

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ

В. В. Зинчук, С. В. Глуткин, Е. В. Шульга, И. Э. Гуляй¹

Анализируются собственные и литературные данные об эффектах мелатонина на различные кислородзависимые процессы, а именно, на транспорт кислорода кровью и свободнорадикальные процессы в организме. Мелатонин влияет на кислородсвязывающие свойства крови, изменяя сродство гемоглобина к кислороду, оптимизирует процессы тканевой оксигенации и прооксидантно-антиоксидантный баланс, снижая участие кислорода в свободнорадикальных процессах.

Ключевые слова: мелатонин; кислород; кровь

В организме протекает большое количество процессов, имеющих кислородзависимую природу. Молекулярный O_2 , являясь важнейшим фактором, формирующим клеточный метаболизм, необходим для жизнедеятельности организма. Однако преимущества, связанные с использованием кислорода, сопряжены с некоторым риском для функциональной целостности внутриклеточного метаболического аппарата. Использование организмом кислорода имеет ряд негативных для него последствий, обусловленных образованием различных его активных форм типа O_2^- , OH^* , H_2O_2 и т.д. В физиологических условиях существует некое динамическое равновесие между интенсивностью образования свободных радикалов и их нейтрализацией, а также различные по организации механизмы его поддержания. При гипоксических состояниях различного генеза в организме происходит дисбаланс между доставкой O_2 и эффективностью его использования в клетках. В связи с этим представляется важным поиск средств, которые приводят в соответствие доставку O_2 в ткани с их потребностью в нем [7, 8].

Одним из важных гормонов, участвующих в гуморальной регуляции организма, является мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) [13]. Он является субстанцией, обладающей уникальными адаптивными возможностями, регулирует циркадную динамику физиологических функций [18]. Нарушение продукции мелатонина является пусковым механизмом развития десинхроноза и различной патологии [14]. Основное количество гормона продуцируется в эпифизе, сетчатке глаза, клетках APUD-системы пищеварительного тракта, печени, желчном пузыре, почках, надпочечниках, легких, плаценте, эндометрии, яичниках, предстательной железе, тимусе, эндотелии, клетках крови (лейкоцитах, тромбоцитах). Он является индольным

производным серотонина, образуется с участием ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-O-метилтрансферазы. Мелатонин переносится сывороточным альбумином, освобождаясь от которого, присоединяется к специфическим рецепторам, расположенным на мембране клеток-мишеней.

Рецепторы мелатонина

Спектр физиологических эффектов, вызываемых мелатонином, достаточно широк. Действие данной субстанции на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях [45] обусловлено его способностью хорошо растворяться как в воде, так и в липидах, благодаря чему он проникает через клеточные мембраны и обеспечивает осуществление различных физиологических процессов [22]. Мелатонин реализует действие через специфические рецепторы, расположенные на клеточной мембране и в ядре клеток [16]. Он взаимодействует с мембранными рецепторами (MT 1 и MT 2), G-белками, которые находятся в различных участках ЦНС, сетчатке глаза, кровеносных сосудах, желудочно-кишечном тракте, печени, почках, коже, клетках иммунной системы, а также с внутриклеточными белками, такими как хинонредуктаза 2, кальмодулин, кальретикулин, тубулин [43]. Посредством воздействия мелатонина на рецепторы осуществляется множество внутриклеточных эффектов, что в свою очередь оказывает влияние на внутриклеточную среду [30]. Влияние мелатонина на диаметр кровеносных сосудов осуществляется посредством действия на специфические рецепторы: активируя MT 1 рецепторы, вызывает сосудосуживающий эффект, воздействуя на MT 2 рецепторы, приводит к расширению сосудов [24].

Эффекты метаболитов мелатонина

Взаимодействие одной молекулы мелатонина с 2 молекулами оксигемоглобина вызывает образование метаболитов данного гормона [17], которые обуславливают значительное количество эффектов. Молекула N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамина может

¹ Кафедра нормальной физиологии (зав. — О. А. Балбатун) Гродненского государственного медицинского университета, Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького.
E-mail: zinchuk@grsmu.by

являться донатором четырёх и более электронов, тем самым способствует снижению концентрации свободных радикалов [44]. N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин образуется при метаболизме мелатонина в условиях окислительного стресса, что наблюдается при взаимодействии гормона с анион-радикалом, пероксинитритом, синглетным кислородом [23]. Установлено, что N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин и N-ацетил-5-метоксикинурамин проявляют прямые антиоксидантные свойства, являясь “ловушкой” свободных радикалов, увеличивают уровень антиоксидантных ферментов, стабилизируют клеточные мембраны, селективно ингибируют экспрессию генов провоспалительных ферментов и цитокинов, а также индуцибельную изоформу NO-синтазы, и, как следствие, чрезмерную генерацию NO, развитие апоптоза, индуцированные липополисахаридом [47]. Наибольшее содержание данного метаболита обнаруживается в коре большого мозга, почках и сердце [37]. Его образование происходит при взаимодействии мелатонина с пероксинитритом и гидроксил-радикалом [32]. Образовавшийся 6-гидроксимелатонин снижает интенсивность перекисного окисления липидов в печени, мышцах и головном мозге крыс при окислительном стрессе [29].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина

Известно, что мелатонин является мощным антиоксидантом. Его способность проникать через биомембраны обеспечивает возможность защиты от окислительных повреждений как мембранных структур, так и ядерной ДНК [5]. Гормон шишковидной железы проникает в клетку и выступает в качестве “гасителя” свободных радикалов, защищая ДНК и другие макромолекулы от повреждений [3]. Мелатонин является нейтрализатором свободных радикалов, в частности, аниона пероксинитрита, гидроксил-радикала, которые оказывают повреждающее воздействие на различные ткани организма [15]. Отмечается, что гормон эпифиза, с одной стороны, проявляет прямые антиоксидантные свойства, выступая в роли “ловушки” свободных радикалов: гидроксил-радикала ($\cdot\text{OH}$), супероксидно-анион-радикала ($\text{O}_2\cdot^-$), радикала гидропероксида ($\text{HO}_2\cdot$), радикала NO ($\text{NO}\cdot$), пероксинитрита и др., и подавляет активность процессов ПОЛ, в силу чего превосходит по активности многие известные антиоксиданты — глутатион, аскорбиновую кислоту [17], а с другой — может усиливать активность ферментов антиоксидантной системы и повышать их уровень (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидазы и др.), превосходя по силе действия естественный антиоксидант α -токоферол [3]. Мелатонин снижает интенсивность свободнорадикального окисления в сыворотке крови крыс при развитии у них токсического поражения печени [12]. Гормон увеличивает содержание глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в головном мозге новорожденных крыс, супероксиддис-

мутазы в хорионе человека [41]. Он снижает активность процессов перекисного окисления липидов и повышает уровень факторов антиоксидантной системы в головном мозге экспериментальных животных в условиях острой этаноловой интоксикации [28]. Введение мелатонина (5 мг/кг) при тяжёлой компрессионной травме оказывает противошоковый эффект, который обусловлен активацией ферментов антиоксидантной системы (повышение активности супероксиддисмутазы) и ингибированием процессов свободнорадикального окисления липидов (снижение уровня диеновых конъюгатов, кетодиенов, триенов) [6].

Эффекты мелатонина в условиях окислительного стресса

Гормон эпифиза, проявляя антиоксидантные и антиапоптотические свойства, регулирует уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом [50]. Так, в частности, он уменьшает продукцию фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-12, интерферона, но в то же время повышает содержание интерлейкина-10, а также снижает уровень нитрат/нитритов [21], образование пероксинитрита [15]. Отмечается, что фосфорилирование ядерного фактора каппа-B, вызванное образованием свободных радикалов при развитии окислительного стресса, способствует индукции экспрессии Bcl-2 и белков Bax, что связано с активацией апоптоза, тогда как мелатонин, снижая окислительные повреждения и активность ядерного фактора каппа-B, индуцибельной изоформы NO-синтазы, уменьшает индукцию Bax, но не Bcl-2 [25]. Следует отметить, что мелатонин предотвращает повреждения тканей (легких, печени, почек, кишечника), вызванные введением липополисахарида, снижая уровни миелопероксидазы и малонового диальдегида, экспрессию индуцибельной изоформы NO-синтазы, продукцию NO и цитокинов, развитие апоптоза [40].

Установлена способность мелатонина уменьшать окислительные повреждения за счет снижения уровня гомоцистеина, стабилизации клеточных мембран, уменьшения активности циклооксигеназы-2, ядерного фактора каппа-B и экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы, а также индукции Bax, активности каспаз-3 и развития апоптоза [25]. Он эффективнее (в 60 и 70 раз), чем витамины С и Е, соответственно, при защите ДНК от окислительных повреждений, индуцированных различными агентами, способными генерировать свободные радикалы, в частности, токсином из *Microcystis aeruginosa*, что, по-видимому, также связано с его способностью проникать через биомембрану [1]. Учитывая особенности регуляции синтеза и секреции мелатонина, его мощные антиоксидантные стресспротекторные свойства, можно предположить, что активация реакций окислительного стресса может

играть центральную роль в адаптивном увеличении его продукции [4, 20].

В наших исследованиях инъекции мелатонина (по 1 и 10 мг/кг однократно и по 1 мг/кг в течение четырех суток) при гипотермии и последующем отогревании способствуют снижению активности процессов перекисного окисления липидов (уровень диеновых конъюгатов и оснований Шиффа), поддержанию должного уровня факторов антиоксидантной защиты (α -токоферол, активность каталазы) в легких, печени, почках и сердце [9]. После введения мелатонина крысам однократно в дозе 10 мг/кг с последующим охлаждением/отогреванием происходит наибольшее понижение уровня диеновых конъюгатов и оснований Шиффа в легких (на 56 и 25 %, соответственно) и увеличение содержания α -токоферола в почках (на 20 %), а его инъекции на протяжении 4 дней и дальнейшее охлаждение/отогревание животных приводят к наибольшему повышению активности каталазы в легких (42 %) и сердце (на 44 %).

Инъекции мелатонина также способствуют снижению окислительных повреждений, возникающих через 12 ч после введения липополисахарида, судя по уровню гомоцистеина, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида [11]. Одновременно с этим отмечается антиоксидантное действие гормона, проявляющееся увеличением содержания α -токоферола и активности каталазы в тканях (аорте, сердце, легких, печени, почках). Так, в частности, наблюдается снижение содержания диеновых конъюгатов на 16,4 % ($p < 0,05$) в легких и на 25,8 % ($p < 0,05$) в почках, а также повышение концентрации α -токоферола на 11,1 % ($p < 0,05$) в легких и на 18,2 % ($p < 0,05$) в почках. Подобное влияние мелатонина на активность свободно-радикальных процессов и антиоксидантный статус в условиях введения липополисахарида прослеживается и в крови.

Мелатонин и транспорт кислорода кровью

Действие мелатонина на механизмы транспорта кислорода кровью разнообразно. Так, в опытах *in vitro* добавление гормона в культуру эритроцитов человека и животных предупреждает гемолиз, вызываемый различными цитотоксическими воздействиями (параquat, малоновый диальдегид, H_2O_2 , соли тяжелых металлов и др.). При этом сроки наступления 100 % гемолиза практически удваиваются, осмотическая стойкость эритроцитов возрастает одновременно с повышением в них уровня ионов калия, задерживаются модификация мембранных белков, денатурация гемоглобина, высвобождение гемина [17]. Выявлено регуляторное влияние этого гормона на процесс образования и функцию основных элементов крови, обеспечивающих адаптивный характер их изменений при неблагоприятных воздействиях [2]. Показано, что мелатонин может восстанавливать оксиферрил-гем из перферрил-гемоглобина, образуя метгемоглобин [48].

Гормон способен изменять функцию эритроцитов, что носит защитный характер и основывается, скорее всего, как на системных, так и на местных его эффектах [2]. В условиях окислительного стресса мелатонин начинает активно поступать внутрь эритроцитов и используется ими в целях защиты клетки путем замедления процессов денатурации гемоглобина и угнетения высвобождения гемина [48].

Введение испытуемым мелатонина в течение 10 дней в дозе 1 мг/кг приводит к увеличению количества эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов [2]. В то же время, есть данные, что он снижает количество гемоглобина на 3–4 % и эритроцитов на 5 % у людей на фоне введения липополисахарида [33]. Использование мелатонина ежедневно в течение 7 суток вызывает уменьшение количества нейтрофилов, предотвращает нарушение эритропоэза в костном мозге у крыс после введения ацетата свинца [42]. Данная субстанция влияет на реологические свойства крови (деформируемость эритроцитов). Обнаружена взаимосвязь между уровнем мелатонина, изменяющимся в течение суток, и деформируемостью эритроцитов. Данное вещество предотвращает усиление процессов перекисного окисления липидов (повышение малонового диальдегида) и увеличение уровня NO на фоне ухудшения деформируемости эритроцитов, что улучшает микрореологию эритроцитов после введения липополисахарида [51]. Ранее было показано, что гормон шишковидной железы повышает деформируемость эритроцитов путём снижения уровня NO и изменения прооксидантно-антиоксидантного равновесия (уменьшает активность процессов перекисного окисления липидов) при экспериментальном сепсисе [19]. Гемоглобин, возможно, может выступать в качестве переносчика белка мелатонина и в дальнейшем транспортировать его к органам-мишеням. Эпифизарный гормон защищает клетки крови от радиационного поражения [35].

Введение внутрибрюшинно мелатонина (однократно и в течение четырех суток) перед холодным воздействием и последующим отогреванием приводит к улучшению транспорта кислорода в ткани, смещению кривых диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH, pCO_2 и температуры вправо ($p50$ (pO_2 крови, соответствующее 50 % насыщению ее кислородом) увеличивается на 7,0 ($p < 0,05$), 10,9 ($p < 0,01$) и 12,9 % ($p < 0,001$), соответственно, для указанных доз) [31]. Применение мелатонина и липополисахарида снижает значение $p50$ при реальных значениях pH, pCO_2 и температуры на 13,1 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой животных, получавших только липополисахарид, повышает сродство гемоглобина к кислороду, что соответствует сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево [11].

NO-зависимый аспект действия мелатонина

Влияя на активность NO-синтазы, мелатонин может участвовать в образовании NO [40]. При взаимодей-

вии мелатонина с NO происходит образование N-нитрозомелатонина, который может действовать как эндогенный донор NO [34]. Установлено, что гормон ингибирует индуцибельную изоформу NO-синтазы, способствуя уменьшению продукции NO за счёт ингибирования активации транскрипции ядерного фактора каппа-В [27]. Гормон эпифиза оказывает нейропротекторное действие на головной мозг путём ингибирования экспрессии индуцибельной и нейрональной изоформ NO-синтазы и активации эндотелиальной изоформы NO-синтазы [36]. Установлено, что эффекты мелатонина коррелируют с генерацией NO через активацию конститутивной эндотелиальной изоформы NO-синтазы [52] обеспечивая защиту микрососудов [49]. Гормон тормозит активацию нейрональной изоформы NO-синтазы за счёт его связывания с кальций-кальмодулиновым комплексом [38]. Метаболит мелатонина (N-ацетил-5-метокси-кинурамин) также ингибирует экспрессию нейрональной изоформы NO-синтазы, снижая внутриклеточный уровень NO [38].

Мелатонин в условиях введения липополисахарида ингибирует экспрессию индуцибельной изоформы NO-синтазы и необходимую для этого процесса транскрипцию ядерного фактора каппа-В, что в результате приводит к снижению продукции NO и уменьшению вазодилатации сосудов [46]. Установлено, что его применение через NO-зависимый механизм улучшает микроциркуляцию слизистой оболочки желудка и предупреждает развитие гастропатий, индуцированных данным токсином [39]. Мелатонин оказывает защитное действие при повреждении митохондриальной дыхательной цепи в условиях действия липополисахарида, ингибируя активность митохондриальной NO-синтазы и развитие окислительного стресса [26].

В условиях гипотермии и отогревания после введения мелатонина (однократно 1 мг/кг) значение нитрат/нитритов повышается на 15,3 % ($p < 0,01$), после 4-х инъекций по 1 мг/кг — на 29,3 % ($p < 0,001$). Наибольшее увеличение содержания данного параметра по отношению к вышеуказанной группе на 41,3 % ($p < 0,001$) наблюдается после введения мелатонина однократно в дозе 10 мг/кг [10]. Инъекции мелатонина способствуют снижению образования NO, судя по уменьшению концентрации нитрат/нитритов на 50,7 % ($p < 0,05$) в условиях ведения липополисахарида [11]. Гормон уменьшает дисбаланс выработки NO, судя по изменению концентрации нитрат/нитритов в плазме крови, что свидетельствует о NO-зависимом механизме формирования кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса.

NO является универсальным регулятором физиологических функций, обладает паракринным и аутокринным действием, оказывая влияние на физиологические процессы не только в клетке, в которой он синтезируется, но и в соседних. Эта молекула может взаимодействовать с гемоглобином, образуя

различные соединения (метгемоглобин, нитрозилгемоглобин, S-нитрозогемоглобин), изменяющие сродство гемоглобина к кислороду (СГК). Воздействуя на различные звенья L-аргинин-NO-системы, можно изменить её роль в физиологических и патологических процессах. Посредством мелатонина можно регулировать образование NO, изменяя кислородсвязывающие свойства крови, влияя на механизмы транспорта кислорода, тем самым, благоприятствуя процессам тканевой оксигенации. Эффект мелатонина, реализуемый посредством влиянием на СГК, может быть использован для коррекции прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса по усилению антиоксидантной защиты путем модификации его сродства к кислороду через внутриэритроцитарные механизмы регуляции, кислородзависимый характер образования NO, регуляцию сосудистого тонуса, действие пероксинитрита [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффект мелатонина и его производных на кислородзависимые процессы может быть связан не только с их прямым действием (воздействие на специфические рецепторы), но и с опосредованным влиянием (через кислородтранспортную функцию крови, прооксидантно-антиоксидантный баланс). Широкое распространение рецепторов мелатонина в структурах головного мозга (мембранные мелатониновые рецепторы в нейросекреторных клетках ядер гипоталамуса, в нейронах предоптической зоны, лимбической системе, таламусе, сетчатке глаза) и в других органах делает возможным его непосредственное участие в регуляции различных систем в качестве вторичного межклеточного мессенджера [4].

Таким образом, влияние мелатонина на различные кислородзависимые процессы, на СГК, прооксидантно-антиоксидантное равновесие может быть использовано для коррекции метаболических нарушений, обусловленных действием таких факторов, как низкая температура внешней среды, липополисахарид, обеспечивая оптимизацию процессов тканевой оксигенации, снижая участие O_2 в свободнорадикальных процессах.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Аль-Джассаби, А. М. Халил, *Биохимия*, **71**(10), 1377 – 1382 (2006).
2. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(3), 74 – 79 (2006).
3. Э. Б. Арушанян, О. А. Мастягина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(3), 65 – 71 (2008).
4. М. Ф. Баллюзек, Т. Н. Гриненко, Т. В. Кветная, *Клин. мед.*, **6**, 26 – 31 (2009).
5. В. А. Барабой, *Украинский биохим. журн.*, **3**, 5 – 11 (2000).
6. И. В. Егоров, В. Д. Слепушкин, *Вестн. интенсивной терапии*, **2**, 57 – 59 (1999).
7. В. В. Зинчук, *Кардиология*, **49**(7 – 8), 81 – 89 (2009).
8. В. В. Зинчук, М. В. Борисюк, *Усп. физиол. наук*, **30**(3), 38 – 48 (1999).

9. В. В. Зинчук, С. В. Глуткин, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **94**(12), 1435 – 1442 (2008).
10. В. В. Зинчук, С. В. Глуткин, Е. В. Шульга, *Медико-биологические проблемы обеспечения спорта высших достижений (зимние виды спорта)*, 192 – 197 (2009).
11. В. В. Зинчук, Е. В. Шульга, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(4), 18 – 22 (2010).
12. С. С. Попов., А. Н. Пашков, Т. Н. Попова, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(1), 48 – 51 (2007).
13. С. И. Рапопорт, А. М. Шаглова, *Клин. мед.*, **6**, 4 – 7 (2001).
14. О. Ю. Рахимова, *Клин. мед.*, **3**, 11 – 18 (2009).
15. D. Acuña-Castroviejo, L. C. López, G. Escames, et al., *Curr. Top. Med. Chem.*, **11**(2), 221 – 240 (2011).
16. R. Ahmad, S. Gupta, and C. Halder, *Free Radic. Res.*, **46**(2), 194 – 203 (2012).
17. M. Allegra, R. J. Reiter, D. X. Tan, C. Gentile, et al., *J. Pineal Res.*, **34**(1), 1 – 10 (2003).
18. V. N. Anisimov, I. G. Popovich, M. A. Zabezhinski, et al., *Biochem. Biophys. Acta.*, **1757**, 573 – 589 (2006).
19. S. Aydoğan, M. B. Yerer, and H. Yapıslar, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **30**(3 – 4), 317 – 22 (2004).
20. A. Galano, D. X. Tan, and R. J. Reiter, *J. Pineal Res.*, **51**(1), 1 – 16 (2011).
21. A. Carrillo-Vico, P. J. Lardone, L. Najji, et al., *J. Pineal Res.*, **39**(4), 400 – 408 (2005).
22. A. Catalá, *Curr. Mol. Med.*, **7**(7), 638 – 649 (2007).
23. E. A. de Almeida, G. R. Martinez, C. F. Klitzke, et al., *J. Pineal Res.*, **35**(2), 131 – 137 (2003).
24. A. Dominguez-Rodriguez, and P. Abreu-Gonzalez, *World J. Cardiol.*, **2**(8), 233 – 236 (2010).
25. J. Chetsawang, P. Govitrapong, and B. Chetsawang, *J. Pineal Res.*, **43**(2), 115 – 120 (2007).
26. G. Escames, L. C. López, F. Ortiz, et al., *Exp. Gerontol.*, **41**(11), 1165 – 1173 (2006).
27. E. Gilad, H. R. Wong, B. Zingarelli, et al., *FASEB J.*, **12**(9), 685 – 693 (1998).
28. S. Gönenç, N. Uysal, O. Açıkgöz, et al., *Physiol. Res.*, **54**(3), 341 – 348 (2005).
29. M. Hara, M. Ligo, R. Ohtani-Kaneko, et al., *Biol. Signals.*, **6**(2), 90 – 100 (1997).
30. R. Hardeland, *Scientific World J.*, **1**, 1 – 18 (2012).
31. S. V. Hlutkin, and V. V. Zinchuk, *Adv. Med. Sci.*, **53**(2), 234 – 239 (2008).
32. J. A. Horstman, M. Z. Wrona, and G. Dryhurst, *Bioorg. Chem.*, **30**(5), 371 – 82 (2002).
33. P. D. Johe, and B. Østerud, *J. Pineal Res.*, **39**(3), 324 – 330 (2005).
34. M. Kirsch, and H. de Groot, *J. of Pineal Res.*, **46**(2), 121 – 127 (2009).
35. M. Koc, M. E. Buyukokuroglu, and S. Taysi, *Biol. Pharm. Bull.*, **25**(5), 656 – 657 (2002).
36. P. O. Koh, *J. Vet. Med. Sci.*, **70**(7), 747 – 750 (2008).
37. D. K. Lahiri, Y. W. Ge, E. H. Sharman, and S. C. Bondy, *J. Pineal Res.*, **36**(4), 217 – 223 (2004).
38. J. Leon, D. Acuña-Castroviejo, G. Escames, et al., *J. Pineal Res.*, **38**(1), 1 – 9 (2005).
39. S. J. Liaw, J. C. Chen, C. J. Ng, et al., *J. Formos. Med. Assoc.*, **101**(2), 129 – 135 (2002).
40. Q. Mei, J. M. Xu, L. Xiang, et al., *Postgrad. Med. J.*, **81**, 667 – 72 (2005).
41. Y. Okatani, A. Wakatsuki, K. Shinohara, et al., *J. Pineal Res.*, **30**(4), 199 – 205 (2001).
42. A. I. Othman, S. Sharawy, M. A. Missiry el al., *Pharmacol. Res.*, **50**(3), 301 – 307 (2004).
43. S. R. Pandi-Perumal, I. Trakht, V. Srinivasan, et al., *Prog. Neurobiol.*, **85**(3), 335 – 353 (2008).
44. J. Rosen, N. N. Than, D. Koch, et al., *J. Pineal Res.*, **41**(4), 374 – 381 (2006).
45. V. Srinivasan, D. W. Spence, S. R. Pandi-Perumal, et al., *Int. J. Alzheimers Dis.*, **1**, 1 – 16 (2011).
46. E. K. Tamura, E. Cecon, A. W. Monteiro, et al., *J. Pineal Res.*, **46**(3), 268 – 274 (2009).
47. D. X. Tan, L. C. Manchester, M. P. Terron, et al., *J. Pineal Res.*, **42**(1), 28 – 42 (2007).
48. L. Tesoriere, M. Allegra, D. D'Arpa, et al., *J. Pineal Res.*, **31**(2), 114 – 119 (2001).
49. W. Z. Wang, X. H. Fang, L. L. Stephenson, et al., *J. Pineal Res.*, **39**(1), 57 – 65 (2005).
50. D. X. Xu, H. Wang, L. Zhao, et al., *Toxicology.*, **234**(3), 167 – 175 (2007).
51. M. B. Yerer, and S. Aydoğan, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **35**(1 – 2), 143 – 147 (2006).
52. M. A. Zaouali, R. J. Reiter, S. Padrisa-Altés, et al., *J. Pineal Res.*, **50**(2), 213 – 221 (2011).

Поступила 20.06.12

EFFECTS OF MELATONIN ON OXYGEN-DEPENDENT PROCESSES

V. V. Zinchuk, S. V. Glutkin, E. V. Shul'ga, and I. E. Gulyai

Normal Physiology Department, Grodno State Medical University, ul. Gorkogo 80, Grodno, 230015 Belarus;

Original and literature data on melatonin effects on various oxygen-dependent processes, in particular, blood oxygen transport and the free-radical reactions, are analyzed. Melatonin influences the oxygen binding properties of hemoglobin by changing hemoglobin oxygen affinity and optimizes the process of tissue oxygenation and prooxidant – antioxidant balance by reducing oxygen participation in free-radical processes.

Keywords: melatonin; oxygen; blood