

Received: 2006.08.16
Accepted: 2006.12.06
Published: 2006.12.21

Rola szyszynki oraz melatoniny w regulacji syntezy i wydzielania wybranych hormonów części gruczołowej przysadki

The role of the pineal gland and melatonin in the regulation of adenohipophysial hormone synthesis and secretion

Marlena Juszcak, Monika Michalska

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

Streszczenie

W pracy przedstawiono stan wiedzy na temat roli szyszynki oraz jej hormonu - melatoniny w regulacji syntezy i uwalniania wybranych hormonów części gruczołowej przysadki u zwierząt i człowieka. Omówiono wpływ melatoniny na wydzielanie hormonu wzrostu (somatotropiny), hormonu tyreotropowego (tyreotropiny) oraz hormonu adrenokortykotropowego (kortykotropiny). Zebrane wyniki wskazują, iż wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie do krwi wybranych hormonów tropowych przysadki zależy od stężenia i sposobu podania melatoniny, gatunku, wieku i płci zwierząt (a także człowieka) oraz fazy cyklu światło: ciemność (L: D) i warunków doświadczenia (tak *in vivo*, jak *in vitro*).

Wyniki badań *in vivo* oraz *in vitro* wskazują, że melatonina modyfikuje syntezę i wydzielanie hormonów części gruczołowej przysadki bezpośrednio – przez wpływ na zdolności wydzielnicze komórek przysadki, bądź pośrednio, tj. modyfikując czynność neuronów podwzgórza syntetyzujących neurohormony pobudzające lub hamujące uwalnianie hormonów tropowych; może także zmieniać ekspresję odpowiednich genów. W procesach tych pośredniczą receptory melatoniny obecne zarówno w podwzgórzu, jak i w części guzowej przysadki. Nie można także wykluczyć pośrednictwa melatoniny we wzajemnych relacjach między tymi dwiema strukturami mózgowia, w których udział neuromediatorów i neuromodulatorów ośrodkowego układu nerwowego oraz hormonów wydzielanych przez obwodowe gruczoły wydzielania wewnętrznego jest dobrze udokumentowany.

Słowa kluczowe:

szyszynka • melatonina • somatotropina • tyreotropina • kortykotropina

Summary

This paper reviews findings accumulated on the role of the pineal gland and its hormone, melatonin, in the regulation of hypothalamo-adenohipophysial system activity. The effect of melatonin on somatotrophin (GH), thyrotrophin (TSH), and adrenocorticotrophin (ACTH) synthesis and secretion is considered. Results of *in vivo* and *in vitro* experiments show that the influence of melatonin on adenohipophysial activity depends on the animal species, age, sex, the concentration of the hormone, and the experimental conditions. Melatonin modifies adenohipophysial hormone synthesis and secretion either directly by influencing the secretory activity of the cells in the an-

terior pituitary or indirectly by influencing the hypothalamic neurons producing the respective neurohormones which stimulate or inhibit the release of adequate adenohipophysial hormones. Melatonin acts via specific membrane receptors which have been demonstrated in several brain areas, with high concentrations in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the pars tuberalis of the pituitary. It may also act directly on a genome. Moreover, the response of the hypothalamo-adenohypophysial system to melatonin may depend on this hormone's influence on the metabolism of some neuromediators and/or neuromodulators in the central nervous system.

Key words: pineal gland • melatonin • somatotrophin • thyreotrophin • adrenocorticotrophin

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9983.pdf

Word count: 2361

Tables: –

Figures: 3

References: 74

Adres autorki: dr hab. n. med. Marlena Juszcak, Zakład Patofizjologii i Neuroendokrynologii Doświadczalnej Katedry Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego, ul. Narutowicza 60, 90-136 Łódź; e-mail: marlenaj@bg.umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **ACTH** – kortykotropina (hormon adrenokortykotropowy); **CRH** – kortykoliberyna (hormon uwalniający hormon adrenokortykotropowy); **GH** – somatotropina (hormon wzrostu); **GH-RH** – somatoliberyna (hormon uwalniający hormon wzrostu); **GH-IGF** – somatostatyna (hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu); **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostowy 1; **IGF-2** – insulinopodobny czynnik wzrostowy 2; **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy; **POMC** – proopiomelanokortyna; **T3** – trijodotyronina; **T4** – tyroksyna; **TRH** – tyreoliberyna – hormon uwalniający hormon tyreotropowy; **TSH** – tyreotropina (hormon tyreotropowy).

WSTĘP

Odkrycie w 1958 r. hormonu szyszynki – melatoniny [39] oraz opisanie rok później jej budowy chemicznej [38] znacznie się przyczyniło do podjęcia w drugiej połowie ubiegłego stulecia badań nad wyjaśnieniem roli tego hormonu w fizjologii zwierząt i człowieka. Uzyskane wyniki wskazywały na regulacyjną rolę szyszynki w stosunku do innych gruczołów wydzielania wewnętrznego, która jest realizowana za pośrednictwem melatoniny na wszystkich poziomach regulacji, tj. na poziomie podwzgórza, przysadki oraz gruczołu obwodowego [30,31,49,50,71]. Dzięki obecności swoistych receptorów (MT_1) w części guzowej przysadki [33,45,71], melatonina uczestniczy w regulacji syntezy i uwalniania hormonów jej części przedniej, a tym samym wpływa na funkcję obwodowych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Hormon szyszynki zmienia także istotnie proces uwalniania hormonów części nerwowej przysadki, tj. wazopresyny i oksytocyny, modyfikując czynność neuronów podwzgórza syntetyzujących te neurohormony [28].

Opracowanie stanowi próbę przedstawienia stanu aktualnej wiedzy dotyczącej udziału szyszynki i melatoniny w regulacji czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego, a zwłaszcza w wydzielaniu wybranych hormonów części gruczołowej przysadki, tj.: hormonu wzrostu (somatotropiny – GH), hormonu tyreotropowego (tyreotropiny – TSH) oraz hormonu adrenokortykotropowego (kortykotropiny – ACTH) u zwierząt i człowieka. Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie pozostałych hormonów części gruczołowej przysadki, tj. prolaktyny, hormonu luteinizującego

(LH) oraz folikulotropowego (FSH), został niedawno obszernie opisany [29].

WPŁYW SZYSZYNKI NA UWALNIANIE HORMONU WZROSTU

Regulację wydzielania hormonu wzrostu (GH) przedstawia rycina 1. Udział szyszynki w regulacji syntezy i uwalniania hormonu wzrostu nie został jednoznacznie określony, a wyniki przeprowadzonych w tym zakresie badań wskazywały na hamowanie, pobudzenie, jak i brak wpływu melatoniny na badane procesy. Wczesne prace dotyczące tego zagadnienia pochodzą z początków lat 70. ub.w., w których wpływ pinealektomii na uwalnianie hormonu wzrostu badano głównie w doświadczeniach kojarzących usunięcie szyszynki z osłepieniem lub zmiennymi warunkami oświetlenia. I tak Relkin [52] stwierdził, że ciągła ciemność obniża stężenie GH w surowicy oraz jej zawartość w przysadce, czemu można zapobiec usuwając szyszynkę. W doświadczeniach Sorrentino i wsp. [59] osłepienie było przyczyną znacznego obniżenia zawartości hormonu wzrostu w przysadce, co obserwowano jedynie u szczurów z nienaruszoną szyszynką.

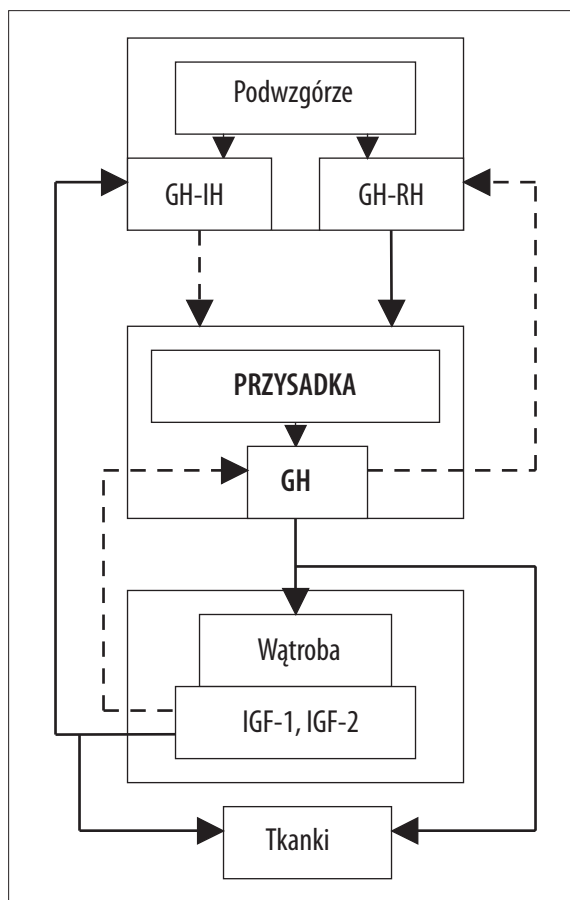
Badania dotyczące udziału szyszynki w regulacji wydzielania somatotropiny początkowo dowodziły hamującego wpływu melatoniny na uwalnianie tego hormonu [58]. Nowsze prace dostarczyły nieco odmiennych obserwacji. W doświadczeniach *in vitro* wykazano, iż melatonina wpływa antyproliferacyjnie na uwalniające hormon wzrostu i prolaktynę komórki linii GH3 z przysadki szczurzej [21], natomiast wzrost komórek przysadki chomika synte-

tyzujących GH nie podlegał modyfikacji przez melatoninę [25]. Valcavi i wsp. [64] także nie stwierdzili wpływu melatoniny ani na podstawowe uwalnianie hormonu wzrostu, ani na pobudzone somatoliberyną (GH-RH) wydzielanie GH przez komórki części gruczołowej przysadki szczura *in vitro*. Jednak wzrost stężenia hormonu wzrostu w surowicy zaobserwowano u chomików otrzymujących melatoninę w wieczornych iniekcjach przez 10 tygodni [67]. Podobnie dootrzewnowe wstrzykiwanie melatoniny szczurom przez 4 tygodnie prowadziło do zwiększenia stężenia somatotropiny we krwi, natomiast pinealektomia działała przeciwnie [47]. U ptaków melatonina powodowała wzrost stężenia somatotropiny w osoczu, zarówno po jednorazowej iniekcji [74], jak i po wszczepieniu na okres 12 tygodni peletek z melatoniną [26]. Również u bydła dokomorowa iniekcja melatoniny zwiększała uwalnianie hormonu wzrostu, natomiast pozostała bez wpływu na pobudzone somatoliberyną wydzielanie GH do krwi [31].

Na podstawie wyników niektórych badań można sądzić, że wpływ melatoniny na uwalnianie GH zależy nie tylko od drogi podania i czasu jej stosowania, ale zmienia się także wraz z wiekiem. Zaobserwowano bowiem zmniejszenie podstawowego uwalniania hormonu wzrostu *in vitro* z przysadek 33-dniowych samic szczura, którym przez 13 dni wstrzykiwano melatoninę, natomiast nie stwierdzono takiego działania melatoniny u osobników dorosłych [15].

Badania prowadzone u ludzi także nie dostarczyły jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dotyczące wpływu szyszynki na uwalnianie hormonu wzrostu. Zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych, melatonina hamowała nasilone podaniem somatoliberyny uwalnianie somatotropiny z przysadki [24], natomiast u osób niewidomych stwierdzono zniesienie nocnego szczytu wydzielania hormonu wzrostu [5]. Uwalnianie GH w odpowiedzi na hipoglikemię poinsulinową było również znacznie zmniejszone wskutek podania hormonu szyszynki [12]. Jednorazowe doustne podanie 6 mg melatoniny w ciągu dnia, na 60 min przed intensywnym testem wytrzymałościowym, było przyczyną nieznacznego zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu we krwi dorosłych mężczyzn; jednakże taka sama dawka hormonu szyszynki nie zmieniła stopnia podstawowego uwalniania GH [42].

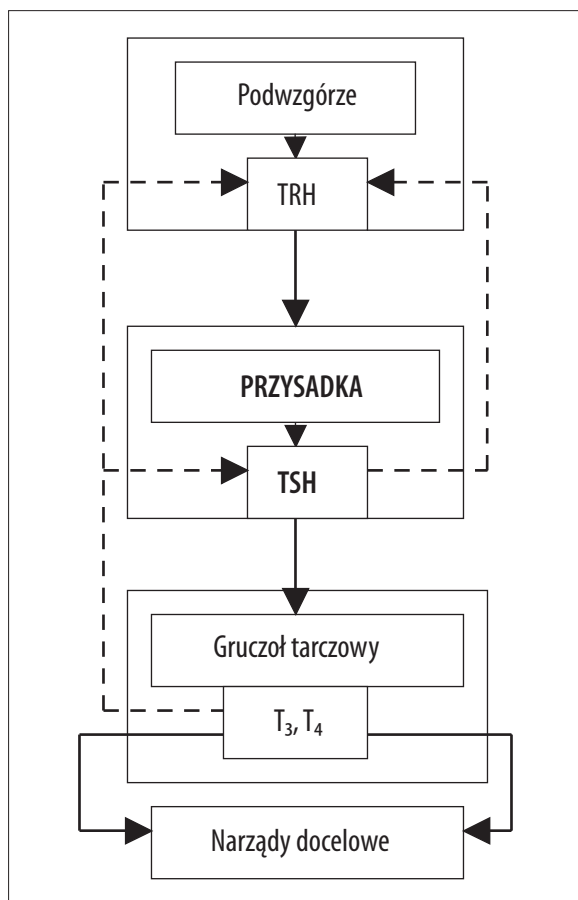
Uzyskano także wyniki odmienne. Doustne podanie melatoniny zdrowym mężczyznom spowodowało u nich niewielki wzrost podstawowego uwalniania GH, a także znacznie zwiększyło wydzielanie tego hormonu wywołane stosowaniem somatoliberyny [65] lub pobudzone intensywnym wysiłkiem fizycznym [41]. Nocna ekspozycja na jasne światło, wywołująca u ludzi opóźnienie pojawienia się nocnego szczytu wydzielania melatoniny o dwie godziny, spowodowała obniżenie stężenia GH w surowicy, a następnie znaczny wzrost nocnych wartości stężeń tego hormonu [37]. W innych badaniach wykazano, że melatonina (podawana w dawce 2 mg/dobę, o godz. 17:00, przez 1 miesiąc) nie powoduje zmian stężenia hormonu wzrostu w osoczu, ani nie wpływa na dobowy rytm uwalniania GH z przysadki [70]. Zarówno jednorazowe podanie melatoniny w dawce 1 mg/dobę [46], jak i przyjmowanie melatoniny w dawce 5 mg przez 4 dni [36], nie zmieniło stopnia uwalniania hormonu wzrostu u dorosłych osób. Wydaje się, że podobnie jak u zwierząt, wpływ szyszynki na uwalnianie hormonu wzrostu u ludzi zależy także od



Ryc. 1. Regulacja wydzielania hormonu wzrostu (GH) przez neurohormony podwzgórzowe (somatoliberynę – GH-RH oraz somatostatynę – GH-IH), a także przez wytwarzane w wątrobie czynniki (IGF-1 oraz IGF-2). Linia ciągła oznacza pobudzenie, a linia przerywana hamowanie

wieku. Mianowicie, u dzieci egzogenna melatonina wywołała znaczne obniżenie stężenia somatotropiny w osoczu, natomiast u ośmiu z dziesięciu dorosłych osób biorących udział w badaniach nie zaobserwowano istotnego wpływu melatoniny na uwalnianie somatotropiny; u pozostałej dwójki uczestników badań podanie melatoniny wywołało wzrost poziomu tego hormonu w osoczu krwi [40].

Niezależnie od tego czy wyniki badań wskazują na pobudzający czy hamujący wpływ melatoniny na wydzielanie hormonu wzrostu, większość badaczy jest zdania, iż szyszynka i jej hormon – melatonina zmienia uwalnianie somatotropiny pośrednio, tj. poprzez wpływ na uwalnianie podwzgórzowej somatoliberyny i/lub somatostatyny (GH-IH). Wzrost aktywności szyszynki, wyrażający się zwiększoną syntezą i uwalnianiem melatoniny, może być przyczyną zmniejszenia wydzielania GH-RH i/lub pobudzenia uwalniania GH-IH z podwzgórza (zarówno *in vivo* [24], jak *in vitro* [54]), czego następstwem jest obniżenie syntezy i uwalniania GH z przysadki. Odmienne poglądy reprezentują Valcavi i wsp. [65], według których podawana doustnie melatonina wpływa pobudzająco na wydzielanie somatotropiny, działając na poziomie podwzgórza przez hamowanie uwalniania endogennej somatostatyny. W powyższych mechanizmach sugerowany jest tak-



Ryc. 2. Regulacja wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH) przez tyreoliberynę (TRH), a także przez wytwarzane w tarczycy hormony T₃ i T₄. Linia ciągła oznacza pobudzenie, a linia przerywana hamowanie

że udział peptydów opioidowych [16], podwzgórzowych neuroprzekaźników [67] oraz IGF-1 [47]. Pobudzający wpływ egzogennej melatoniny na oś GH-IGF-1 zachodzi u szczura w ciągu dnia i zależy od obecności szyszynki [47]. Melatonina może także zmieniać uwalnianie hormonu wzrostu przez bezpośredni wpływ na zdolności wydzielnicze komórek somatotropowych przysadki, co wykazano u młodych szczurów w warunkach *in vitro* [15].

WPLYW SZYSZYNKI NA UWALNIANIE HORMONU TYREOTROPOWEGO

Regulację wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH) przedstawia rycina 2. Istnieje wiele prac wskazujących na hamowanie przez melatoninę uwalniania TSH, co zachodzi na poziomie podwzgórza przez zmniejszenie uwalniania tyreoliberyny (TRH) [53,66]. Dokomorowe wstrzyknięcie melatoniny prowadzi u szczura do zmniejszenia stężenia TSH w osoczu, czemu zapobiega dootrzewnowe podanie TRH; u tych zwierząt stężenie TSH w osoczu jest większe niż u zwierząt kontrolnych [53]. Umieszczenie szczurów i chomików w warunkach „krótkiego dnia” lub podanie melatoniny powoduje u nich zmniejszenie stężenia TSH oraz tyroksyny (T₄) we krwi, natomiast pinealektomia przywraca stężenia tych hormonów do wartości prawidłowych [66]. U szczurów przyjmujących melatoninę przez siedem dni [48] lub cztery tygodnie [3], również

stwierdzono zmniejszenie stężenia osoczkowego TSH, T₃ i T₄, natomiast pinealektomia prowadziła do zwiększenia stężenia tych hormonów w osoczu [2].

Istnieją także obserwacje dowodzące przeciwnego oddziaływania szyszynki na czynność części gruczołowej przysadki w zakresie uwalniania TSH. Sakamoto i wsp. [55] wykazali, że melatonina nasila syntezę i uwalnianie TSH, a Mirunalini i Subramanian [44] stwierdzili, że podawanie szczurom melatoniny przez 45 dni (w dawce 0,5 mg/kg m.c. oraz 1,0 mg/kg m.c.) przyspiesza pojawienie się szczytu dobowego rytmu wydzielania hormonu tyreotropowego u tych zwierząt. U szczurzych osesków hormon szyszynki zwiększa podstawowe uwalnianie TSH z przysadki, ale nie wpływa na odpowiedź tego hormonu na TRH [23]. Jeszcze inne wyniki uzyskali Esquifino i wsp. [17], którzy nie stwierdzili istotnych zmian w uwalnianiu TSH z przysadki pod wpływem melatoniny stosowanej dootrzewnowo w dawce 25, 50 lub 100 µg/szczura. Melatonina nie wpływała także na wydzielanie *in vitro* hormonu tyreotropowego; podobnie pinealektomia nie zmieniała zawartości TSH w przysadce, ani stężenia tego hormonu w surowicy krwi szczura [9].

Jak wynika z przytoczonych wyżej danych, udział szyszynki w regulacji syntezy i uwalniania TSH nie jest jednoznacznie określony. Co więcej, we wpływie melatoniny na opisywane procesy istotną rolę odgrywa prawdopodobnie nie podwzgórze, ale część guzowa przysadki. Stwierdzono, że ani melatonina [23], ani pinealektomia [9] nie zmieniają zawartości TRH w podwzgórzu; podawanie melatoniny także nie zmieniało uwalniania TRH z podwzgórza szczura *in vitro* [9]. Jednak obecne w części guzowej przysadki szczura i chomika komórki wykazujące ekspresję podjednostki β-TSH oraz łańcucha glikoproteinowego α [7] wykazują również ekspresję mRNA receptora MT1 [13,33] oraz jądrowego receptora RORβ [33]. Stosowanie egzogennej melatoniny lub trzymanie zwierząt w warunkach „krótkiego dnia” powoduje w części guzowej przysadki zmniejszenie liczby komórek wykazujących ekspresję podjednostki β-TSH i łańcucha α [7,8], a także zmniejszenie syntezy tych glikoprotein zarówno na poziomie mRNA, jak i odpowiedniego białka [13]. W innych badaniach wykazano natomiast, że liczba komórek wykazujących ekspresję TSH w części guzowej przysadki zmniejsza się po pinealektomii i powraca do wartości prawidłowych po stosowaniu melatoniny [55].

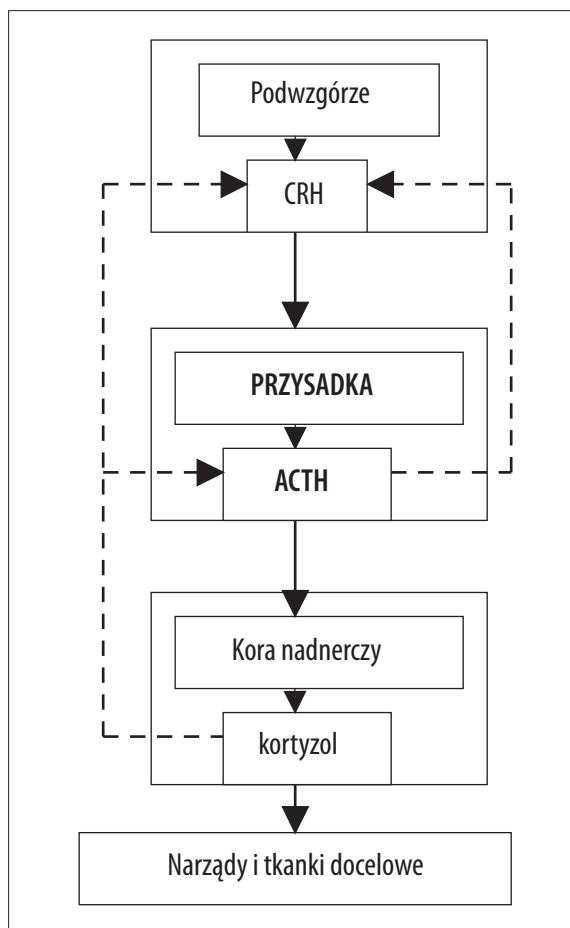
Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że melatonina nie wywiera istotnego wpływu na uwalnianie hormonu tyreotropowego u ludzi. Nie zaobserwowano zmian w wydzielaniu tyreotropiny pod wpływem melatoniny u zdrowych mężczyzn [62] i kobiet [63]. Także u osób cierpiących na bezsenność, przyjmujących melatoninę w dawce 3 mg dziennie przez sześć miesięcy, nie wykazano zmian stężenia TSH w surowicy [57]. U osób niewidomych również nie stwierdzono zależności między uwalnianiem TSH a podwyższonym stężeniem melatoniny w osoczu [6]. Podobnie zwiększenie uwalniania melatoniny stwierdzone u hipogonadyzmem hipogonadotropowym, nie zmieniło wydzielania TSH [68]. Nie wykazano także zmian dobowego rytmu wydzielania melatoniny u kobiet z hipo- lub hipertyreozą [60]. Zaobserwowano jednak, że u kobiet w fazie lutealnej uwalnianie melatoniny oraz amplituda wartości stężeń TSH w osoczu są znacznie obniżone [56].

WPLYW SZYSZYNKI NA UWALNIANIE HORMONU ADRENOKORTYKOTROPOWEGO

Regulację wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przedstawia rycina 3. Prace nad wyjaśnieniem roli szyszynki i melatoniny w regulacji czynności wydzielniczej komórek korykotropowych przysadki, prowadzone u zwierząt i człowieka, nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. Wykazano, że melatonina nie zmienia ani zawartości korykoliberyny (CRH) w wyniosłości środkowej [69], ani uwalniania CRH z podwzgórza szczura *in vitro* [72]. Wyniki innych badań dowodzą, iż zawartość CRH w podwzgórzu obniża się u szczurów otrzymujących melatoninę przez siedem kolejnych dni [34]. Jednak egzogenna melatonina zwiększała w jądrze łukowatym podwzgórza szczura syntezę mRNA proopiomelanokortyny (POMC) – prekursora ACTH [73].

U samicy szczura pinealektomia nie zmienia ani przebiegu dobowego rytmu i amplitudy uwalniania ACTH, ani średniego stężenia tego hormonu w osoczu krwi [61], natomiast uwalnianie ACTH i kortykosteronu u szczurów samców zwiększa się po usunięciu szyszynki, czemu zapobiega podanie melatoniny [1]. Pinealektomia nasila także uwalnianie ACTH zwiększone w warunkach stresu z unieruchomienia [43]. Egzogenna melatonina nie zmienia podstawowego uwalniania ACTH [69], zaś u szczurów unieruchamianych podanie melatoniny przyczynia się do zmniejszenia wydzielania tego hormonu do krwi obwodowej [27]. Umieszczenie w warunkach „krótkiego dnia” lub stosowanie melatoniny jest przyczyną zmniejszenia liczby komórek syntetyzujących ACTH w części gruczołowej przysadki zarówno u chomika syberyjskiego [25], jak i u gryzonia żyjącego w Ameryce Południowej [19]. Przewlekłe podawanie melatoniny prowadzi u szczura do zmniejszenia podstawowego uwalniania ACTH *in vitro* oraz powoduje zniesienie pobudzającego wpływu CRH na syntezę i uwalnianie ACTH z przysadki [35]; autorzy tych badań postulują, iż działanie melatoniny opiera się prawdopodobnie na zmniejszaniu zdolności wydzielniczych i wrażliwości na CRH przysadkowych korykotropów, a także na nasilaniu hamującego działania glukokortykosteroidów na przysadkę w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Także u ludzi istnieje prawdopodobnie zależność między wydzielaniem melatoniny i ACTH. Wyniki badań wskazują, iż melatonina hamuje uwalnianie CRH z podwzgórza u osób zdrowych [32], a także w przypadku depresji [4], czy autyzmu [11]. Nadmierne uwalnianie melatoniny może być zatem przyczyną zmniejszenia wydzielania CRH prowadzącego, z kolei, do obniżenia poziomu ACTH i kortyzolu w osoczu krwi osób autystycznych [11]. U ludzi w wieku podeszłym, w porównaniu z osobami młodymi, obserwuje się obniżenie nocnego szczytu uwalniania melatoniny, czemu towarzyszy zwiększenie stężenia ACTH i kortyzolu we krwi [18]. Podanie osobie niewidomej pojedynczej dawki melatoniny (5 mg doustnie) na godzinę przed zaśnięciem, normalizuje dobowy rytm uwalniania ACTH i kortyzolu, prowadząc do obniżenia aktywności osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy we wczesnej fazie snu oraz do wyraźnego wzrostu jej aktywności w późnej fazie snu; u tych osób maksymalna wartość stężenia kortyzolu w osoczu ulega znacznemu zmniejszeniu po melatoninie [20].



Ryc. 3. Regulacja wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez korykoliberynę (CRH), a także przez wytwarzany w korze nadnerczy kortyzol. Linia ciągła oznacza pobudzenie, a linia przerywana hamowanie

Podawanie deksametazonu (syntetycznego glukokortykosteroidu hamującego wydzielanie ACTH) zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie wydzielania melatoniny [14], natomiast zahamowanie syntezy kortyzolu metopironem było przyczyną zwiększenia stężenia we krwi melatoniny i ACTH, zaś zwiększonemu stężeniu ACTH i kortyzolu towarzyszyło obniżenie stężenia melatoniny [10]. Choć inni autorzy nie stwierdzili istotnego wpływu melatoniny (stosowanej w dawce 2 mg/dobę o godz. 18.00 przez dwa miesiące) na stężenie kortyzolu we krwi zdrowych mężczyzn [62], to wydaje się, że wzajemna zależność między wydzielaniem melatoniny i ACTH u ludzi jest dobrze udokumentowana, przy czym pewne znaczenie ma tu kortyzol. Co więcej, wykazanie obecności receptorów melatoninowych MT1 na neuronach części drobnokomórkowej jądra przykomorowego podwzgórza (w których zachodzi synteza CRH) sugeruje, że melatonina może bezpośrednio modulować czynność osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy na poziomie podwzgórza, wpływając nie tylko na wydzielanie ACTH i kortyzolu, ale również na reakcję stresową u człowieka [71].

PODSUMOWANIE

Chociaż badania nad wpływem melatoniny na czynność wydzielniczą części gruczołowej przysadki są prowadzo-

ne od wielu lat, to ich wyniki nie przyniosły jak dotąd jednoznacznych odpowiedzi. Wynika to, m.in. z tego, że na procesy syntezy i wydzielania melatoniny wpływa wiele czynników środowiskowych (przede wszystkim pora dnia i roku) oraz wewnątrzpodrodnych (tj. procesy neurotransmisji w ośrodkowym układzie nerwowym, wydzielanie wewnętrzne czy wiek i płeć podmiotu badań). Przeprowadzone dotychczas doświadczenia wskazują zarówno na pobudzenie, hamowanie, jak i brak wpływu melatoniny na wydzielanie omawianych w pracy hormonów. Wyniki wielu badań prowadzą do wniosku, że melatonina może wpływać na czynność części gruczołowej przysadki bezpośrednio, działając na komórki tropowe przysadki lub pośrednio, tj. poprzez podwzgórzowe neurohormony pobudzające bądź hamujące uwalnianie hormonów tropowych; może także zmieniać ekspresję odpowiednich genów [33,73]. Jednakowo

prawdopodobne jest oddziaływanie melatoniny przez błonowe receptory w podwzgórzu [22,71] i w części guzowej przysadki [22,33,45,71], a także przez bezpośrednie oddziaływanie na genom [51]. Nie można także wykluczyć wzajemnego powiązania między tymi dwiema strukturami ośrodkowego układu nerwowego i pośrednictwem w tej relacji melatoniny. Wydaje się zatem, iż modyfikując czynność części przedniej przysadki w zakresie wydzielania hormonu adrenokortykotropowego, tyreotropowego, czy somatotropiny melatonina uczestniczy w mechanizmach odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy organizmu przez dostosowanie reakcji układu dokrewnego zwierząt i człowieka na czynniki fizjologiczne (np. zmieniające się wraz ze zmianą pory dnia i roku warunki oświetlenia i temperatury), a także patologiczne, np. zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej [28] czy stres [27,71].

PIŚMIENICTWO

- [1] Acuna D., Garcia del Rio C., Garcia-Torres L., Luna J., Osorio C.: Role of pineal gland in kidney-adrenal homeostasis. *Horm. Metab. Res.*, 1984; 16: 589–592
- [2] Baltaci A.K., Mogulkoc R., Bediz C.S., Kul A., Ugur A.: Pinelectomy and zinc deficiency have opposite effects on thyroid hormones in rats. *Endocrine Res.*, 2003; 4: 473–481
- [3] Baltaci A.K., Mogulkoc R., Kul A., Bediz C.S., Ugur A.: Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology*, 2004; 195: 69–75
- [4] Beck-Friis J., Ljunggren J.G., Thoren M., von Rosen D., Kjellman B.F., Wetterberg L.: Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 1985; 10: 173–186
- [5] Bellastella A., Pisano G., Iorio S., Pasquali D., Orio F., Venditto T., Sinisi A.A.: Endocrine secretions under abnormal light-dark cycles and in the blind. *Horm. Res.*, 1998; 49: 153–157
- [6] Bellastella A., Sinisi A.A., Criscuolo T., De Bellis A., Carella C., Iorio S., Sinisi A.M., Parlato F., Venditto T., Pisano G.: Melatonin and the pituitary-thyroid axis status in blind adults: a possible resetting after puberty. *Clin. Endocrinol.*, 1995; 43: 707–711
- [7] Bockmann J., Böckers T.M., Vennemann B., Niklowitz P., Müller J., Wittkowski W., Sabel B., Kreutz M.R.: Short photoperiod-dependent down-regulation of thyrotropin-alpha and -beta in hamster pars tuberalis-specific cells is prevented by pinealectomy. *Endocrinology*, 1996; 137: 1804–1813
- [8] Böckers T.M., Niklowitz P., Bockmann J., Fauteck J.D., Wittkowski W., Kreutz M.R.: Daily melatonin injections induce cytological changes in pars tuberalis-specific cells similar to short photoperiod. *J. Neuroendocrinol.*, 1995; 7: 607–613
- [9] Brammer G.L., Morley J.E., Geller E., Yuwiler A., Hershman J.M.: Hypothalamus-pituitary-thyroid axis interactions with pineal gland in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1979; 236: E416–E420
- [10] Brismar K., Werner S., Thoren M., Wetterberg L.: Metyrapone: an agent for melatonin as well as ACTH and cortisol secretion. *J. Endocrinol. Invest.*, 1985; 8: 91–95
- [11] Chamberlain R.S., Herman B.H.: A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides and serotonin in autism. *Biol. Psychiatry*, 1990; 28: 773–793
- [12] Coiro V., Vescovi P.P.: Alcoholism abolishes the effects of melatonin on growth hormone secretion in humans. *Neuropeptides*, 1998; 32: 211–214
- [13] 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
- [14] Demisch L., Demisch K., Nickelsen T.: Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production on healthy adult subjects. *J. Pineal Res.*, 1988; 5: 317–322
- [15] 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
- [16] Esposti D., Lissoni P., Mauri R., Rovelli F., Orsenigo L., Pescia S., Vegetti G., Esposti G., Fraschini F.: The pineal gland-opioid system relation: melatonin-naloxone interactions in regulating GH and LH releases in man. *J. Endocrinol. Invest.*, 1988; 11: 103–106
- [17] Esquifino A., Agrasal C., Velázquez E., Villanua M.A., Cardinali D.P.: Effect of melatonin on serum cholesterol and phospholipid levels and on prolactin, thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels, in hyperprolactinemic rats. *Life Sci.*, 1997; 61: 1051–1058
- [18] Ferrari E., Magri F., Dori D., Migliorati G., Nescis T., Molla G., Fioravanti M., Solerte S.B.: Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. *Neuroendocrinology*, 1995; 61: 464–470
- [19] Filippa V., Mohamed F.: ACTH cells of pituitary pars distalis of viscacha (*Lagostomus maximus maximus*): immunohistochemical study in relation to season, sex, and growth. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2006; 146: 217–225
- [20] Fischer S., Smolnik R., Herms M., Born J., Fehm H.L.: Melatonin acutely improves the neuroendocrine architecture of sleep in blind individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5315–5320
- [21] Fornas O., Mato M.E., Webb S.M.: Antiproliferative effect and cell cycle modulation by melatonin on GH3 cells. *Horm. Res.*, 2000; 53: 251–255
- [22] 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 surchiasmatic nuclei: evidence for a regulation of melatonin receptors by melatonin itself. *Neuroendocrinology*, 1993; 57: 120–126
- [23] Gordon J., Morley J.E., Hershman J.M.: Melatonin and the thyroid. *Horm. Metab. Res.*, 1980; 12: 71–73
- [24] Gupta D.: The pineal gland in relation to growth and development in children. *J. Neural Transm. Suppl.*, 1986; 21: 217–232
- [25] Hira Y., Sakai Y., Matsushima S.: Effects of photoperiod and melatonin on the development of growth hormone cells and the pituitary-adrenal axis in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Arch. Histol. Cytol.*, 2001; 64: 211–222
- [26] John T.M., Viswanathan M., George J.C., Scanes C.G.: Influence of chronic melatonin implantation on circulating levels of catecholamines, growth hormone, thyroid hormone, glucose, and free fatty acids in the pigeon. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1990; 79: 226–232
- [27] Juszcak M.: Melatonin affects the oxytocin and prolactin responses to stress in male rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1998; 49: 151–163
- [28] Juszcak M.: Udział szyszynki oraz melatoniny w regulacji syntezy i uwalniania hormonów części nerwowej przysadki. *Endokrynologia Polska*, 2004; 55: 206–210
- [29] Juszcak M., Michalska M.: Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie prolaktyny, hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH). *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 431–438
- [30] Karasek M.: Szyszynka i melatonina. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa-Lódź, 1997
- [31] Kasuya E., Kushibiki S., Sutoh M., Saito T., Ito S., Yayou K., Sakumoto R., Hodate K.: Effect of melatonin injected into the third ventricle on growth hormone secretion in Holstein steers. *J. Vet. Med. Sci.*, 2006; 68: 1075–1080

- [32] Kellner M., Yassouridis A., Manz B., Steiger A., Holsboer F., Wiedemann K.: Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers – a potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology*, 1997; 65: 284–290
- [33] Klosen P., Bienvenu C., Demarteau O., Dardente H., Guerrero H., Pévet P., Masson-Pévet M.: The mt1 melatonin receptor and RORbeta receptor are co-localized in specific TSH-immunoreactive cells in the pars tuberalis of the rat pituitary. *J. Histochem. Cytochem.*, 2002; 50: 1647–1657
- [34] Konakchieva R., Mitev Y., Almeida O.F., Patchev V.K.: Chronic melatonin treatment and the hypothalamo – pituitary – adrenal axis in the rat: attenuation of the secretory response to stress and effects on hypothalamic neuropeptide content and release. *Biol. Cell.*, 1997; 89: 587–596
- [35] Konakchieva R., Mitev Y., Almeida O.F., Patchev V.K.: Chronic melatonin treatment counteracts glucocorticoid-induced dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology*, 1998; 67: 171–180
- [36] Kostoglou-Athanassiou I., Treacher D.F., Wheeler M.J., Forsling M.L.: Melatonin administration and pituitary hormone secretion. *Clin. Endocrinol.*, 1998; 48: 31–37
- [37] 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
- [38] Lerner A.B., Case J.D., Heinzelman R.U.: Structure of melatonin. *J. Am. Chem. Soc.* 1959; 81: 6084–6085
- [39] Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori N.: Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958; 80: 2587
- [40] Lissoni P., Resentini M., Mauri R., de Medici C., Morabito F., Esposti D., Di Bella L., Esposti G., Rossi D., Parravicini L., et al.: Effect of an acute injection of melatonin on the basal secretion of hypophyseal hormones in prepubertal and pubertal healthy subjects. *Acta Endocrinol.*, 1986; 111: 305–311
- [41] Meeking D.R., Wallace J.D., Cuneo R.C., Forsling M., Russell-Jones D.L.: Exercise-induced GH secretion is enhanced by the oral ingestion of melatonin in healthy adult male subjects. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999; 141: 22–26
- [42] Mero A.A., Vahallumukka M., Hulmi J.J., Kallio P., von Wright A.: Effects of resistance exercise after oral ingestion of melatonin on physiological and performance responses of adult men. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2006; 96: 729–739
- [43] Milin J., Demajo M., Todorović V.: Rat pinealocyte reactive response to a long-term stress inducement. *Neuroscience*, 1996; 3: 845–854
- [44] Mirunalini S., Subramanian P.: Temporal oscillations of thyroid hormones in long term melatonin treated rats. *Pharmazie*, 2005; 60: 52–56
- [45] Morgan P.J., Barrett P., Howell E., Helliwell R.: Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem. Int.*, 1994; 24: 101–146
- [46] Ninomiya T., Iwatani N., Tomoda A., Miike T.: Effects of exogenous melatonin on pituitary hormones in humans. *Clin. Physiol.*, 2001; 21: 292–299
- [47] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Świątchowska E., Marek B., Kajdaniuk D., Ciesielska-Kopacz N.: Influence of pinealectomy and long-term melatonin administration on GH-IGF-I axis function in male rats. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2001; 22: 255–262
- [48] Ozturk G., Coskun S., Erbas D., Hasanoglu E.: The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Jpn. J. Physiol.*, 2000; 50: 149–153
- [49] Reiter R.J.: The pineal and its hormone in control of reproduction in mammals. *Endocrine Rev.*, 1980; 1: 109–131
- [50] Reiter R.J.: Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Rev.*, 1991; 12: 151–180
- [51] Reiter R.J., Oh C.S., Fujimori O.: Melatonin: its intracellular and genomic actions. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1996; 7: 22–27
- [52] Relkin R.: Effects of pinealectomy, constant light and darkness on growth hormone levels in the pituitary and plasma of the rat. *J. Endocrinol.*, 1972; 53: 289–293
- [53] Relkin R.: Use of melatonin and synthetic TRH to determine site of pineal inhibition of TSH secretion. *Neuroendocrinology*, 1978; 25: 310–318
- [54] Richardson S.B., Hollander C.S., Prasad J.A., Hirooka Y.: Somatostatin release from rat hypothalamus *in vitro*: effects of melatonin and serotonin. *Endocrinology*, 1981; 109: 602–606
- [55] Sakamoto S., Nakamura K., Inoue K., Sakai T.: Melatonin stimulates thyroid-stimulating hormone accumulation in the thyrotropes of the rat pars tuberalis. *Histochem. Cell Biol.*, 2000; 114: 213–218
- [56] Shibui K., Uchiyama M., Okawa M., Kudo Y., Kim K., Liu X., Kamei Y., Hayakawa T., Akamatsu T., Ohta K., Ishibashi K.: Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 1062–1068
- [57] Siegrist C., Benedetti C., Orlando A., Beltran J.M., Tuchscher L., Nosedà C.M., Brusco L.I., 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
- [58] Smythe G.A., Lazarus L.: Growth hormone regulation by melatonin and serotonin. *Nature*, 1973; 244: 230–231
- [59] Sorrentino S.Jr., Reiter R.J., Schalch D.S.: Pineal regulation of growth hormone synthesis and release in blinded and blinded-anosmic male rats. *Neuroendocrinology*, 1971; 7: 210–218
- [60] Soszyński P., Zgliczyński S., Puciłowska J.: The circadian rhythm of melatonin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Endocrinol.*, 1988; 119: 240–244
- [61] Szafarczyk A., Pelzer E., Ixart G., Malaval F., Nouguier-Soulé J., Assenmacher I.: Persistence of circadian rhythms of plasma ACTH and corticosterone after pinealectomy in sighted or blind rats. *C. R. Seances Acad. Sci. III*, 1983; 297: 471–476
- [62] 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
- [63] 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
- [64] Valcavi R., Dieguez C., Azzarito C., Edwards C.A., Dotti C., Page M.D., Portioli I., Scanlon M.F.: Effect of oral administration of melatonin on GH responses to GRF 1-44 in normal subjects. *Clin. Endocrinol.*, 1987; 26: 453–458
- [65] Valcavi R., Zini M., Maestroni G.J., Conti A., Portioli I.: Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin. Endocrinol.*, 1993; 39: 193–199
- [66] Vriend J.: Evidence for pineal gland modulation of the neuroendocrine-thyroid axis. *Neuroendocrinology*, 1983; 36: 68–78
- [67] Vriend J., Sheppard M.S., Borer K.T.: Melatonin increases serum growth hormone and insulin-like growth factor I (IGF-I) levels in male Syrian hamsters via hypothalamic neurotransmitters. *Growth Dev. Aging*, 1990; 54: 165–171
- [68] Walker A.B., English J., Arendt J., MacFarlane I.A.: Hypogonadotropic hypogonadism and primary amenorrhoea associated with increased melatonin secretion from a cystic pineal lesion. *Clin. Endocrinol.*, 1996; 45: 353–356
- [69] Weidenfeld Y., Schmidt U., Nir I.: The effect of exogenous melatonin on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in intact and pinealectomized rats under basal and stressed conditions. *J. Pineal Res.*, 1993; 14: 60–66
- [70] Wright J., Aldhous M., Franey C., English J., Arendt J.: The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin. Endocrinol.*, 1986; 24: 375–382
- [71] Wu Y.H., Zhou J.N., Balesar R., Unmehopa U., Bao A., Jockers R., Van Heerikhuizen J., Swaab D.F.: Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone. *J. Comp. Neurol.*, 2006; 499: 897–910
- [72] Yasin S.A., Costa A., Besser G.M., Hucks D., Grossman A., Forsling M.L.: Melatonin and its analogs inhibit the basal and stimulated release of hypothalamic vasopressin and oxytocin *in vitro*. *Endocrinology*, 1993; 132: 1329–1336
- [73] Yu C.X., Wu G.C., Xu S.F., Chen C.H.: Effect of melatonin on proopiomelanocortin mRNA expression in arcuate nucleus of rat hypothalamus. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2000; 21: 421–424
- [74] Zeman M., Buyse J., Lamosova D., Herichova I., Decupere E.: Role of melatonin in the control of growth and growth hormone secretion in poultry. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 1999; 17: 199–207