

Received: 2015.04.24  
Accepted: 2016.05.20  
Published: 2016.10.04

## **Immunoregulacyjne działanie melatoniny. Mechanizm działania i wpływ na komórki procesu zapalnego**

### **Immunoregulatory action of melatonin. The mechanism of action and the effect on inflammatory cells**

**Sylwia Mańka, Ewa Majewska**

Zakład Patofizjologii i Immunologii Klinicznej, Katedra Nauk Podstawowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### **Streszczenie**

Dane literaturowe wskazują na znaczącą rolę melatoniny w regulowaniu układu immunologicznego. Funkcję tę może pełnić bezpośrednio, oddziałując na komórki układu odpornościowego zawierające receptory dla melatoniny, ale również za pośrednictwem endogennych opioidów, cytokin czy innych hormonów, których stężenie jest przez nią modulowane.

Mimo dużej liczby przeprowadzonych badań jej wpływ na odporność nadal budzi wiele kontrowersji. Melatonina moduluje przebieg reakcji odpornościowej, działając zarówno jako aktywator jak i inhibitor reakcji zapalnej. Pełni rolę tzw. „buforu immunologicznego”, który pobudza procesy odpornościowe, zwłaszcza w stanach ich upośledzenia w wyniku immunosupresji, stresu czy zaawansowanego wieku, ale również je hamuje w przypadku nadmiernej aktywacji układu odpornościowego. Melatonina pośredniczy w komunikacji między układem neurohormonalnym a immunologicznym, tworząc tzw. oś szyszynkowo-odpornościową działającą na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Oś łączy rozwój reakcji odpornościowych z regulacją funkcji szyszynki przez endogenne mediatory reakcji zapalnej.

Sezonowe i dobowe wahania stężenia melatoniny i związane z tym zmiany parametrów immunologicznych mogą odgrywać rolę w etiopatogenezie niektórych chorób infekcyjnych i autoimmunologicznych. Rośnie liczba publikacji, które sugerują, że melatonina może znaleźć szerokie zastosowanie w leczeniu chorób o podłożu zapalnym.

W pracy przedstawiono usystematyzowane wiadomości na temat mechanizmów działania melatoniny i jej wpływu na czynność komórek zaangażowanych w proces zapalny – neutrofilów i monocytów.

**Słowa kluczowe:** melatonina • immunoregulacja • zapalenie

#### **Summary**

Literature data indicate a significant immunoregulatory role of melatonin. Melatonin exerts an effect directly affecting leucocytes bearing specific melatonin receptors or indirectly by means of melatonin regulating other hormones, opioids or cytokines. Despite numerous experiments, the influence of the hormone on the immune system is still controversial. Melatonin affects the immune response acting as both an activator and an inhibitor of the inflammatory process. The hormone acts as an “immunological buffer” activating impaired

immunity in immunosuppression, chronic stress or old age as well as suppressing overreaction of the immune system. Melatonin mediates between neurohormonal and immune systems by means of the immune-pineal axis acting as a negative feedback mechanism. The axis connects development of the immune reaction with pineal activity and melatonin secretion induced by inflammatory mediators.

The seasonal and circadian fluctuation of the melatonin level and the fluctuation related changes of the immune parameters can be responsible for some autoimmune and infectious diseases. In spite of that, there is a growing number of papers suggesting considerable therapeutic potential of melatonin in inflammatory disease treatment.

This paper presents well-systematized information on the mechanism of melatonin action and its influence on cells involved in the inflammatory process – neutrophils and monocytes.

**Keywords:** melatonin • immunoregulation • inflammation

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1221001>

**Word count:** 2384  
**Tables:** –  
**Figures:** 1  
**References:** 86

**Adres autorki:** mgr Sylwia Mańka, Zakład Patofizjologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. J. Hallera 1, 90-647 Łódź, e-mail: sylwia.manka@umed.lodz.pl

**Wykaz skrótów:** **AA-NAT** – aryloalkiloamino-N-acetyltransferaza (arylalkylamine N-acetyltransferase); **ADCC** – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (antibody dependent cellular cytotoxicity); **AFMK** – N1-acetylo-N2-formylo-5-metoksykynuramina (N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine); **AMK** – N1-acetylo-5-metoksykynuramina (N1-acetyl-5-methoxykynuramine); **CAT** – katalaza (catalase); **CFU-GM** – komórka tworząca kolonie granulocytarno-makrofagowe (colony forming unit – granulocyte/macrophage); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **EPPO** – peroksydaza eozynofilowa (eosinophil peroxidase); **HIOMT** – transferaza hydroxyindolo-O-metylowa (hydroxyindole-O-methyltransferase); **HOCl** – kwas podchlorawy (hypochlorous acid); **ICAM-1** – wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna (intracellular adhesion molecule-1); **IDO** – 2, 3-dioksygenaza indolowa (indoleamine 2,3-dioxygenase); **iNOS** – indukowalna syntaza tlenu azotu (inducible nitric oxide synthase); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **MIIO** – endogenne opioidy indukowane przez melatoninę (melatonin induced immuno-opioids); **MLT** – melatonina (melatonin); **MPO** – mieloperoksydaza (myeloperoxidase); **MT1, MT2** – receptory melatoninowe MT1, MT2 (melatonin receptors MT1, MT2); **NA** – noradrenalina (noradrenaline); **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa-B); **PECAM-1** – cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna (platelet/endothelial cell adhesion molecule); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **ROR/RZR** – receptory retinoidowe lub retinoidowe receptory sieroco/retinoidowe receptory Z (retinoid orphan receptors/retinoid Z receptors); **SCN** – jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (suprachiasmatic nuclei); **TLR3, TLR4** – receptory Toll-podobne 3, 4 (Toll like receptor 3, 4).

## WPROWADZENIE

Szyszynka jest gruczołem, którego czynność wewnątrzwydzielnicza przebiega zgodnie z rytmem biologicznym związanym z dobowymi i sezonowymi zmianami natężenia oświetlenia. Głównym hormonem wydzielanym przez szyszynkę jest melatonina, która poza podstawową rolę, jaką jest kontrola rytmów biologicznych, wykazuje również właściwości immunoregulacyjne [35].

Sugestia istnienia związku między melatoniną a układem odpornościowym po raz pierwszy pojawiła się w 1926 r. po zaobserwowaniu zwiększenia odporności na infekcje u kociąt karmionych ekstraktem z szyszynki młodych byków [7]. W wielu publikacjach opisywano immunostymulujące, antyoksydacyjne, przeciwzapalne, a także onkostatyczne właściwości melatoniny [12,14,23,32,50,63]. Uważa się, że przyczyną upośledzenia funkcji immunologicznych organizmu i związanego

z tym zwiększenia podatności na infekcje i choroby nowotworowe u osób w podeszłym wieku jest postępujący z wiekiem spadek syntezy melatoniny [33,72].

Przeciwwstawne wyniki innych autorów sugerują, iż zwiększona zachorowalność na niektóre choroby infekcyjne w okresie jesienno-zimowym może być skutkiem wydłużenia okresu podwyższonych stężeń melatoniny prowadzącego do obniżenia odporności [15]. Coraz częściej wskazuje się również na istnienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między czynnością komórek układu immunologicznego a czynnością szyszynki [11,49,60]. Pomimo licznych dowodów wskazujących na rolę melatoniny jako immunomodulatora niewyjaśniony jest mechanizm jej oddziaływania na układ odpornościowy.

W artykule przedstawiono stan aktualnej wiedzy dotyczącej mechanizmów działania melatoniny oraz jej powiązań funkcjonalnych z układem odpornościowym i skutków immunomodulacyjnych wywieranych w stosunku do komórek procesu zapalnego.

### MELATONINA – BIOSYNTeza I METABOLIZM

Głównym miejscem syntezy melatoniny jest szyszynka, ale wytwarzają ją także komórki przewodu pokarmowego, siatkówki oka, skóry oraz komórki układu odpornościowego, takie jak: limfocyty, komórki tuczne czy płytki krwi [46,56]. Melatonina powstaje z L-tryptofanu, który następnie jest przekształcany do serotoniny. Dalsza synteza MLT polega na acetylacji i metylacji serotoniny z udziałem aryloalkilamino-N-acetyltransferazy (AA-NAT) i transferazy hydroksyindolo-O-metylowej (HIOMT) [56].

Synteza i uwalnianie melatoniny przez szyszynkę podlega wahaniom dobowym, regulowanym przez światło. Informacja o warunkach oświetlenia dociera do szyszynki szlakiem wieloneuronalnym. Impulsy świetlne odbierane przez siatkówkę po przekształceniu w impulsy elektryczne są przekazywane do jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN, suprachiasmatic nuclei), a następnie współczulnymi włóknami zazwojowymi do szyszynki. Z zakończeń włókien jest uwalniana noradrenalina (NA), która uruchamiając wiele procesów biochemicznych, zwiększa syntezę enzymu AA-NAT i melatoniny [83]. W ciągu dnia stężenie hormonu jest niewielkie (5-20 pg/ml), natomiast wyraźnie zwiększa się w godzinach nocnych (80-120 pg/ml) [35]. Dobowy rytm wydzielania melatoniny przez szyszynkę zależy również od okołodobowej aktywności SCN. W dzień duża aktywność neuronów tej struktury hamuje wydzielanie NA, natomiast w nocy, kiedy neurony SCN są mniej aktywne, dochodzi do pobudzenia zakończeń współczulnych szyszynki, a przez to do zwiększonej syntezy i uwalniania melatoniny. Natomiast MLT, będąc dla organizmu źródłem informacji o ciemności, hamuje aktywność neuronów SCN na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, czego konsekwencją jest powstanie rytmu zegara biologicznego. Melatonina pochodzenia pozaszyszynkowego nie wykazuje rytmiki dobowej i jest wytwarzana niezależnie od zegara biologicznego [83].

Melatonina uwalniana do krwiobiegu jest wychwytywana przez wszystkie tkanki. W wątrobie szybko ulega hydroksylacji i sprzężeniu z kwasem siarkowym i glukuronowym [56]. Około 30% MLT jest utleniane i przekształcane w pochodne kynuraminowe: N1-acetylo-N2-formylo-5-metoksykynuraminę (AFMK) i N1-acetylo-5-metoksykynuraminę (AMK) [18]. Proces utleniania melatoniny zachodzi wewnątrzkomórkowo pod wpływem mieloperoksydazy (MPO, myeloperoxidase), 2,3-dioksygenazy indolowej (IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase), peroksydazy eozynofilowej (EPPO, eosinophil peroxidase) i katalazy (CAT, catalase) [18,70,77]. Melatonina może także podlegać nieenzymatycznemu utlenianiu, zachodzącemu wewnątrz- i pozakomórkowo pod wpływem reaktywnych form tlenu czy azotu [56].

### MELATONINA – RECEPTOROWY I POZARECEPTOROWY MECHANIZM DZIAŁANIA

Podstawową rolą melatoniny jest koordynacja rytmów biologicznych, przede wszystkim rytmu sen-czuwanie [84]. Pełni rolę „zegara” i „kalendarza” biologicznego organizmu. Podwyższone stężenie MLT informuje o panującej ciemności i czasie jej trwania. Sygnałem zbliżających się miesięcy jesienno-zimowych i wiosenno-letnich jest odpowiednie wydłużenie lub skrócenie okresu podwyższonych stężeń melatoniny [67]. Oprócz działania chronobiologicznego uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego krwi i funkcji nerek, termoregulacji, w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego, a także modulowaniu procesów odpornościowych [56].

Wielokierunkowość działania melatoniny wynika z jej zdolności do wiązania się z receptorami komórkowymi, oddziaływania na białka i wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnału oraz wchodzenia w interakcje z reaktywnymi formami tlenu (ROS, reactive oxygen species) [61]. Melatonina wykazuje powinowactwo do swoistych melatoninowych receptorów błonowych – MT1, MT2 oraz retinoidowych receptorów jądrowych ROR/RZR. Poza ośrodkowym układem nerwowym receptory melatoniny są umiejscowione w większości komórek i tkanek organizmu, m.in. w przewodzie pokarmowym, gonadach, układzie krążenia, a także w narządach i komórkach układu immunologicznego [57]. Melatonina wpływa na poziom wielu wtórnych przekazywaczy informacji, takich jak: cAMP, cGMP, Ca<sup>2+</sup> czy IP<sub>3</sub> zaangażowanych w transdukcję sygnału z pobudzonych receptorów [61]. Swobodnie dyfundując przez błony komórkowe, może oddziaływać w cytoplazmie z różnymi białkami, m.in. kalmoduliną i modyfikować procesy komórkowe przebiegające z udziałem jonów Ca<sup>2+</sup>. Przypuszcza się, że interakcja ta jest odpowiedzialna za niedawno opisane właściwości prooksydacyjne melatoniny oraz jej działanie antyproliferacyjne [5,65]. Ponadto moduluje procesy wewnątrzkomórkowe także w sposób pozareceptorowy, wynikający

z jej wielopierścieniowej budowy, która umożliwia pełnienie funkcji donora elektronów. Pierwsze doniesienia o interakcji melatoniny z ROS pojawiły się w latach 90. ub.w. Tan i wsp. wykazali, że MLT neutralizuje silnie toksyczny rodnik hydroksylowy ( $\cdot\text{OH}$ ) [76]. W wyniku bezpośredniej reakcji z wolnymi rodnikami „zmiata” m.in. rodnik hydroksylowy ( $\cdot\text{OH}$ ), anion ponadtlenkowy ( $\text{O}_2^-$ ), tlenek azotu ( $\text{NO}\cdot$ ), nadtlenoazotyn ( $\text{ONOO}^-$ ) czy rodnik nadtlenny ( $\text{LOO}\cdot$ ). Produktami tych reakcji są 2-, 3-, 6-, 7-hydroksymelatonina, cykliczna 2- i 3-hydroksymelatonina, AMK i AFMK [14,40,51,55,85]. Zdolność eliminowania wolnych rodników wykazują także metabolity melatoniny, potęgując jej działanie antyoksydacyjne [78].

### ROLA MELATONINY W UKŁADZIE IMMUNOLOGICZNYM

Jednym z dowodów potwierdzających oddziaływanie melatoniny na układ odpornościowy są obserwowane dobowe i sezonowe zmiany parametrów układu immunologicznego, które korelują z syntezą i sekrecją melatoniny w szyszynce. Już w latach 80. ub.w. zaobserwowano, że nocny szczyt wydzielania melatoniny pokrywa się ze szczytem proliferacji komórek szeregu granulocytarno-makrofagowego [39]. Było to pierwsze doniesienie świadczące o oddziaływaniu fotoperiodu, tj. długości trwania ciemności i światła w rytmie dobowym na układ immunologiczny. Publikacji dotyczących wpływu czasu oświetlenia na układ immunologiczny człowieka jest niewiele, częściej prowadzono doświadczenia na zwierzętach. Badania przeprowadzone na ludzkich komórkach wykazały, że aktywność mikrobójcza neutrofilów i związany z nią „wybuch oddechowy” oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC) są większe latem niż zimą [27,37]. Stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IFN- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  są natomiast wyższe zimą [36,44]. Uważa się, że sezonowe i dobowe wahania stężenia melatoniny oraz związane z tym zmiany stężeń czy aktywności poszczególnych składowych układu odpornościowego mogą być odpowiedzialne za rozwój i/lub sezonowe nasilenie występowania niektórych chorób infekcyjnych [15] oraz autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów [73] czy stwardnienie rozsiane [52].

Wpływ melatoniny na czynność układu odpornościowego jest bezsporny, choć niejednoznaczny. Skutki jej działania zależą od wielu czynników, m.in.: gatunku badanego zwierzęcia, jego płci, wieku, pory dnia czy sezonu, dawki i sposobu podania melatoniny [7]. Uważa się, że melatonina pełni rolę „buforu immunologicznego”, który pobudza procesy odpornościowe, zwłaszcza w stanach ich upośledzenia, np. w wyniku immunosupresji, stresu czy zaawansowanego wieku, ale również je hamuje w przypadku nadmiernej aktywacji układu odpornościowego [8].

Melatonina jest hormonem pośredniczącym w komunikacji między układem neurohormonalnym a immunologicznym, tworząc tzw. oś szyszynkowo-odpornościową (Immune-Pineal Axis) działającą na zasadzie ujemnego

sprężenia zwrotnego. Układ immunologiczny jest jednym z pozagruzołowych źródeł melatoniny, która jest niezbędna do optymalnej stymulacji komórek układu odpornościowego. Jednak aktywacja układu immunologicznego obniża syntezę melatoniny w szyszynce i zmienia dobowy profil jej uwalniania [49].

O bezpośrednim wpływie melatoniny na układ immunologiczny świadczy obecność receptorów błonowych MT1 i MT2 oraz jądrowych ROR/RZR w komórkach szpiku i komórkach układu odpornościowego, takich jak: neutrofile, monocyty, limfocyty T i komórki NK [4,41,62]. Melatonina może modulować czynność układu odpornościowego za pośrednictwem endogennych opioidów – MIIO (melatonin induced immunoproteins), cytokin – IFN- $\gamma$ , IL-2, -1, -6 i -12 oraz przez wpływ na hormonalne osie regulacyjne, m.in. oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową i oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadną, których hormony modulują czynność układu immunologicznego [29].

### WPŁYW MELATONINY NA PROCES ZAPALNY

Według Radogny i wsp. melatonina moduluje przebieg reakcji zapalnej, działając zarówno jako jej aktywator jak i inhibitor [65]. MLT w zależności od fazy zapalenia w zróżnicowany sposób moduluje syntezę cytokin prozapalnych, aktywność fosfolipazy A2 i lipooksygenazy oraz reguluje przeżywalność leukocytów. Aktywując syntezę mediatorów zapalenia, takich jak IL-1, TNF- $\alpha$  i metabolity kwasu arachidonowego, nasila reakcję zapalną w jej wczesnej fazie, a następnie doprowadza do jej wygaszenia. Jej działanie przeciwzapalne wynika z supresji syntezy cytokin i mediatorów zapalenia, a także właściwości przeciwutleniających, które zapobiegają uszkodzeniom komórek przez ROS [63].

W ostatnich latach zespół prof. Markus przedstawił hipotezę, która łączy rozwój reakcji odpornościowych z regulacją funkcji szyszynki przez endogenne mediatory reakcji zapalnej. Koncepcja zakłada istnienie osi regulacyjnej zwanej osią szyszynkowo-odpornościową. W świetle tej teorii cytokiny, uwalniane w początkowej fazie zapalenia, hamują syntezę melatoniny w szyszynce, co umożliwia migrację komórek odpornościowych do miejsca objętego procesem zapalnym i sprzyja uruchomieniu mechanizmów obronnych [11,49]. Wykazano, że nocny szczyt melatoniny hamuje rozwój reakcji zapalnej [43]. A zatem „wyłączenie” szyszynki w początkowej fazie zapalenia umożliwia rozwój reakcji zapalnej adekwatnej do bodźca ją wywołującego, niezależnie od pory dnia. Jednocześnie w miejscu zapalenia pobudzone leukocyty syntetyzują melatoninę, która blokuje aktywację czynnika NF- $\kappa\text{B}$  w komórkach układu odpornościowego i pinealocytach, przywracając syntezę melatoniny w szyszynce [48]. MLT syntetyzowana przez komórki układu odpornościowego, działając auto-, para- i intrakrynnie, dzięki właściwościom immunomodulującym, cytoprotekcyjnym i antyoksydacyjnym łagodzi przebieg zapalenia, przyczyniając się do jego wygaszenia [11,49].

W wielu publikacjach wykazano, że melatonina moduluje przebieg ostrego i przewlekłego procesu zapalnego [26,32,68,74,79,81]. Jej zdolność do blokowania syntezy cytokin prozapalnych zaobserwowano na zwierzęcym modelu szoku septycznego [9,80,86]. Carrillo-Vico i wsp. wykazali, że wpływ MLT na przebieg wstrząsu septycznego jest złożony i nie ogranicza się tylko do supresji syntezy cytokin – IL-12, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ . Działa także immunomodulująco, przeciwutleniająco i antyapoptotycznie [9]. U zdrowych ochotników wykazano, że melatonina podana przed wywołaniem endotoksemii obniża stężenie IL-1 $\beta$ , nie wpływając na stężenie produktów peroksydacji lipidów będących wskaźnikami stresu oksydacyjnego [1]. W badaniach przeprowadzonych na noworodkach w stanie sepsy wykazano, że melatonina zwiększa ich przeżycie. Po jej podaniu zaobserwowano znaczące obniżenie stężenia produktów peroksydacji lipidów oraz białka CRP będącego markerem stanu zapalnego [28]. W badaniach przeprowadzonych niedawno w Polsce wykazano, że melatonina podana grupie noworodków z rozpoznąaną sepsą istotnie obniża stężenie białka CRP, ale nie wpływa na wartość całkowitego potencjału antyoksydacyjnego [38].

### WPLYW MELATONINY NA MONOCYTY/MAKROFAGI

Melatonina stymuluje proces hemopoety przez wpływ na wytwarzanie komórek progenitorowych szpiku linii granulocytarnej i monocytarnej, CFU-GM (colony forming unit – granulocyte/macrophage) [45]. W badaniach *in vivo* MLT stymuluje wytwarzanie monocytów w szpiku kostnym, co może być skutkiem jej bezpośredniego oddziaływania z receptorami melatoninowymi znajdującymi się na powierzchni komórek progenitorowych lub pośredniego działania związanego z uwrażliwieniem monocytów na działanie stymulatorów, takich jak: IL-3, IL-4, IL-6 czy GM-CSF [17].

Wpływ melatoniny na monocyty jest zależny od stanu ich aktywacji. Pobudza spoczynkowe monocyty i indukując sekrecję IL-1 i ROS, wzmacnia ich aktywność cytotoksyczną [54]. Stymuluje również syntezę IL-6, IL-12 i TNF- $\alpha$  [4,23,24]. W stymulowanych LPS monocytach i makrofagach melatonina obniża syntezę TNF- $\alpha$  i IL-12 [13,20]. Hormon ten hamuje za pośrednictwem receptorów TLR3 i TLR4 aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B w pobudzonych makrofagach Raw 264.7, czego wynikiem jest zmniejszenie syntezy TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , -6, -8, -10 [31,82].

Inne badania prowadzone na pobudzonych LPS komórkach Raw 264.7 wykazały, że melatonina, blokując czynnik NF- $\kappa$ B, hamuje aktywność iNOS, czego skutkiem jest zmniejszenie syntezy NO [10,50]. Ponadto obniża generację ONOO<sup>-</sup> i O<sub>2</sub><sup>-</sup> w monocytach [3,25]. Obniżenie generacji ROS przez MLT wynika z jej właściwości antyoksydacyjnych związanych przede wszystkim ze zdolnością do „wymiatania” wolnych rodników, a także ze zwiększeniem aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz hamowaniem aktywności enzymów prooksydacyjnych [3,10,56].

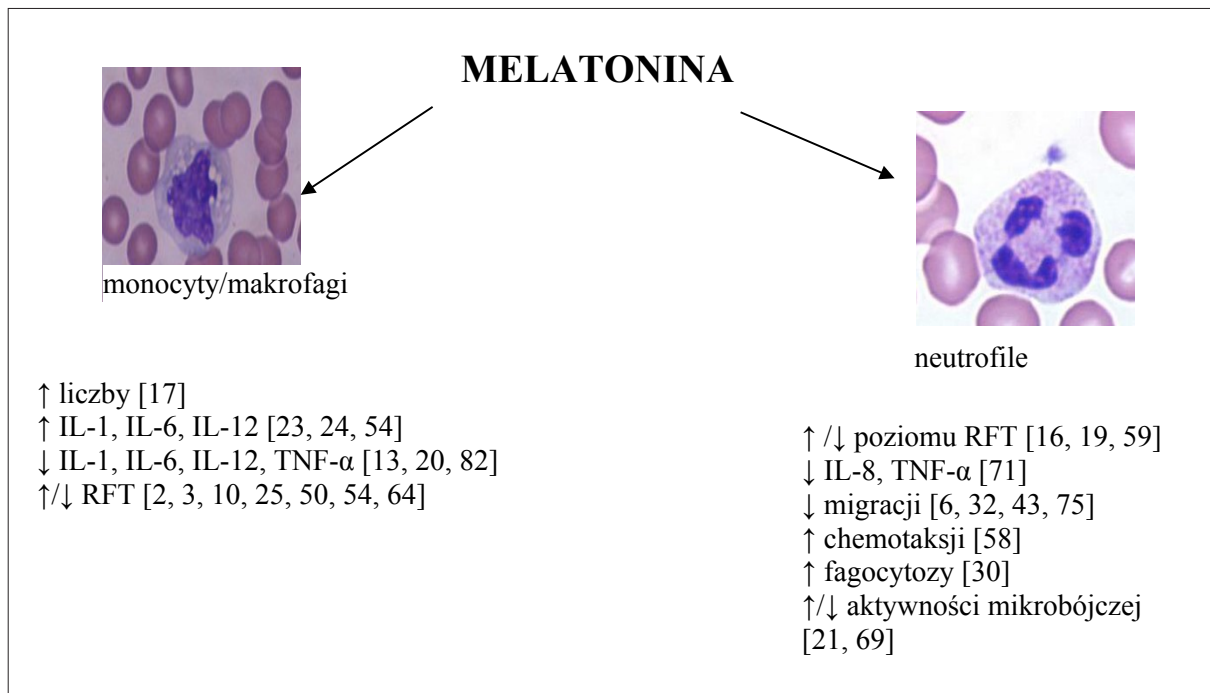
W badaniach innych autorów wykazano, że melatonina stymuluje wewnątrzkomórkową generację ROS w monocytach [2,54,64]. Niektórzy autorzy sugerują, że nie jest to wynikiem bezpośredniej aktywności oksydacyjnej melatoniny (lub jej metabolitów), ale skutkiem działania na aktywację enzymów zaangażowanych w wewnątrzkomórkową syntezę ROS – lipoksygenazy, cyklooksygenazy, syntazy NO czy oksydazy NADPH [2]. Radogna i wsp. wykazali, że melatonina, wiążąc się z kalmoduliną, aktywuje fosfolipazę A2 (PLA2) i 5-lipoksygenazę (5-LOX). Ich aktywacja uwalnia i utlenia kwas arachidonowy do leukotrienu A4 (LTA4) i kwasów 5-hydroksyeikozatetraenowych (5-HETEs), czemu towarzyszy generacja ROS [65]. Według niektórych autorów indukowane przez melatoninę ROS mogą odgrywać rolę w promowaniu odpowiedzi zapalnej [63].

### WPLYW MELATONINY NA NEUTROFILE

Melatonina oddziałuje na proces migracji neutrofilów do miejsca objętego procesem zapalnym, a także wpływa na ich zdolność do chemotaksji, fagocytozy i „wybuchu oddechowego”. W eksperymentalnych modelach zapaleń wykazano, że melatonina ogranicza migrację neutrofilów do ogniska zapalnego [6,32,81] oraz obniża ekspresję wewnątrzkomórkowej cząstki adhezyjnej (ICAM-1) i cząstki adhezyjnej komórek śródbłonka (PECAM-1) [75]. Dobowe zmiany stężenia MLT wpływają na zdolność neutrofilów do przylegania do komórek śródbłonka, a w związku z tym na liczbę komórek migrujących do miejsca zapalenia [47]. Melatonina w sposób zależny od receptorów MT1/MT2 hamuje etap toczenia się (rolling) leukocytów i ich adhezji do komórek śródbłonka [42] oraz zmniejsza złuszczenie L-selektyn z powierzchni ludzkich neutrofilów [66]. Moduluje proces chemotaksji ludzkich neutrofilów, z jednej strony ją indukuje [58], a jednocześnie obniża syntezę mediatorów zapalenia o właściwościach chemotaktycznych – IL-8 i TNF- $\alpha$  [71].

Wpływ melatoniny na aktywność fagocytarną neutrofilów człowieka jest niejednoznaczny. Istnieją dane sugerujące, że jej fizjologiczną rolą jest utrzymanie prawidłowej aktywności fagocytarnej neutrofilów [53]. Czynnościowa pinealektomia wywołana długotrwałą ekspozycją na światło obniża dobową aktywność fagocytarną neutrofilów, a podanie melatoniny *in vivo* ją przywraca [30]. Jednak w badaniach *in vitro* nie wykazano wpływu melatoniny na aktywność fagocytarną neutrofilów [69].

Melatonina reguluje aktywność mikrobójczą neutrofilów, wpływając na „wybuch oddechowy” w zależności od dawki. Jej niskie stężenie nasila generację reaktywnych form tlenu, podczas gdy wysokie ogranicza ten proces [59]. Przypuszcza się, że MLT, aktywując kinazę białkową C, stymuluje wewnątrzkomórkowy potencjał tlenowy neutrofilów, natomiast zahamowanie generacji ROS może być wynikiem bezpośredniego oddziaływania melatoniny na potencjał błonowy neutrofilów [59,66].



**Ryc. 1.** Efekty oddziaływania melatoniny na funkcje neutrofilów i monocytów

Fischer i wsp. wykazali, że melatonina dzięki zdolności wymiatania wolnych rodników obniża poziom ROS indukowany promieniowaniem UVB w stymulowanych IL-3 neutrofilach [19]. Natomiast Espino i wsp. zaobserwowali, że zmniejsza wewnątrzkomórkową generację ROS w neutrofilach stymulowanych fMLP [16]. Wpływ melatoniny na aktywność mikrobójczą neutrofilów jest niejednoznaczny. França i wsp. ujawnili, że melatonina stymulując „wybuch oddechowy” fagocytów, nasila aktywność mikrobójczą neutrofilów względem enteropatogenicznego szczepu *E. coli* (EPEC). Autorzy stwierdzili, że neutrofile stymulowane melatoniną w obecności bakterii uwalniają anionodrodek ponadtlenkowy na poziomie odpowiadającym stymulowanym PMA neutrofilom [21]. Silva i wsp zauważyli, że wysokie stężenie melatoniny obniża aktywność mikrobójczą neutrofilów wobec *S. aureus*, co wiąże się z hamowaniem syntezy HOCl [69]. Melatonina będąca inhibitorem kompetycyjnym mieloperoksydazy (MPO) w obecności  $H_2O_2$  i  $O_2^{\cdot-}$  tworzy z nią nieaktywne kompleksy, co powoduje utratę aktywności

katalitycznej enzymu i upośledza syntezę HOCl, związku o silnych właściwościach mikrobójczych [22,69].

Wpływ melatoniny na czynność komórek zaangażowanych w proces zapalny przedstawiono na rycinie 1.

#### PODSUMOWANIE

Rola melatoniny w regulowaniu funkcji układu immunologicznego jest niezaprzeczalna. Moduluje przebieg procesu zapalnego, wpływając na funkcje komórek układu odpornościowego. Większość badań dotyczących jej wpływu na odporność przeprowadzono na modelu zwierzęcym, jednak wyniki sugerują, że melatonina może znaleźć zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych, infekcji bakteryjnych i wirusowych czy chorób autoimmunologicznych u ludzi. Wydaje się zasadne dokładniejsze poznanie skutków działania melatoniny na czynność komórek zaangażowanych w reakcję zapalną, a także określenie dawki niezbędnej do zoptymalizowania odpowiedzi odpornościowej.

#### PIŚMIENICTWO

[1] Alamili M., Bendtzen K., Lykkesfeldt J., Rosenberg J., Gögenur I.: Melatonin suppresses markers of inflammation and oxidative damage in a human daytime endotoxemia model. *J. Crit. Care*, 2014; 29: 184.e9-184.e13

[2] Albertini M.C., Radogna F., Accorsi A., Uguccioni F., Paternoster L., Cerella C., De Nicola M., D'Alessio M., Bergamaschi A., Magrini A., Ghibelli L.: Intracellular pro-oxidant activity of melatonin deprives U937 cells of reduced glutathione without affecting glutathione peroxidase activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006; 1091: 10-16

[3] Bagchi M., Balmoori J., Ye X., Bagchi D., Ray S.D., Stohs S.J.: Protective effect of melatonin on naphthalene-induced oxidative stress and DNA damage in cultured macrophage J774A.1 cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2001; 221: 49-55

[4] Barjavel M.J., Mamdouh Z., Raghbate N., Bakouche O.: Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J. Immunol.*, 1998; 160: 1191-1197

[5] Blask D.E., Sauer L.A., Dauchy R.T.: Melatonin as a chronobiotic/

anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2002; 2: 113-132

[6] Calvo J.R., Reiter R.J., García J.J., Ortiz G.G., Tan D.X., Karbownik M.: Characterization of the protective effects of melatonin and related indoles against alpha-naphthylisothiocyanate-induced liver injury in rats. *J. Cell. Biochem.*, 2001; 80: 461-470

[7] Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.J., Reiter R.J.: A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, 2005; 27: 189-200

[8] Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J.M.: Melatonin: buffering the immune system. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013; 14: 8638-8683

[9] Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L., Fernández-Santos J.M., Martín-Lacave I., Guerrero J.M., Calvo J.R.: Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J. Pineal Res.*, 2005; 39: 400-408

[10] Choi E.Y., Jin J.Y., Lee J.Y., Choi J.I., Choi I.S., Kim S.J.: Melatonin inhibits *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and interleukin-6 in murine macrophages by suppressing NF- $\kappa$ B and STAT1 activity. *J. Pineal Res.*, 2011; 50: 197-206

[11] Couto-Moraes R., Palermo-Neto J., Markus R.P.: The immunopineal axis: stress as a modulator of pineal gland function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009; 1153: 193-202

[12] Cutando A., López-Valverde A., Arias-Santiago S., De Vicente J., De Diego R.G.: Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res.*, 2012; 32: 2747-2753

[13] Cutolo M., Villaggio B., Candido F., Valenti S., Giusti M., Felli L., Sulli A., Accardo S.: Melatonin influences interleukin-12 and nitric oxide production by primary cultures of rheumatoid synovial macrophages and THP-1 cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999; 876: 246-254

[14] Cuzzocrea S., Zingarelli B., Costantino G., Caputi A.P.: Protective effect of melatonin in a non-septic shock model induced by zymosan in the rat. *J. Pineal Res.*, 1998; 25: 24-33

[15] Dowell S.F.: Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001; 7: 369-374

[16] Espino J., Bejarano I., Paredes S.D., Barriga C., Rodríguez A.B., Pariente J.A.: Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions. *J. Pineal Res.*, 2011; 51: 195-206

[17] Espino J., Pariente J.A., Rodríguez A.B.: Oxidative stress and immunosenescence: therapeutic effects of melatonin. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2012; 2012: 670294

[18] Ferry G., Ubeaud C., Lambert P.H., Bertin S., Cogé F., Chomarat P., Delagrèze P., Serkiz B., Bouchet J.P., Truscott R.J., Boutin J.A.: Molecular evidence that melatonin is enzymatically oxidized in a different manner than tryptophan: investigations with both indoleamine 2,3-dioxygenase and myeloperoxidase. *Biochem. J.*, 2005; 388: 205-215

[19] Fischer T.W., Scholz G., Knöll B., Hippler U.C., Elsner P.: Melatonin reduces UV-induced reactive oxygen species in a dose-dependent manner in IL-3-stimulated leukocytes. *J. Pineal Res.*, 2001; 31: 39-45

[20] Fjaerli O., Lund T., Osterud B.: The effect of melatonin on cellular activation processes in human blood. *J. Pineal Res.*, 1999; 26: 50-55

[21] Franca E., Junior A., de Oliveira S., Honório-Franca A.: Chronoimmunomodulation of melatonin on bactericidal activity of human blood phagocytes. *Internet J. Microbiol.*, 2008; 6: 1-7

[22] Galijasevic S., Abdulhamid I., Abu-Soud H.M.: Melatonin is a potent inhibitor for myeloperoxidase. *Biochemistry*, 2008; 47: 2668-2677

[23] García-Mauriño S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R., Raffi-El-Idrissi M., Sanchez-Margalet V., Goberna R., Guerrero J.M.: Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J. Immunol.*, 1997; 159: 574-581

[24] García-Mauriño S., Pozo D., Carrillo-Vico A., Calvo J.R., Guerrero J.M.: Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life Sci.*, 1999; 65: 2143-2150

[25] Gilad E., Cuzzocrea S., Zingarelli B., Salzman A.L., Szabó C.: Melatonin is a scavenger of peroxynitrite. *Life Sci.*, 1997; 60: PL169-PL174

[26] Gilad E., Wong H.R., Zingarelli B., Virág L., O'Connor M., Salzman A.L., Szabó C.: Melatonin inhibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NF $\kappa$ B activation. *FASEB J.*, 1998; 12: 685-693

[27] Giordano M., Vermeulen M., Palermo M.S.: Seasonal variations in antibody-dependent cellular cytotoxicity regulation by melatonin. *FASEB J.*, 1993; 7: 1052-1054

[28] Gitto E., Karbownik M., Reiter R.J., Tan D.X., Cuzzocrea S., Chiu-razzi P., Cordaro S., Corona G., Trimarchi G., Barberi I.: Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr. Res.*, 2001; 50: 756-760

[29] Haldar C., Singh S.S., Rai S., Skwarło-Sońta K., Pawlak J., Singaravel M.: Melatonin and Immunomodulation: Involvement of the Neuroendocrine Network. W: *Experimental Endocrinology and Reproductive Biology*, red.: Haldar C., Singaravel M., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P., Science Publisher, Enfield, USA 2008, 297-314

[30] Hrisco M.L.: Modulatory factors of circadian phagocytic activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005; 1057: 403-430

[31] Huang S.H., Cao X.J., Wei W.: Melatonin decreases TLR3-mediated inflammatory factor expression via inhibition of NF- $\kappa$ B activation in respiratory syncytial virus-infected RAW264.7 macrophages. *J. Pineal Res.*, 2008; 45: 93-100

[32] Jaworek J., Szklarczyk J., Jaworek A.K., Nawrot-Porąbka K., Leja-Szapak A., Bonior J., Kot M.: Protective effect of melatonin on acute pancreatitis. *Int. J. Inflamm.*, 2012; 2012: 173675

[33] Karasek M.: Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp. Gerontol.*, 2004; 39: 1723-1729

[34] Karasek M.: Znaczenie kliniczne melatoniny. *Post. Nauk Med.*, 2007; 10: 395-398

[35] Karasek M., Winczyk K.: Melatonin in humans. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006; 57 (Suppl. 5): 19-39

[36] Katila H., Cantell K., Appelberg B., Rimón R.: Is there a seasonal variation in the interferon-producing capacity of healthy subjects? *J. Interferon Res.*, 1993; 13: 233-234

[37] Klink M., Bednarska K., Blus E., Kiełbik M., Sułowska Z.: Seasonal changes in activities of human neutrophils *in vitro*. *Inflamm. Res.*, 2012; 61: 11-16

[38] Kornacka A., Schroeder G., Eitner K., Szczapa J., Puchalska M.: Wpływ melatoniny na procesy antyoksydacyjne u noworodków z sepsą – wyniki wstępne. *Pediatr. Pol.*, 2012; 87: 262-267

[39] Kuci S., Becker J., Veit G., Handgretinger R., Attanasio A., Bruchelt G., Treuner J., Niethammer D., Gupta D.: Circadian variations in the immunomodulatory role of the pineal gland. *Neuroendocrinol. Lett.*, 1988; 10: 65-79

[40] Li X.J., Zhang L.M., Gu J., Zhang A.Z., Sun F.Y.: Melatonin decreases production of hydroxyl radical during cerebral ischemia-reperfusion. *Acta Pharmacol. Sin.*, 1997; 18: 394-396

[41] Lopez-Gonzalez M.A., Calvo J.R., Segura J.J., Guerrero J.M.: Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils. *Biotechnol. Ther.*, 1993; 4: 253-262

- [42] Lotufo C.M., Lopes C., Dubocovich M.L., Farsky S.H., Markus R.P.: Melatonin and N-acetylserotonin inhibit leukocyte rolling and adhesion to rat microcirculation. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001; 430: 351-357
- [43] Lotufo C.M., Yamashita C.E., Farsky S.H., Markus R.P.: Melatonin effect on endothelial cells reduces vascular permeability increase induced by leukotriene B<sub>4</sub>. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006; 534: 258-263
- [44] Maes M., Stevens W., Scharpé S., Bosmans E., De Meyer F., D'Hondt P., Peeters D., Thompson P., Cosyns P., De Clerck L., Bridts C., Neels H., Wauters A., Cooreman W.: Seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. *Experientia*, 1994; 50: 821-829
- [45] Maestroni G.J., Conti A., Lissoni P.: Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4. *Cancer Res.*, 1994; 54: 4740-4743
- [46] Maldonado M.D., Mora-Santos M., Naji L., Carrascosa-Salmoral M.P., Naranjo M.C., Calvo J.R.: Evidence of melatonin synthesis and release by mast cells. Possible modulatory role on inflammation. *Pharmacol. Res.*, 2010; 62: 282-287
- [47] Marcola M., da Silveira Cruz-Machado S., Fernandes P.A., Monteiro A.W., Markus R.P., Tamura E.K.: Endothelial cell adhesiveness is a function of environmental lighting and melatonin level. *J. Pineal Res.*, 2013; 54: 162-169
- [48] Markus R.P., Cecon E., Pires-Lapa M.A.: Immune-pineal axis: nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013; 14: 10979-10997
- [49] Markus R.P., Ferreira Z.S., Fernandes P.A., Cecon E.: The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmunomodulation*, 2007; 14: 126-133
- [50] Mayo J.C., Sainz R.M., Tan D.X., Hardeland R., Leon J., Rodriguez C., Reiter R.J.: Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J. Neuroimmunol.*, 2005; 165: 139-149
- [51] Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Lopez-Burillo S., Reiter R.J.: Oxidative damage to catalase induced by peroxy radicals: functional protection by melatonin and other antioxidants. *Free Radic. Res.*, 2003; 37: 543-553
- [52] Melamed L., Golan D., Luboshitzky R., Lavi I., Miller A.: Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2012; 314: 37-40
- [53] Melchart D., Martin P., Hallek M., Holzmann M., Jurcic X., Wagner H.: Circadian variation of the phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes and of various other parameters in 13 healthy male adults. *Chronobiol. Int.*, 1992; 9: 35-45
- [54] Morrey K.M., McLachlan J.A., Serkin C.D., Bakouche O.: Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin. *J. Immunol.*, 1994; 153: 2671-2680
- [55] Noda Y., Mori A., Liburdy R., Packer L.: Melatonin and its precursors scavenge nitric oxide. *J. Pineal Res.*, 1999; 27: 159-163
- [56] Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R.: Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.*, 2006; 273: 2813-2838
- [57] Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V., Spence D.W., Maestroni G.J., Zisapel N., Cardinali D.P.: Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.*, 2008; 85: 335-353
- [58] Peña C., Rincon J., Pedreanez A., Viera N., Mosquera J.: Chemotactic effect of melatonin on leukocytes. *J. Pineal Res.*, 2007; 43: 263-269
- [59] Pieri C., Recchioni R., Moroni F., Marcheselli F., Marra M., Marinoni S., Di Primio R.: Melatonin regulates the respiratory burst of human neutrophils and their depolarization. *J. Pineal Res.*, 1998; 24: 43-49
- [60] Pontes G.N., Cardoso E.C., Carneiro-Sampaio M.M., Markus R.P.: Pineal melatonin and the innate immune response: the TNF- $\alpha$  increase after cesarean section suppresses nocturnal melatonin production. *J. Pineal Res.*, 2007; 43: 365-371
- [61] Popławski P., Derlacz R.A.: Jak działa melatonina. *Postępy Biochem.*, 2003; 49: 9-17
- [62] Pozo D., Garcia-Maurino S., Guerrero J.M., Calvo J.R.: mRNA expression of nuclear receptor RZR/ROR $\alpha$ , melatonin membrane receptor MT<sub>1</sub>, and hydroxindole-O-methyltransferase in different populations of human immune cells. *J. Pineal Res.*, 2004; 37: 48-54
- [63] Radogna F., Diederich M., Ghibelli L.: Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem. Pharmacol.*, 2010; 80: 1844-1852
- [64] Radogna F., Paternoster L., De Nicola M., Cerella C., Ammendola S., Bedini A., Tarzia G., Aquilano K., Ciriolo M., Ghibelli L.: Rapid and transient stimulation of intracellular reactive oxygen species by melatonin in normal and tumor leukocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009; 239: 37-45
- [65] Radogna F., Sestili P., Martinelli C., Paolillo M., Paternoster L., Albertini M.C., Accorsi A., Gualandi G., Ghibelli L.: Lipoygenase-mediated pro-radical effect of melatonin via stimulation of arachidonic acid metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009; 238: 170-177
- [66] Recchioni R., Marcheselli F., Moroni F., Gáspár R., Damjanovich S., Pieri C.: Melatonin increases the intensity of respiratory burst and prevents L-selectin shedding in human neutrophils *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 252: 20-24
- [67] Reiter R.J.: The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*, 1993; 49: 654-664
- [68] Shin I.S., Shin N.R., Park J.W., Jeon C.M., Hong J.M., Kwon O.K., Kim J.S., Lee I.C., Kim J.C., Oh S.R., Ahn K.S.: Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal Res.*, 2015; 58: 50-60
- [69] Silva S.O., Carvalho S.R., Ximenes V.F., Okada S.S., Campa A.: Melatonin and its kynurenin-like oxidation products affect the microbicidal activity of neutrophils. *Microbes Infect.*, 2006; 8: 420-425
- [70] Silva S.O., Rodrigues M.R., Carvalho S.R., Catalani L.H., Campa A., Ximenes V.F.: Oxidation of melatonin and its catabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine and N1-acetyl-5-methoxykynuramine, by activated leukocytes. *J. Pineal Res.*, 2004; 37: 171-175
- [71] Silva S.O., Rodrigues M.R., Ximenes V.F., Bueno-da-Silva A.E., Amarante-Mendes G.P., Campa A.: Neutrophils as a specific target for melatonin and kynuramines: effects on cytokine release. *J. Neuroimmunol.*, 2004; 156: 146-152
- [72] Srinivasan V., Spence D.W., Trakht I., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P., Maestroni G.J.: Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring diseases. *Neuroimmunomodulation*, 2008; 15: 93-101
- [73] Sulli A., Maestroni G.J., Villaggio B., Hertens E., Craviotto C., Pizzorni C., Briata M., Serio B., Cutolo M.: Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002; 966: 276-283
- [74] Tahan G., Gramignoli R., Marongiu F., Aktolga S., Cetinkaya A., Tahan V., Dorko K.: Melatonin expresses powerful anti-inflammatory and antioxidant activities resulting in complete improvement of acetic-acid-induced colitis in rats. *Dig. Dis. Sci.*, 2011; 56: 715-720
- [75] Tamura E.K., Fernandes P.A., Marcola M., da Silveira Cruz-Machado S., Markus R.P.: Long-lasting priming of endothelial cells by plasma melatonin levels. *PLoS One*, 2010; 5: e13958



- [76] Tan D.X., Chen L.D., Poeggeler B., Manchester L.C., Reiter R.J.: Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr. J.*, 1993; 1: 57-60
- [77] Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P., Flores L.J., Reiter R.J.: One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal Res.*, 2007; 42: 28-42
- [78] Tan D.X., Reiter R.J., Manchester L.C., Yan M.T., El-Sawi M., Sainz R.M., Mayo J.C., Kohen R., Allegra M., Hardeland R.: Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2002; 2: 181-197
- [79] Veneroso C., Tuñón M.J., González-Gallego J., Collado P.S.: Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *J. Pineal Res.*, 2009; 47: 184-191
- [80] Wu J.Y., Tsou M.Y., Chen T.H., Chen S.J., Tsao C.M., Wu C.C.: Therapeutic effects of melatonin on peritonitis-induced septic shock with multiple organ dysfunction syndrome in rats. *J. Pineal Res.*, 2008; 45: 106-116
- [81] Wu W.S., Chou M.T., Chao C.M., Chang C.K., Lin M.T., Chang C.P.: Melatonin reduces acute lung inflammation, edema, and hemorrhage in heatstroke rats. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2012; 33: 775-782
- [82] Xia M.Z., Liang Y.L., Wang H., Chen X., Huang Y.Y., Zhang Z.H., Chen Y.H., Zhang C., Zhao M., Xu D.X., Song L.H.: Melatonin modulates TLR4-mediated inflammatory genes through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *J. Pineal Res.*, 2012; 53: 325-334
- [83] Zawilska J., Nowak J.: Rytmyka okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen*, 2002; 2: 127-136
- [84] Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J.: Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep.*, 2009; 61: 383-410
- [85] Zhang H., Squadrito G.L., Pryor W.A.: The reaction of melatonin with peroxynitrite: formation of melatonin radical cation and absence of stable nitrated products. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 251: 83-87
- [86] Zhong L.Y., Yang Z.H., Li X.R., Wang H., Li L.: Protective effects of melatonin against the damages of neuroendocrine-immune induced by lipopolysaccharide in diabetic rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2009; 117: 463-469

---

Autorki deklaruj brak potencjalnych konfliktw interesw.