi obwodowej tylko u owiec w późnej fazie folikularnej, natomiast u samic znajdujących się w fazie lutealnej melatonina nie powoduje takich zmian [49]. Różnice te wskazywać by mogły na interakcje między melatoniną a hormonami steroidowymi i ich wpływie na uwalnianie prolaktyny. Jednakże u owarietomizowanych owiec brak estradiolu i progesteronu nie znosi pobudzającego wpływu melatoniny na wydzielanie prolaktyny; autorzy badań sugerują, że u zwierząt tego gatunku wpływ hormonu szyszynki na wydzielanie prolaktyny jest związany prawdopodobnie nie tyle z jego współdziałaniem z hormonami steroidowymi, co z innym czynnikiem lub czynnikiemami uwalniającymi prolaktynę [48,49]. Melatonina wpływa bowiem na syntezę i uwalnianie prolaktyny działając za pośrednictwem receptorów melatoninowych umiejscowionych w części guzowej przysadki [38], a także powstającego w tej części przysadki białka zwanego tuberaliną [33,51,53,54]. Wykazano istnienie dwóch rodzajów tego białka: tuberaliny I o masie cząsteczkowej 72 kDa oraz tuberaliny II o masie 21 kDa [15]. Uważa się, iż tuberalina jest czynnikiem aktywnym ekspresję genu prolaktyny w laktotropach części przedniej przysadki [19], melatonina zaś hamuje syntezę tuberaliny [17,53,54], nie zmienia natomiast syntezy mRNA prolaktyny [78]. Spostrzeżenia te potwierdzają tezę, iż ekspresja genu prolaktyny podlega wpływowi zależnego od melatoniny parakrynnego oddziaływania części guzowej na komórki laktotropowe części przedniej przysadki [78].

Badając zależność uwalniania prolaktyny od melatoniny u ludzi wykazano, że egzogenna melatonina powoduje zwiększenie uwalniania prolaktyny zarówno u kobiet [94], jak i u mężczyzn [92]. Jednorazowe podanie melatoniny (w dawce 1 mg o godz. 9.00) zapobiega porannemu obniżeniu stężenia prolaktyny oraz powoduje znaczny wzrost stężenia tego hormonu w surowicy, zarówno u zdrowych ochotników, jak u osób leczonych małymi dawkami melatoniny (0,75–1,5 mg/24 h) z powodu zaburzeń snu [56]. Wykazano także, iż przyjmowanie melatoniny (w dawce 5 mg/24 h przez cztery dni o godz. 17.00) prowadzi u mężczyzn do zwiększenia uwalniania prolaktyny z przysadki [31]. Natomiast ekspozycja na jasne światło we wczesnych godzinach nocnych, powodująca opóźnienie nocnego szczytu wydzielania melatoniny o dwie godziny, pociąga za sobą opóźnienie pojawienia się nocnego szczytu wydzielania prolaktyny [32]. Również u kobiet eksponowanych przez dwie godziny na jasne światło zaobserwowano zmniejszenie uwalniania prolaktyny, poprzedzone spadkiem uwalniania melatoniny [4]. Badania Terzolo i wsp. [82] wykazały, że u kobiet z prawidłowym cyklem men-

strucyjnym melatonina zwiększa wydzielanie prolaktyny, nie wpływając przy tym na przebieg pulsacyjnego rytmu jej uwalniania. Jednorazowe doustne podanie melatoniny (w dawce 1 mg na dobę) kobietom z prawidłowym i łagodnie podwyższonym stężeniem prolaktyny powoduje u nich wzrost wydzielania tego hormonu, podobny do tego jaki obserwowany jest nocą [57]. U młodych zdrowych mężczyzn melatonina nie powoduje żadnych zmian w sekrecji prolaktyny [81]; podobnie u osób w średnim i podeszłym wieku, leczonych z powodu bezsenności melatoniną (w dawce 3 mg na dobę przez 6 miesięcy), nie zaobserwowano zmian w stężeniu prolaktyny w surowicy [72]. Prawidłowe stężenia prolaktyny obserwowano także u dorosłych osób dotkniętych ślepotą, u których stężenie melatoniny w ciągu dnia jest znacząco podwyższone, natomiast u niewidomych chłopców w okresie przedpokwitaniowym stężenie prolaktyny w surowicy jest obniżone [2]. U ludzi, u których wykryto guza przysadki wydzielającego prolaktynę, egzogenna melatonina nie powodowała żadnych zmian w uwalnianiu tego hormonu, natomiast u chorych z idiopatyczną hiperprolaktynemią iniekcja melatoniny (20 mg o godz. 9.00) prowadziła do normalizacji stężenia prolaktyny już po trzech godzinach [35].

WPLYW SZYSZYNKI NA WYDZIELANIE GONADOTROPIN (LH I FSH)

Wpływ melatoniny na wydzielanie hormonów gonadotropowych z przysadki oraz zależność układu rozrodczego od szyszynki była [61,62] i nadal jest [29] przedmiotem uwagi licznych autorów. Zebrany materiał doświadczalny wskazuje, iż szyszynka modyfikuje czynność układu rozrodczego pośrednio, tj. poprzez hamowanie pulsacyjnego uwalniania gonadoliberyny (GnRH) z podwzgórza [18], co z kolei, jest przyczyną zmniejszenia wydzielania z przysadki do krwi hormonów gonadotropowych (tj. LH oraz FSH), bądź działając na poziomie przysadki hamuje zdolności wydzielnicze gonadotropów [18,40].

Informacje dotyczące udziału szyszynki w regulacji syntezy i/lub uwalniania gonadoliberyny pozwoliły na stwierdzenie, iż wpływ melatoniny na wydzielanie GnRH zależy, m.in. od płci, wieku i gatunku zwierzęcia, stężenia hormonu oraz pory, w której wykonuje się badania. Rasmussen [60] wykazał, iż melatonina w stężeniu 10^{-9} M hamuje *in vitro* uwalnianie GnRH z wyniosłości środkowej szczyra o godz. 10.00 (tj. 3,5 godziny po włączeniu światła), podczas gdy zastosowanie większych stężeń tego hormonu lub wykonanie doświadczeń o godz. 15.00 prowadziło do utraty hamującego wpływu melatoniny na ten proces. Co więcej, zastosowanie do badań *in vitro* melatoniny w stężeniach 10^{-6} i 10^{-5} M istotnie pobudzało uwalnianie gonadoliberyny, podczas gdy inne stężenia tego hormonu, tj. 10^{-8} i 10^{-4} M pozostały bez wpływu na uwalnianie GnRH [26]. Niedawno ukazały się prace, w których opisano bezpośredni hamujący wpływ melatoniny na czynność neuronów GnRH-ergicznym podwzgórza, wywierany zarówno przez hamowanie ekspresji genu GnRH, jak również poprzez regulację związanego z białkiem G receptora melatoninowego MT1 umiejscowionego na tych neuronach [69,70].

Badania nad bezpośrednim wpływem melatoniny na uwalnianie LH i FSH przez część przednią przysadki nie przyniosły jednoznacznych wyników. Wpływ melatoniny na

uwalnianie LH określano stosując w doświadczeniach *in vitro* początkowo całe przysadki nowo narodzonych szczurów, a następnie do badań tych używano rozproszone komórki przysadki [39,86,88]. Wykazano, że u noworodka szczura melatonina nie zmienia istotnie podstawowego uwalniania LH [39], hamuje natomiast wywołane gonadoliberyną uwalnianie LH z części przedniej przysadki [85,86], przy czym zależy to od dawki melatoniny i jest najsilniejsze dla stężeń 10^{-7} i 10^{-8} M [39,88]. Hormon szyszynki zmniejsza także nasilaną przez GnRH ekspresję białka Fos w komórkach gonadotropowych [79]. Hamowanie przez melatoninę pobudzanego gonadoliberyną uwalniania LH stwierdzono także *in vivo* [41]. Oprócz hamującego wpływu na wydzielanie LH, melatonina zmniejsza także uwalnianie z przysadki FSH, działając najprawdopodobniej bezpośrednio na gonadotrop [43].

Wpływ hormonu szyszynki na uwalnianie gonadotropin zależy od wieku. Najsilniejsze działanie hamujące melatoniny występuje u 4–8-dniowych szczurów, po czym stopniowo maleje, aby zaniknąć zupełnie u osobników 15-dniowych [39,42]. Takie działanie melatoniny jest najprawdopodobniej ściśle skorelowane z liczbą receptorów melatoninowych w przysadce szczura; jak wykazano, liczba tych receptorów ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem zwierzęcia [83]. Zatem zmniejszeniem liczby receptorów można tłumaczyć brak hamowania przez melatoninę odpowiedzi gonadotropin na GnRH u dorosłych szczurów [88].

Także badania prowadzone *in vitro* wykazały, że u samic szczura hamujący wpływ melatoniny na wydzielanie gonadotropin zależy od wieku i dotyczy głównie wydzielania FSH u osobników młodych [10]. Diaz Rodriguez i wsp. [9] wykazali jednak, że podstawowe uwalnianie FSH z przysadki szczurzym znajdujących się w okresie przedpokwitaniowym i w okresie dojrzewania płciowego wzrasta pod wpływem melatoniny, ale u dorosłych samic tego już nie obserwowano. Natomiast pobudzone GnRH uwalnianie LH (ale nie FSH) z przysadki samic starszych (tj. 23–25 miesiąc życia) było istotnie hamowane przez melatoninę [9]. Wilamowska i wsp. [95] stwierdzili hamujący wpływ hormonu szyszynki na uwalnianie FSH i LH w odpowiedzi na gonadoliberynę tylko u tych samic szczura, którym ograniczono ilość pożywienia. U prawidłowo żywionych osobników melatonina nie tłumiała odpowiedzi gonadotropin na GnRH; autorzy tych badań sugerują, iż jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększeniem liczby receptorów melatoninowych w przysadce pod wpływem ograniczenia pożywienia [95].

U chomika syryjskiego melatonina hamuje podstawowe uwalnianie LH i FSH z części przedniej przysadki *in vitro*, ale nie zmienia zwiększonego przez GnRH uwalniania LH [76,98]. Późniejsze badania wykazały, że melatonina hamuje uwalnianie LH, działając bezpośrednio na część przednią przysadki, znosi także uwalnianie FSH wywołane gonadoliberyną [18]. Przetrzywanie chomików w środowisku o krótkim cyklu świetlnym jest przyczyną obniżenia stężenia LH, FSH i testosteronu w osoczu krwi; zmiany takie nie występują u zwierząt, którym usunięto szyszynkę, pojawiają się natomiast po wielokrotnym wstrzykiwaniu melatoniny pod koniec fazy jasnej [61,62]. Co więcej, melatonina podawana rano znosi antygonadotropowy efekt jej wieczornych wstrzyknięć [67], natomiast

pinealektomia hamuje antygonadotropowe działanie popołudniowego wstrzykiwania melatoniny. Powyższe spostrzeżenia dowodzą, że szyszynka jest konieczna do zahamowania uwalniania LH, FSH i testosteronu oraz do wywołania zaniku gonad u chomików po długotrwałym wstrzykiwaniu melatoniny [62]. W mechanizmach wpływu melatoniny na układ rozrodczy chomika mają znaczenie receptory melatoninowe obecne w środkowo-podstawnym podwzgórze (MBH). Wywołane elektrolizą uszkodzenie tego obszaru zapobiega zanikowi gonad oraz obniżeniu stężenia LH w osoczu krwi chomików syryjskich poddanych działaniu melatoniny [45].

Badania prowadzone u owcy wykazały, że krótki cykl świetlny i melatonina pobudzają uwalnianie LH [90]. W mechanizmie działania melatoniny na proces uwalniania LH zasadnicze znaczenie mają u tych zwierząt receptory melatoninowe obecne w MBH [38]. Potwierdzenie tej tezy uzyskano w badaniach, w których chirurgiczne oddzielenie podwzgórza od przysadki powodowało całkowite zniesienie wpływu melatoniny na wydzielanie gonadotropin [33,34]. Skinner i Robinson [73] wykazali natomiast, że melatonina znosi indukowany gonadoliberyną wzrost uwalniania LH z części guzowej przysadki, ale nie wywiera takiego wpływu na stymulowaną GnRH sekrecję LH z części dystalnej. Autorzy tych badań tłumaczą to brakiem receptorów melatoninowych na gonadotropach w części dystalnej oraz ich obecnością w części guzowej przysadki [73].

U owiec wpływ melatoniny na czynność układu rozrodczego zależy od fazy ich cyklu płciowego; w okresie anestrlnym melatonina zmniejsza, a w okresie rozrodczym zwiększa aktywność osi GnRH–LH [50]. Iniekcja melatoniny bezpośrednio do ośrodkowego układu nerwowego (środkowo-podstawne podwzgórze/wyniosłość środkowa; MBH/ME) owcom będącym w okresie anestrlnym nie wywołuje u nich zmian w uwalnianiu GnRH i LH, zmniejsza natomiast nasilone w wyniku usunięcia jajników wydzielanie LH z przysadki [68]. U owiec w fazie lutealnej cyklu płciowego obserwuje się wzrost wydzielania LH po dokomorowej iniekcji melatoniny, a blokada receptorów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym proces ten nasila [46]. U ovariectomyzowanych owiec podawanie przez kilka dni domięśniowo melatoniny i estradiolu wywołuje krótkotrwały pobudzający wpływ na uwalnianie LH, ale tylko u samic w okresie rozrodczym, co może wskazywać, że u tych zwierząt interakcja między melatoniną a estradiolem jest konieczna do podtrzymania wysokiego poziomu LH w fazie lutealnej [50].

Melatonina wywiera także pewien wpływ na układ rozrodczy człowieka [29]. Na podstawie antygonadotropowej roli melatoniny stwierdzonej u zwierząt sformułowano hipotezę, iż hormon szyszynki ma również u ludzi podobne właściwości i dlatego duże stężenie melatoniny w wieku rozwojowym hamuje dojrzewanie płciowe. Inni badacze nie podzielają takiego poglądu uważając, że nie ma związku przyczynowego między stężeniem melatoniny a stężeniem gonadotropin [92], czy steroidów płciowych [74]. Wiele danych doświadczalnych i obserwacji klinicznych potwierdza jednak pogląd, że melatonina wykazuje u ludzi działanie antygonadotropowe, które jest realizowane przez wpływ na uwalnianie gonadotropin lub pośrednio, przez wpływ

na pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyny. Pobudzające bądź hamujące działanie melatoniny na GnRH, a następnie na FSH i LH, zależy od wielu czynników, m.in. od stężenia hormonu szyszynki i wieku. Wykazano, że w miarę dojrzewania zmniejszają się dzienne i nocne stężenia melatoniny w surowicy [28,97].

Doustne podawanie melatoniny w godzinach wieczornych nie zmienia stężenia ani FSH, ani LH we krwi zdrowych mężczyzn [1,36], nasila natomiast hamujący wpływ testosteronu na wydzielanie LH [1]. Ślepotą, będącą przyczyną zwiększonego uwalniania melatoniny do krwi, nie powoduje istotnych zmian stężenia FSH i LH u dojrzałych mężczyzn, natomiast u niewidomych chłopców w wieku przedpokwitaniowym stwierdzono zmniejszenie podstawowego i stymulowanego GnRH uwalniania obydwu gonadotropin [2].

U kobiet istotne różnice w działaniu hormonu szyszynki na przysadkę zależą od sposobu i okresu jej podania. Jeżeli melatonina podawana jest w sposób ciągły powoduje obniżenie stężenia LH we krwi [91], natomiast w jednorazowej dawce powoduje zwiększenie stężenia tego hormonu [5]. Sugeruje się także, że obniżenie poziomu melatoniny w okresie okołouwulacyjnym pozwala na uwolnienie dużej ilości LH i w konsekwencji owulację [97]. Według Cagnacciego i wsp. [5] egzogenna melatonina, podawana w fazie folikularnej, powoduje wzrost amplitudy pulsów LH, nie zmieniając jednak ich częstości, ani nie wpływając na wydzielanie FSH. Jednak wyniki badań Berga i Yen [3] wskazują, że melatonina nie ma istotnego wpływu na wydzielanie gonadotropin u kobiet. Jednakże podwyższone poziomy melatoniny obserwuje się w podwzgórzowym braku miesiączki, hipogonadyzmie hipogonadotropowym i opóźnionym rozwoju płciowym, czemu towarzyszy obniżenie stężenia gonadotropin [93]. Stan taki jest prawdopodobnie wynikiem wzajemnych oddziaływań między melatoniną, LH, FSH oraz hormonami steroidowymi [37,80,97].

PRAWDOPODOBNE MECHANIZMY DZIAŁANIA MELATONINY NA CZYNNOŚĆ CZĘŚCI GRUCZOŁOWEJ PRZYSADKI

Istnieje kilka hipotetycznych możliwości oddziaływania melatoniny na czynność układu podwzgórzowo-przysadkowego u ssaków. Melatonina może wpływać na procesy syntezy i uwalniania hormonów tropowych przysadki pośrednio, tj. modyfikując czynność komórek neurosekrecyjnych podwzgórza syntetyzujących liberyny bądź statyny i/lub modyfikując procesy neurotransmisji w ośrodkowym układzie nerwowym. Melatonina zmienia bowiem syntezę i transport neuromediatorów i/lub neuromodulatorów, ich magazynowanie, uwalnianie i metabolizm; może tu mieć znaczenie dopamina, noradrenalina, serotonina, prostaglandyny, peptydy opioidowe [4,21,46,71,76], a także tlenek azotu [26]. W mechanizmach tych mogą pośredniczyć receptory melatoninowe umiejscowione w podwzgórzu, głównie w MBH i jądrze nadskrzyżowaniowym, a także w części guzowej przysadki [7,11,45,52].

Badając mechanizmy, za pomocą których melatoninowy sygnał odczytywany przez komórki części guzowej przysadki jest przekazywany do jej części przedniej wykazano, że melatonina wpływa na uwalnianie prolaktyny za

pośrednictwem powstającego w części guzowej przysadki białka, zwanego tuberaliną [51], którego syntezę melatonina hamuje [53,78]. W powyższych procesach pośredniczą receptory melatoniny umiejscowione w części guzowej przysadki [7,30,96]. Istnieje także pogląd, iż działając bezpośrednio na przysadkę, melatonina wpływa na syntezę i uwalnianie hormonów jej części gruczołowej, a te w mechanizmie krótkiej pętli sprzężenia zwrotnego ujemnego zmieniają uwalnianie podwzgórzowych neurohormonów, tj. liberyny; dotyczy to przede wszystkim układu GnRH–LH/FSH [55,73].

Wewnątrzkomórkowym przekaźnikiem działania melatoniny na komórki docelowe jest cykliczny adenozymonofosforan – cAMP [12,66,87]. Melatonina hamuje zwiększenie syntezy cAMP wywołane przez forskolinę w części guzowej przysadki [87], nasila natomiast (również wywołane forskoliną) zwiększenie syntezy cAMP w synaptosomach wyodrębnionych z podwzgórza [16]. Melatonina hamuje ponadto zwiększenie syntezy cAMP i cGMP wywołane stosowaniem GnRH w inkubowanej *in vitro* przysadce szczurzych noworodków [87]. Zahamowanie syntezy cAMP prowadzi z kolei do zmniejszenia aktywności kinazy białkowej A, pobudzającej napływ jonów Ca^{2+} do komórki [84,85]. Melatonina może także nasilać aktywność fosfolipazy C, zwiększoną stosowaniem $PGF_{2\alpha}$, działając za pośrednictwem receptora MT1 [12]. Melatonina może także zmieniać uwalnianie hormonów przysadki przez wpływ na ekspresję odpowiednich genów [30,70,78,99], dzięki możliwości jej bezpośredniego oddziaływania na genom [64].

PODSUMOWANIE

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują zarówno na pobudzenie, hamowanie, jak i brak wpływu melatoniny na wydzielanie hormonów tropowych przysadki. Co więcej, oddziaływanie melatoniny na syntezę i uwalnianie hormonów części przedniej przysadki zależy od gatunku, wieku i płci zwierzęcia (a także człowieka), warunków doświadczenia (*in vivo* czy *in vitro*) oraz pory dnia, dawki i drogi podania melatoniny. Istotny wpływ na badane procesy mają również czynniki środowiskowe, takie jak oświetlenie, temperatura czy dostępność pokarmu, które w warunkach naturalnych zmieniają się zależnie od pory dnia i roku [27,63]. We wpływie melatoniny na część gruczołową przysadki istotną rolę odgrywa białko zwane tuberaliną, którego rola w wydzielaniu prolaktyny u zwierząt jest dobrze udokumentowana, natomiast jego znaczenie w układzie endokrynnym człowieka nadal pozostaje niepewne. We wzajemnej relacji między szyszynką a wydzielaniem LH i FSH zasadniczą rolę pełnią receptory melatoninowe obecne w podwzgórzu i części guzowej przysadki, ale nie można także wykluczyć udziału hormonów płciowych.

Rosnące zainteresowanie stosowaniem terapeutycznym melatoniny w zaburzeniach snu, a także niektórych zaburzeniach rytmów biologicznych, przemawia za celowością prowadzenia dalszych prac, które pozwoliłyby na możliwie dokładne poznanie znaczenia tego hormonu w warunkach zdrowia i choroby. Jest to tym bardziej istotne, że istnieją pewne sugestie dotyczące ograniczenia jej stosowania [29].

PIŚMIENICTWO

- [1] Anderson R.A., Lincoln G.A., Wu F.C.: Melatonin potentiates testosterone-induced suppression of luteinizing hormone secretion in normal men. *Hum. Reprod.*, 1993; 8: 1819–1822
- [2] Bellastella A., Pisano G., Iorio S., Pasquali D., Orio F., Venditto T., Sinišić A.A.: Endocrine secretions under abnormal light-dark cycles and in the blind. *Horm. Res.*, 1998; 49: 153–157
- [3] Berga S.L., Yen S.S.: Circadian pattern of plasma melatonin concentrations during four phases of the human menstrual cycle. *Neuroendocrinology*, 1990; 51: 606–612
- [4] Bispink G., Zimmermann R., Weise H.C., Leidenberger F.: Influence of melatonin on the sleep-independent component of prolactin secretion. *J. Pineal Res.*, 1990; 8: 97–106
- [5] Cagnacci A., Elliott J.A., Yen S.S.: Amplification of pulsatile LH secretion by exogenous melatonin in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 73: 210–212
- [6] Cardinali D.P., Faigon M.R., Scacchi P., Moguilevsky J.: Failure of melatonin to increase serum prolactin levels in ovariectomized rats subjected to superior cervical ganglionectomy or pinealectomy. *J. Endocrinol.*, 1979; 82: 315–319
- [7] Dardente H., Klosen P., Pévet P., Masson-Pévet M.: MT1 melatonin receptor mRNA expressing cells in pars tuberalis of the European hamster: effect of photoperiod. *J. Neuroendocrinol.*, 2003; 15: 778–786
- [8] Diaz E., Pazo D., Esquifino A.I., Diaz B.: Effects of ageing and exogenous melatonin on pituitary responsiveness to GnRH in rats. *J. Reprod. Fertil.*, 2000; 119: 151–156
- [9] Diaz Rodriguez E., Fernandez-Alvarez C., Castrillon P.O., Esquifino Parras A.I., Diaz Lopez B.: *In vitro* pituitary prolactin, growth hormone and follicle stimulating hormone secretion during sexual maturation of female rats primed with melatonin. *Acta Neurobiol. Exp.*, 2001; 61: 27–33
- [10] Fernandez Alvarez C., Diaz Rodriguez E., Pazo Vinuesa D., Esquifino Parras A., Marin Fernandez B., Diaz Lopez B.: *In vitro* pituitary responsiveness to LHRH in young and old female rats. Influence of melatonin. *Mech. Ageing Dev.*, 1999; 112: 75–83
- [11] Gauer F., Masson-Pévet M., Skene D.J., Vivien-Roels B., Pévet P.: Daily rhythms of melatonin binding sites in the rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei: evidence for a regulation of melatonin receptors by melatonin itself. *Neuroendocrinology*, 1993; 57: 120–126
- [12] Godson C., Reppert S.M.: The Mel1a melatonin receptor is coupled to parallel signal transduction pathways. *Endocrinology*, 1997; 138: 397–404
- [13] Goldman B., Hall V., Hollister C., Roychoudhury P., Tamarkin L., Westrom W.: Effects of melatonin on the reproductive system in intact and pinealectomized male hamster maintained under various photoperiods. *Endocrinology*, 1979; 104: 82–88
- [14] Griffiths D., Bjoro T., Gautvik K., Haug E.: Melatonin reduces the production and secretion of prolactin and growth hormone from rat pituitary cells in culture. *Acta Physiol. Scand.*, 1987; 131: 43–49
- [15] Guerra M., Rodriguez E.M.: Identification, cellular and subcellular distribution of 21 and 72 kDa proteins (tuberalins?) secreted by specific cells of the pars tuberalis. *J. Endocrinol.*, 2001; 168: 363–379
- [16] Haag M., Vuuren R.J.: Melatonin potentiates forskolin-stimulated cyclic AMP levels in rat hypothalamus synaptosomes. *Med. Sci. Res.*, 1994; 22: 267–268
- [17] Hazlerigg D.G.: What is the role of melatonin within the anterior pituitary? *J. Endocrinol.*, 2001; 170: 493–501
- [18] Jetton A.E., Turek F.W., Schwartz N.B.: Effects of melatonin and time of day on *in vitro* pituitary gonadotropin basal secretion and GnRH responsiveness in the male golden hamster. *Neuroendocrinology*, 1994; 60: 527–534
- [19] Johnston J.D.: Photoperiodic regulation of prolactin secretion: changes in intra-pituitary signalling and lactotroph heterogeneity. *J. Endocrinol.*, 2004; 180: 351–356
- [20] Juszcak M.: Melatonin affects the oxytocin and prolactin responses to stress in male rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1998; 49: 151–163
- [21] Juszcak M.: Udział szyszynki oraz melatoniny w regulacji syntezy i uwalniania hormonów części nerwowej przysadki – obecny stan wiedzy. *Endokrynologia Polska*, 2004; 55: 206–210
- [22] Juszcak M., Steger R.W., Debeljuk L., Fadden C., Rao J.N., Borg K.E., Bartke A.: The effects of short photoperiod, pinealectomy, and melatonin treatment on oxytocin synthesis and release in the male Syrian hamster. *Endocrine*, 1996; 4: 223–231
- [23] Juszcak M., Steger R.W., Fadden C., Bartke A.: Oxytocin and prolactin release after hypertonic saline administration in melatonin-treated male Syrian hamsters. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1996; 47: 289–301
- [24] Juszcak M., Stempniak B.: The effect of melatonin on suckling-induced oxytocin and prolactin release in the rat. *Brain Res. Bull.*, 1997; 44: 253–258
- [25] Kamberi I.A., Mical R.S., Porter J.C.: Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin. *Endocrinology*, 1971; 88: 1288–1293
- [26] Karanth S., Yu W.H., Mastronardi C.A., McCann S.M.: Inhibition of melatonin-induced ascorbic and LHRH release by a nitric oxide synthase and cyclic GMP inhibitor. *Exp. Biol. Med.*, 2004; 229: 650–656
- [27] Karasek M.: Szyszynka i melatonina. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa-Lódź, 1997; 1–138
- [28] Karasek M.: Fizjologia i patologia szyszynki w wieku rozwojowym. *Klin. Pediat.*, 2001; 9: 246–249
- [29] Karasek M., Lewiński A., Reiter R.J.: Melatonina: znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne. *Endokrynologia Polska*, 2001; 52: 81–100
- [30] Klosen P., Bienvenu C., Demarteau O., Dardente H., Guerrero H., Pévet P., Masson-Pévet M.: The mt1 melatonin receptor and ROR receptor are co-localized in specific TSH-immunoreactive cells in the pars tuberalis of the rat pituitary. *J. Histochem. Cytochem.*, 2002; 50: 1647–1657
- [31] Kostoglou-Athanassiou I., Treacher D.F., Wheeler M.J., Forsling M.L.: Melatonin administration and pituitary hormone secretion. *Clin. Endocrinol.*, 1998; 48: 31–37
- [32] Kostoglou-Athanassiou I., Treacher D.F., Wheeler M.J., Forsling M.L.: Bright light exposure and pituitary hormone secretion. *Clin. Endocrinol.*, 1998; 48: 73–79
- [33] Lincoln G.: Melatonin modulation of prolactin and gonadotrophin secretion. Systems ancient and modern. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999; 460: 137–153
- [34] Lincoln G.A., Clarke I.J., Sweeney T.: 'Hamster-like' cycles in testicular size in the absence of gonadotrophin secretion in HPD rams exposed to long-term changes in photoperiod and treatment with melatonin. *J. Neuroendocrinol.*, 1996; 8: 855–866
- [35] Lissoni P., Mainini E., Mazzi C., Cattaneo G., Barni S.: A study of pineal-prolactin interaction: prolactin response to an acute melatonin injection in patients with hyperprolactinemia. *J. Endocrinol. Invest.*, 1990; 13: 85–89
- [36] Luboshitzky R., Levi M., Shen-Orr Z., Blumenfeld Z., Herer P., Lavie P.: Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men. *Hum. Reprod.*, 2000; 15: 60–65
- [37] Luboshitzky R., Shen-Orr Z., Herer P., Nave R.: Urinary 6-sulfatoxy-melatonin excretion in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: the effect of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment. *Gynecol. Endocrinol.*, 2003; 17: 441–447
- [38] Malpaux B., Skinner D.C., Maurice F.: The ovine pars tuberalis does not appear to be targeted by melatonin to modulate luteinizing hormone secretion, but may be important for prolactin release. *J. Neuroendocrinol.*, 1995; 7: 199–206
- [39] Martin J.E., Engel J.N., Klein D.C.: Inhibition of the *in vitro* pituitary response to luteinizing hormone-releasing hormone by melatonin, serotonin, and 5-methoxytryptamine. *Endocrinology*, 1977; 100: 675–680
- [40] Martin J.E., McKeel D.W.Jr., Sattler C.: Melatonin directly inhibits rat gonadotroph cells. *Endocrinology*, 1982; 110: 1079–1084
- [41] Martin J.E., McKellar S., Klein D.C.: Melatonin inhibition of the *in vivo* pituitary response to luteinizing hormone-releasing hormone in the neonatal rat. *Neuroendocrinology*, 1980; 31: 13–17
- [42] Martin J.E., Sattler C.: Developmental loss of the acute inhibitory effect of melatonin on the *in vitro* pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone responses to luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology*, 1979; 105: 1007–1012
- [43] Martin J.E., Sattler C.: Selectivity of melatonin pituitary inhibition for luteinizing hormone-releasing hormone. *Neuroendocrinology*, 1982; 34: 112–116
- [44] Massa J.S., Blask D.E.: An early pineal-induced suppression of pituitary prolactin mRNA levels in light-deprived male hamsters. *Neuroendocrinology*, 1989; 50: 506–512

- [45] Maywood E.S., Hastings M.H.: Lesions of the iodomelatonin-binding sites of the mediobasal hypothalamus spare the lactotropic, but block the gonadotropic response of male Syrian hamsters to short photoperiod and to melatonin. *Endocrinology*, 1995; 136: 144–153
- [46] Misztal T., Romanowicz K.: Effective stimulation of daily LH secretion by the combined treatment with melatonin and naloxone in luteal-phase ewes. *Acta Neurobiol. Exp.*, 2005; 65: 1–9
- [47] Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B.: Natural and melatonin-stimulated changes in the circadian rhythm of prolactin secretion in the ewe during seasonal anestrus. *Neuroendocrinology*, 1997; 66: 360–367
- [48] Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B.: Rola melatoniny w sekrecji prolaktyny u owiec. *Post. Biol. Kom.*, 1999; 26 (Suppl.12): 117–123
- [49] Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B.: Melatonin modulation of the daily prolactin secretion in intact and ovariectomized ewes. Relation to a phase of the estrous cycle and to the presence of estradiol. *Neuroendocrinology*, 1999; 69: 105–112
- [50] Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B.: Melatonin – a modulator of the GnRH/LH axis in sheep. *Reprod. Biol.*, 2002; 2: 267–275
- [51] Morgan P.J.: The pars tuberalis: the missing link in the photoperiodic regulation of prolactin secretion? *J. Neuroendocrinol.*, 2000; 12: 287–295
- [52] Morgan P.J., Barrett P., Howell H.E., Helliwell R.: Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem. Int.*, 1994; 24: 101–146
- [53] Morgan P.J., Webster C.A., Mercer J.G., Ross A.W., Hazlerigg D.G., MacLean A., Barrett P.: The ovine pars tuberalis secretes a factor(s) that regulates gene expression in both lactotropic and nonlactotropic pituitary cells. *Endocrinology*, 1996; 137: 4018–4026
- [54] Morgan P.J., Williams L.M.: The pars tuberalis of the pituitary: a gateway for neuroendocrine output. *Rev. Reprod.*, 1996; 1: 153–161
- [55] Nakazawa K., Marubayashi U., McCann S.M.: Mediation of the short-loop negative feedback of luteinizing hormone (LH) on LH-releasing hormone release by melatonin-induced inhibition of LH release from the pars tuberalis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 7576–7579
- [56] Ninomiya T., Iwatani N., Tomoda A., Miike T.: Effects of exogenous melatonin on pituitary hormones in humans. *Clin. Physiol.*, 2001; 21: 292–299
- [57] Okatani Y., Sagara Y.: Role of melatonin in nocturnal prolactin secretion in women with normoprolactinemia and mild hyperprolactinemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 168: 845–861
- [58] Okatani Y., Wakatsuki A., Otukonyong E.E., Miyahara Y.: Effect of prenatal melatonin exposure on gonadotropins and prolactin secretion in male and female rat pups. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001; 424: 229–235
- [59] Orstead K.M., Blask D.E.: Neuroendocrine effects of light deprivation and pinealectomy *in vivo* on the time course of changes in prolactin cell activity *in vitro*. *Neuroendocrinology*, 1987; 45: 182–190
- [60] Rasmussen D.D.: Diurnal modulation of rat hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release by melatonin *in vitro*. *J. Endocrinol. Invest.*, 1993; 16: 1–7
- [61] Reiter R.J.: The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr. Rev.*, 1980; 1: 109–131
- [62] Reiter R.J.: Pineal-reproductive interactions. W: The hamster: reproduction and behaviour, red. Siegel H.L., New York, Plenum Pub. Corp., 1985: 99–118
- [63] Reiter R.J.: Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr. Rev.*, 1991; 12: 151–180
- [64] Reiter R.J., Oh C.S., Fujimori O.: Melatonin: its intracellular and genomic actions. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1996; 7: 22–27
- [65] Relkin R.: Rat pituitary and plasma prolactin levels after pinealectomy. *J. Endocrinol.*, 1972; 53: 179–180
- [66] Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T.: Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*, 1994; 13: 1177–1185
- [67] Richardson B.A., Vaughan M.K., Brainard G.C., Huerter J.J., de la Santos R., Reiter R.J.: Influence of morning melatonin injections on the antagonistic effects of afternoon melatonin administration in male and female hamsters. *Neuroendocrinology*, 1981; 33: 112–117
- [68] Romanowicz K., Misztal T., Gajewska A., Barcikowski B.: Daily GnRH and LH secretion in ewes is not modified by exogenous melatonin during seasonal anestrus. *Acta Neurobiol. Exp.*, 2001; 61: 289–297
- [69] Roy D., Angelini N.L., Fujieda H., Brown G.M., Belsham D.D.: Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. *Endocrinology*, 2001; 142: 4711–4720
- [70] Roy D., Belsham D.D.: Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons. Signal transduction mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 251–258
- [71] Shacoori V., Saiaj B., Rault B.: Melatonin modifies prolactin release induced by opiate antagonists in male rats. *Endocr. Res.*, 1995; 21: 545–553
- [72] Siegrist C., Benedetti C., Orlando A., Beltran J.M., Tuchscher L., Nosedà C.M., Brusco L.L., Cardinali D.P.: Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients. *J. Pineal Res.*, 2001; 30: 34–42
- [73] Skinner D.C., Robinson J.E.: Luteinizing hormone secretion from the perfused ovine pars tuberalis and pars distalis: effects of gonadotropin-releasing hormone and melatonin. *Neuroendocrinology*, 1997; 66: 263–270
- [74] Słowińska-Klencka D., Lewiński A.: Rola melatoniny w fizjologii i patologii człowieka. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1993; 47: 209–220
- [75] Steger R.W., Bartke A., Goldman B.D., Soares M.J., Talamantes F.: Effects of short photoperiod on the ability of golden hamster pituitaries to secrete prolactin and gonadotropins *in vitro*. *Biol. Reprod.*, 1983; 29: 872–878
- [76] Steger R.W., Gay-Primerl E.: Effect of melatonin injections on the ability of golden hamster pituitaries to secrete prolactin and luteinizing hormone. *Biol. Reprod.*, 1990; 42: 217–221
- [77] Steger R.W., Juszczak M., Fadden C., Bartke A.: Photoperiod effects on neurohypophyseal and tuberoinfundibular dopamine metabolism in the male hamster. *Endocrinology*, 1995; 136: 3000–3006
- [78] Stirling J.A., Johnston J.D., Cagampang F.R., Morgan P.J., Castro M.G., White M.R., Davis J.R., Loudon A.S.: Photoperiodic regulation of prolactin gene expression in the Syrian hamster by a pars tuberalis-derived factor. *J. Neuroendocrinol.*, 2001; 13: 147–157
- [79] Sumová A., Vaneček J.: Melatonin inhibits GnRH-induced increase of cFOS immunoreactivity in neonatal rat pituitary. *J. Neuroendocrinol.*, 1997; 9: 135–139
- [80] Tang P.L., Chan T.Y., Tang G.W., Pang S.F.: Plasma melatonin profile and hormonal interactions in the menstrual cycles of anovulatory infertile women treated with gonadotropins. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1998; 45: 247–252
- [81] Terzolo M., Piovesan A., Puligheddu B., Torta M., Osella G., Paccotti P., Angeli A.: Effects of long-term, low-dose, time-specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men. *J. Pineal Res.*, 1990; 9: 113–124
- [82] Terzolo M., Revelli A., Guidetti D., Piovesan A., Cassoni P., Paccotti P., Angeli A., Massobrio M.: Evening administration of melatonin enhances the pulsatile secretion of prolactin but not of LH and TSH in normally cycling women. *Clin. Endocrinol.*, 1993; 39: 185–191
- [83] Vaneček J.: The melatonin receptors in rat ontogenesis. *Neuroendocrinology*, 1988; 48: 201–203
- [84] Vaneček J.: Melatonin inhibits release of luteinizing hormone (LH) via decrease of $[Ca^{2+}]_i$ and cyclic AMP. *Physiol. Res.*, 1998; 47: 329–335
- [85] Vaneček J.: Inhibitory effect of melatonin on GnRH-induced LH release. *Rev. Reprod.*, 1999; 4: 67–72
- [86] Vaneček J., Klein D.C.: Melatonin inhibits gonadotropin-releasing hormone-induced elevation of intracellular Ca^{2+} in neonatal rat pituitary cells. *Endocrinology*, 1992; 130: 701–707
- [87] Vaneček J., Vollrath L.: Melatonin inhibits cyclic AMP and cyclic GMP accumulation in the rat pituitary. *Brain Res.*, 1989; 505: 157–159
- [88] Vaneček J., Watanabe K.: Mechanisms of melatonin action in the pituitary and SCN. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999; 460: 191–198
- [89] Vaughan M.K., Blask D.E., Johnson L.Y., Reiter R.J.: The effect of subcutaneous injection of melatonin, arginine vasotocin, and related peptides on pituitary and plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin in castrated adult male rats. *Endocrinology*, 1979; 104: 212–217
- [90] Viguie C., Thibault J., Thiery J.C., Tillet Y., Malpaux B.: Characterization of the short day-induced decrease in median eminence tyrosine hydroxylase activity in the ewe: temporal relationship to the changes in luteinizing hormone and prolactin secretion and short day-like effect of melatonin. *Endocrinology*, 1997; 138: 499–506
- [91] Voordouw B.C., Euser R., Verdonk R.E., Alberda B.T., de Jong F.H., Drogendijk A.C., Fauser B.C., Cohen M.: Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 74: 108–117

- [92] Waldhauser F., Lieberman H.R., Lynch H.J., Waldhauser M., Herkner K., Frisch H., Vierhapper H., Waldhausl W., Schemper M., Wurtman R.J. et al.: A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering those of GH, LH, FSH, TSH, testosterone or cortisol. *Neuroendocrinology*, 1987; 46: 125–130
- [93] Walker A.B., English J., Arendt J., MacFarlane I.A.: Hypogonadotrophic hypogonadism and primary amenorrhoea associated with increased melatonin secretion from a cystic pineal lesion. *Clin. Endocrinol.*, 1996; 45: 353–356
- [94] Webley G.E., Lenton E.A.: The temporal relationship between melatonin and prolactin in women. *Fertil. Steril.*, 1987; 48: 218–222
- [95] Wilamowska A., Pawlikowski M., Kunert-Radek J., Klencki M.: Wpływ melatoniny na czynność osi przysadkowo-jajnikowej w stanach ograniczenia pożywienia. *Ginekol. Pol.*, 1993; 64: 221–225
- [96] Wittkowski W., Bockmann J., Kreutz M.R., Böckers T.M.: Cell and molecular biology of the pars tuberalis of the pituitary. *Int. Rev. Cytol.*, 1999; 185: 157–194
- [97] Wójtowicz M., Jakiel G.: Melatonina i jej rola w procesie rozrodu. *Ginekol. Pol.*, 2002; 73: 1231–1237
- [98] Wun W.S., Jackson F.L., Preslock J.P., Berkowitz A.S.: Effect of melatonin *in vivo* upon FSH and LH release from hamster pituitary glands. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1986; 46: 227–234
- [99] Yu C.X., Wu G.C., Xu S.F., Chen C.H.: Effect of melatonin on propiomelanocortin mRNA expression in arcuate nucleus of rat hypothalamus. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2000; 21: 421–424