

І.П. Москаленко,
П.П. Сорочан,
Н.А. Никифорова,
О.М. Сухіна

Підходи до застосування мелатоніну в хемопроменевій терапії злоякісних новоутворів

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків*

The approaches to melatonin application
in chemoradiation treatment of malignant tumors

Дослідження останніх років дозволили охарактеризувати мелатонін як онкостатичний пінеальний гормон. Клінічні випробування показали, що багатогранність функцій останнього зумовлює успішне використання його в терапії злоякісних новоутворів. Беручи участь у регуляції функцій основних гомеостатичних систем — нервової, ендокринної та імунної, а також організації їх добової ритмічної активності, ендогенний мелатонін забезпечує адаптацію організму в умовах дії несприятливих чинників навколишнього середовища. Порушення нормального продукування цього гормону, за останніми повідомленнями, спричиняється до розвитку канцерогенезу [1, 2].

Зростаючий інтерес онкологів до даної речовини пов'язаний із визначеною в деяких працях позитивною дією екзогенного мелатоніну в лікуванні пухлин різних локалізацій [3, 4]. Частково вказані праці базуються на нерандомізованих дослідженнях, окремі ж представлені досить обширним статистично вірогідним матеріалом.

Мета даного огляду — узагальнити й систематизувати дослідження в цій галузі, а також розглянути шляхи метаболізму мелатоніну з метою кращого розуміння механізмів його терапевтичного ефекту і доцільності ширшого застосування в хемопроменевому лікуванні (ХПЛ) онкологічних захворювань.

Півперіод існування і розпад мелатоніну

За даними різних авторів [5], півперіод існування мелатоніну в сироватці крові становить від 30 до 57 хв. Приблизно 90 % його виявляється в печінкових протоках [6]. Мікросомальні ферменти в клітинах печінки метаболізують

мелатонін у 6-гідроксимелатонін, який потім з'єднується із сульфатом (до 70 %) або глюкуронідом (6 %), утворюючи продукти, які виділяються сечею разом з невеликою (< 5 %) кількістю неметаболізованого мелатоніну.

Максимальний рівень концентрації циркулюючого мелатоніну припадає на нічний час і кількість продуктів метаболізму цього гормону, що екскретуються, також більша вночі, ніж удень. Індивідуальні коливання максимального продукування мелатоніну вельми широкі — від 18 до 75 пг/мл [7]. В окремих же осіб рівні його концентрації виходять за межі зазначених величин. Попри такі широкі розкиди концентрації, ритм секреції мелатоніну за фазою та амплітудою достатньо сталий. У популяції здорових людей вміст мелатоніну у плазмі найменший у денний час доби (0–20 пг/мл) і максимальний уночі (50–200 пг/мл), коли складає 80 % добового продукування [8]. Слід зазначити, що з віком рівень секреції мелатоніну знижується, у літніх людей — наполовину. Такі зміни спостерігаються переважно у чоловіків [9]. Мають місце й сезонні коливання синтезу цього гормону — він є вищим узимку порівняно з літом. Разом з тим добова екскреція кінцевого метаболіту мелатоніну з сечею — 6-сульфатоксимелатоніну залишається високою вночі будь-якої пори року.

Наведені характеристики важливо враховувати, використовуючи екзогенний мелатонін у лікувальній практиці, для вибору оптимальних доз застосування і часу доби, що дозволяє зберегти природний добовий ритм секреції даного гормону.

Застосування мелатоніну в лікуванні раку

Досвід клінічного застосування мелатоніну невеликий, незважаючи на значний прогрес в основних дослідженнях біологічної значущості цього основного гормону шишкоподібної залози. Припущення про те, що мелатоніну притаманна онкостатична дія на різні пухлини людини, виникло в результаті експериментальних досліджень, проведених у 70-ті роки, які показали позитивний вплив пінеальних екстрактів при лікуванні мишей і щурів з пухлинами грудної залози, яєчників і матки [10]. Потім, у 90-ті роки, було доведено інгібувальну дію пептидів епіфіза (зокрема епіталаміну) на розвиток у щурів і мишей [11] пухлин — як спонтанних, так і індукованих хемічними канцерогенами або опромінюванням.

У ці ж роки з'явилися роботи W. Robinson та інших про результати 1-ї фази клінічних випробовувань з лікування людини великим діапазоном доз мелатоніну. Автори показали уповільнення розвитку метастазів при застосуванні цього гормону кожні 6 годин протягом 4 тижнів [12].

Позитивні результати спостерігали й інші дослідники при лікуванні мелатоніном метастатичного раку нирки у 2-й фазі клінічних випробовувань препарату [13]. Застосовуючи комбінацію інтерферону з мелатоніном, спостерігали повну або часткову регресію пухлини у 27 % пацієнтів порівняно з 10 % при використанні самого інтерферону.

На відміну від описаних вище досліджень, P. Lissoni та ін. [3] продемонстрували результати лікування різних солідних пухлин із віддаленими метастазами і невтішним прогнозом виживаності. Спочатку мелатонін був застосований 54 пацієнтам як монотерапія по 20 мг внутрим'язово щодня в ранньо- або пізньовечірній час. Часткова відповідь пухлини спостерігалася тільки в 3 хворих і стабілізація захворювання — в 20. Крім того, мелатонін перешкоджав розвиткові ракової кахексії і підвищував якість життя. Продовженням цієї роботи стали дослідження, в яких була показана позитивна дія мелатоніну, застосованого як супровідна терапія при деяких злоякісних новоутворах, зокрема раці грудної залози (РГЗ), колоректальному, гемобластозах, раці

печінки, легень, нирок, підшлункової та передміхурової залози і шкіри. Всі хворі мали віддалені метастази і поганий прогноз виживаності. Мелатонін застосовували per os у дозах від 10 до 50 мг щовечора протягом 3—5 тижнів разом з хемотерапією та імуномодуляторами (цисплатин, етопозид, цисплатин + етопозид, інтерферон або тамоксифен). Контрольну групу складала хворі, які одержували лікування без мелатоніну. В результаті була показана синергічна з хемотерапією дія цього гормону — підвищення терапевтичного ефекту хемотерапевтичних препаратів (стабілізація захворювання і, в окремих випадках, регресія пухлини, подовження безрецидивного періоду та однорічної виживаності) [14, 15].

Мелатонін успішно застосовували разом з хемотерапією (ХТ) при лікуванні місцевопоширених злоякісних пухлин грудної залози або прямої кишки — в комбінації з ХПЛ та антиоксидантами [4, 16]. У першому випадку призначення мелатоніну в курсі неoad'ювантної ХТ за схемою CMF (циклофосфан + метотрексат + фторурацил) посилювало регресію пухлини, зменшувало побічні наслідки і поліпшувало переносність ХТ. За ректального раку супровідна терапія із введенням мелатоніну значно зменшувала променеві реакції — цистити й ректити, підсилювала регресію пухлини, а також сприяла стабілізації показників крові.

На особливу увагу заслуговують праці про застосування мелатоніну разом з ІЛ-2 в лікуванні пухлин різних локалізацій, нечутливих до стандартної протипухлинної терапії і толерантних до імунотерапії тільки ІЛ-2. Ці праці охоплюють серію досліджень з використання різних доз і схем введення мелатоніну з ІЛ-2 і різними хемотерапевтичними препаратами. Не зупиняючись детально на одержаних даних, представлених широким клінічним матеріалом у спеціальному огляді [17], слід відзначити толерантність хворих до такої терапії, що дозволило при низьких дозах ІЛ-2 (від 2 до 6×10^6 МО) одержати позитивні результати за показниками регресії пухлини, тривалості періоду без прогресування, а також загальної виживаності.

Донедавна застосування ІЛ-2 вважали ефективним у лікуванні поширеного раку нирки

і дисемінованої меланоми та рекомендували тільки для хворих із хорошим загальним статусом (0–1 за шкалою ECOG), відсутністю кардіопульмональної та печінкової патології [18].

Останніми роками одержані переконливі результати при лікуванні недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) із застосуванням мелатоніну [19].

Відомо, що в 70 % випадків це захворювання виявляється при значному місцево-регіонарному поширенні (ІІВ стадія) і наявності віддалених метастазів [20]. Тому особливої значущості в лікуванні НДРЛ набувають консервативні методи терапії. Поряд з цим донедавна використання ХТ не завжди було результативним унаслідок низької чутливості пухлинних клітин до цитостатиків через високу експресію гена множинної лікарської резистентності й деякі інші чинники [21, 22].

Проте впровадження у клінічну практику препаратів платини (цисплатин, карбоплатин), етопозиду, таксанів, вінкоалкалоїдів та інших змінили можливості хемотерапії як місцевопоширених, так і дисемінованих форм НДРЛ. Нині стандартною вважається комбінація цисплатину з вінорелбіном або паклітакселу з карбоплатином [23, 24].

Введення до схеми стандартної ХТ мелатоніну дозволяє підсилити цитотоксичну дію зазначених препаратів. Зокрема, мелатонін у поєднанні з цисплатином і етопозидом підвищував однорічну виживаність при поширеному НДРЛ порівняно з проведенням тільки хемотерапії [25].

Використання мелатоніну як супровідної терапії поряд з призначенням хемопрепаратів хворим із зазначеною локалізацією пухлини дозволяло також підвищити рівень загальної регресії пухлини і 5-річну виживаність [19]. У цьому спостереженні, проведеному на 100 раніше не лікованих пацієнтах із метастатичним НДРЛ, мелатонін застосовували орально щодня по 20 мг впродовж 7 днів увечері перед хемотерапією (індукційна фаза). Цикли хемотерапії з інтервалом в 21 день склалися з цисплатину (20 мг/м² в/в на день) і етопозиду (100 мг/м² в/в на день) протягом 3 днів. Як підтримувальну терапію пацієнти про-

довжували одержувати мелатонін і після хемотерапії. В результаті лікування була значно підвищена часткова відповідь пухлини на мелатонін (31 %) порівняно з лікуванням тільки хемопрепаратами (18 %). Повної відповіді пухлини було досягнуто тільки у хворих при введенні мелатоніну до схеми лікування (2 хворих). Крім того, відсоток пухлинної регресії, одержаний у пацієнтів, лікованих цитостатиками і мелатоніном, був значно вищим, ніж у тих, хто одержував тільки ХТ (33 % проти 17, відповідно). Крива виживаності у хворих, лікованих із застосуванням мелатоніну, була значно пологішою; 2 пацієнти з повною відповіддю пухлини жили протягом 5 років. Підвищення виживаності супроводжувалося також поліпшенням якості життя, оскільки мелатонін, зокрема, запобігав канцерасоційованій кахексії, сприяв зменшенню нейротоксичності і кількості випадків тромбоцито- і лейкопенії.

Таким чином, наведені літературні дані переконливо свідчать про доцільність клінічного застосування мелатоніну в консервативному лікуванні пухлин різної локалізації як супровідної терапії 2-ї лінії.

Визнання ефективності використання мелатоніну в онкології як нового засобу лікування неоплазії [26] потребує розуміння механізму протипухлинної дії цього гормону.

Механізм протипухлинної дії мелатоніну

Досі ідентифіковані принаймні 3 можливі шляхи протипухлинної активності мелатоніну:

антипроліферативний [27];

імуномодулювальний [28];

антиоксидантний [29].

Перший механізм базується, в основному, на експериментальних даних про гальмування зростання перещеплених злоякісних пухлин у дослідженнях *in vitro*, в яких була показана інгібувальна дія мелатоніну на розвиток стероїдозалежних ракових клітин грудної залози людини [30]. Першими, хто описав гальмівну дію мелатоніну на зростання пухлинних клітин лінії MCF-7 раку грудної залози, одержаних із плеврального випоту у жінок із метастатичною карциномою грудної залози, були Blask і Hill [31]. Протипухлинна активність виявлялася в гальмуванні клітинної проліферації і збільшенні кількості апоптозних клітин.

Логарифмічне зростання цих клітин відновлювалося після видалення мелатоніну з культурального середовища.

Інгібувальний ефект мелатоніну залежав від різних чинників, зокрема концентрації гормону в середовищі культивування, ритмічності дії, умов культивування, стану ключових естрогенних рецепторів, присутності гормональних і ростових чинників проліферації клітин [32].

Антипроліферативну дію мелатоніну, ймовірно, можна пояснити як присутністю на клітинних і ядерних мембранах рецепторів до мелатоніну, так і прямим зв'язуванням його з клітинними структурами, що відповідають за проліферацію ракової клітини, оскільки відома надзвичайно висока трансмембранна проникність цього гормону [33].

Другий механізм припускає як прямий, так і опосередкований вплив останнього на імунну систему [34]. Імуномодульвальна дія мелатоніну може бути антигензалежною і антигеннезалежною.

Використовуючи різні фармакологічні засоби, G. Maestroni та ін. [35] вперше обґрунтували можливість участі ендogenous мелатоніну в гуморальних і Т-клітинних імунних реакціях. Регуляторна роль мелатоніну в імунній системі підтверджується виявленням на деяких субпопуляціях лімфоїдних клітин людини сайтів, що специфічно зв'язують цю речовину. Рецептори до мелатоніну були також виявлені в гранулоцитах і моноцитах. У процесі ідентифікації клітин-мішеней для даного гормону серед популяцій лімфоїдних клітин було виявлено, що Th₁-лімфоцити і моноцити активуються фізіологічними концентраціями мелатоніну, підвищуючи продукування IL-2, IFN-g і IL-6 *in vitro* [36]. Причому цей ефект залежав від ступеня активації клітин у період дії, дози і часу доби застосування гормону.

Крім прямого механізму дії через специфічні рецептори, його імуномодульвальні ефекти можуть бути опосередковані впливом на рівень і метаболізм опіоїдів і тимічних гормонів. Це показано у праці P. Molinero та інших [37] як в експерименті, так і в людини. На прикладі двох тимічних пептидів — тимозину і тимуліну, що відіграють, як відомо, важливу роль у регуляції клітинного імунітету, автори показали участь

мелатоніну в продукуванні цих гормонів і експресії гена протимозину α .

До того ж іншими авторами було показано існування специфічних сайтів зв'язування для мелатоніну на очищених мембранах і клітинних ядрах щурячого тимуса [38], що також свідчить про регуляцію синтезу тимічних пептидів за участю мелатоніну.

Поза сумнівом, наведені результати не є вичерпними в наших уявленнях про механізм імуномодульвальної дії мелатоніну, проте дозволяють припустити, що порушення продукування цього гормону-регулятора (кількісне або у часі) може призводити до ослаблення як клітинного, так і гуморального імунітету при різних захворюваннях, зокрема онкологічних.

На відміну від імуномодульвальних ефектів, опосередкованих, головним чином, через рецептори, мелатонінові властива пряма антирадикальна і непрямая антиоксидантна дія [39].

Механізми такої дії мелатоніну інтенсивно досліджуються при різних захворюваннях, про що свідчить низка оглядових публікацій останніх років [40, 41].

З позицій основних положень, висвітлених у літературі з цього питання, ми спробуємо пояснити детоксикувальну дію мелатоніну на організм у період проведення протипухлинної радіо- і хемотерапії. Побічні ефекти цих агентів на організм хворого значною мірою пов'язані з оксидативним стресом, що супроводжується молекулярною і клітинною деструкцією в результаті утворення надмірної кількості вільних радикалів або недостатністю антиоксидантного захисту [42].

У дослідженнях *in vitro* на культурі людських лімфоцитів і моноцитів показано протекторну дію мелатоніну, який запобігав ушкодженню ДНК і утворенню хромосомних аберацій. Підвищення радіорезистентності нормальних тканин у присутності мелатоніну, відзначене в низці праць, проведених на тотально опроміненіх тваринах, також пояснюють його здатністю проникати крізь біологічні мембрани і запобігати ушкодженню ДНК, ліпідів і білків шляхом інактивації гідроксильних ОН і пероксильних ROO радикалів, що утворюються внаслідок опромінювання [43, 44].

Опосередкована радіопротекторна дія мелатоніну здійснюється через активацію ферментів синтезу основного клітинного антиоксиданту — глутатіону, концентрація якого знижується після опромінювання [45]. Ці дані дозволяють розглядати мелатонін як потенційний посередник відновлення клітинного глутатіону, що відіграє важливу роль у механізмі антиоксидантного захисту проти радіаційних ушкоджень.

Літературні дані з протекторної дії мелатоніну при променевої терапії онкологічних хворих украй обмежені. Описано зниження загальної антиоксидантної здатності плазми при променевої терапії і показана позитивна кореляція цього феномену із вмістом мелатоніну в людській сироватці [46]. Ймовірно, антиоксидантними властивостями мелатоніну можна пояснити і позитивні результати променевого лікування первинних хворих з гліобластомою при супровідній терапії мелатоніном. Порівняно з групою хворих, яких піддавали тільки опромінюванню, така супровідна терапія приводила до підвищення рівня виживаності і зменшення радіаційно-індукованої токсичності [17].

Набагато краще вивчені механізми детоксикаційної дії мелатоніну при хемотерапії пухлин, побічну дію якої на нормальні тканини пов'язують з дестабілізацією їх антиоксидантного захисту. Докладний опис цих механізмів наведено в нещодавно опублікованому огляді [28]. У даній роботі доцільно розглянути ці процеси на прикладі двох препаратів, найширше вживаних при лікуванні пухлин, — доксорубіцину (DOX) і цисплатину.

Найчастішою побічною дією DOX є розвиток кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності [47]. Молекулярні механізми DOX-індукованих кардіальних розладів частково встановлені і пов'язані, як вважають, з утворенням O_2 -реактантів [48]. Саме ці дані і слугували обґрунтуванням застосування мелатоніну як супровідної терапії при лікуванні DOX. Детальний хемічний і фізичний аналіз, проведений у експерименті на серці щурів, що одержували DOX або DOX з мелатоніном, показав ефективність останнього варіанту в збереженні маси серця, зменшенні смертності тварин, а також об'єму асцитичної рідини і

відновленні ультраструктурних ушкоджень у кардіоміоцитах.

Крім того, відома токсичність DOX щодо нирок, мозку, печінки, легень і кісткового мозку. У нирках доксорубіцин знижує рівень основного антиоксиданту глутатіону і підвищує вміст ліпідних гідропероксидів, а також призводить до значної протеїнурії. Всі ці негативні прояви зменшувалися при застосуванні мелатоніну [49, 50]. Важливо зазначити, що останній не інтерферує з дією DOX на пухлинні клітини, а істотно підвищує протипухлинну активність препарату, як вважають автори, інгібуванням β -глюкопротеїнопосередкованого витоку DOX з пухлинних клітин [45].

Токсичність обмежує застосування іншого широко використовуваного в клініці препарату — цисплатину. До тканин, найбільш схильних до ушкодження ним, слід віднести нирки, периферичні нерви і структури внутрішнього вуха. Біохемічним базисом токсичності цисплатину стосовно цих тканин є генерація вільних радикалів [51]. Важливо зауважити, що деякі антиоксиданти, застосовані для зниження деструктивної дії цього агента на нормальні тканини, не мали успіху. Мелатонін же в невеликій концентрації справляв як отопротективну, так і нефропротективну дію за рахунок нейтралізації вільних радикалів [52].

Підбиваючи підсумок результатів, викладених у цьому розділі, слід зазначити, що розглянуті механізми дії мелатоніну, безперечно, взаємопов'язані і становлять єдину систему взаємозумовлених реакцій на молекулярному, клітинному, тканинному і організмовому рівнях.

У даному огляді ми спробували узагальнити і систематизувати експериментальні і клінічні дані ще не вивчених остаточно можливостей мелатоніну в лікуванні онкологічних хворих. Багато цих досліджень є пілотними, інші обґрунтовані великим клінічним матеріалом, але всі об'єднані єдиною метою — показати перспективність широкого впровадження мелатоніну в клінічну практику лікування злоякісних новоутворів.

Література

1. Stevens R.G., Rea M.S. // *Cancer causes and control*. — 2001. — Vol. 12. — P. 279–287.
2. Анисимов В.М., Батурич Д.А., Айламазян Э.К. // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 48, № 4–5. — С. 524–535.

3. Lissoni P., Barni S., Cattaneo G. et al. // *Oncol.* — 1991. — Vol. 48. — P. 448–450.
4. Тащук І.В. // *Онкол.* — 2002. — Т. 4, № 1. — С.37–39.
5. Brown E.N., Choe Y., Shanahan T.L. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. 506–516.
6. Tan D.X., Manchester L.C., Rieter R.J. et al. // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 65. — P. 523–529.
7. Bergionnaki J.D., Soldatos C.R., Papparrigopoulos T.J. et al. // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 18. — P. 159–164.
8. Waldhauser F., Dietzel M. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1985. — Vol. 453. — P. 205–214.
9. Touitou Y., Fevre M., Proust et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)* — 1985. — Vol. 108. — P. 135–144.
10. Lapin V., Ebels I. // *J. Neural Transm.* — 1976. — Vol. 52. — P. 269–279.
11. Анисимов В.Н. // *Вопр. онкол.* — 1990. — Т. 36, № 3. — С.259–268.
12. Robinson W., Dreiling L., Gonzales R. et al. // *Fundamentals and clinical Perspectives (New York)*. — 1995. — P. 219–225.
13. Neri B., Fiorelli C., Moroni F. et al. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 3015–3019.
14. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. et al. // *Ibid.* — P. 699–701.
15. Lissoni P., Barni S., Meregalli S. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 71. — P. 854–856.
16. Гусак В.В., Дементьев О.І., Сенютювич Р.В., Гонца А.О. // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.П. Шупика.* — К., 2002. — С.48–52.
17. Conti A., Maestroni J.M. // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 19. — P. 103–110.
18. Гершанович М.Л. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 6. — С.776–782.
19. Lissoni P., Chilelli M., Villa S. et al. // *J. Pineal Res.* — 2003. — Vol. 35. — P. 12–15.
20. Переводчикова Н.И. // *Практическая онкология: избранные лекции.* — СПб: Центр Томм, 2004. — С.291–301.
21. Чехун В.Ф., Кулик Г.І., Грищак В.П., Тодор І.М. // *Онкол.* — 2002. — Т. 4, № 4. — С.4–8.
22. Моисеенко В.М. // *Вопр. онкол.* — 2004. — Т. 50, № 2. — С.147–156.
23. Орлова Р.В. // *Практ. онкол.: избранные лекции.* — СПб.: Центр Томм, 2004. — С.302–308.
24. Горбунова В.А. // *Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ.* — Минск, 2004. — С.51–55.
25. Lissoni P., Paolorossi F., Ardizzoia A. et al. // *J. Pineal Res.* — 1997. — Vol. 23. — P. 15–19.
26. Lissoni P. // *Supp. Care Cancer.* — 2002. — Vol. 10. — P. 110–116.
27. Ying S.W., Niles L.P., Crocker C. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 246. — P. 89–96.
28. Guerrero G.M., Reiter R.I. // *Curr. Topics Med. Chem.* — 2002. — Vol. 2. — P. 167–180.
29. Reiter R.I., Tan D., Saiuz R.M. et al. // *Pharmacy and Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 1299–1321.
30. *The pineal gland and cancer* / Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. // *Heidelberg. — Germany: Springer-Verlag, 2001.*
31. Blask D.E., Hill S.M. // *J. Neural. Transm.* — 1986. — Vol. 21. — P. 433–449.
32. Cos S., Sanchez-Barcebo E.I. // *Cancer Lett.* — 1994. — Vol. 85. — P. 105–109.
33. Taysi S., Koc M., Buyukokuroglu M.E. et al. // *J. Pineal Res.* — 2003. — Vol. 34. — P. 173–177.
34. Currier N.L., Sun L.Z., Miller S.C. // *J. of Neuroimmunol.* — 2004. — Vol. 104. — P. 101–108.
35. Maestroni G.I.M., Counti A., Pierpaoli W. // *J. Neuroimmunol.* — 1986. — Vol. 13. — P. 19–30.
36. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R. et al. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 159. — P. 574–581.
37. Molinero P., Soutto M., Benot S. et al. // *J. of Neuroimmunol.* — 2000. — Vol. 103. — P. 180–188.
38. Rafii E.I., Idrissi M., Calvo J.R., Harmouch A. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 86. — P. 190–197.
39. Reiter R.I., Tan D.X., Acuna-Castroviego et al. // *Curr. Topics Biophys.* — 2000. — Vol. 24. — P. 17–183.
40. Рапопорт С.И., Шаталова А.М. // *Клин. мед.* — 2001. — Т. 79, № 6. — С.4–7.
41. Малиновская Н.К. // *Клин. мед.* — 1998. — Т. 76, № 10. — С.15–22.
42. Reiter R.I., Guerrero I.M., Garcia I.Y. et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 854. — P. 410–424.
43. Vijayalaxmi, Reiter R.I., Herman T.S. et al. // *Mutat. Res.* — 1998. — Vol. 397. — P. 203–208.
44. Sener G., Janovic N., Tosun O. et al. // *Life Sciences.* — 2003. — Vol. 74. — P. 563–572.
45. Reiter R.J., Tan D.X., Osuna C., Gitto E. // *J. of Biomed. Sciences.* — 2000. — Vol. 17. — P. 444–458.
46. Karbownik M., Reiter R.J. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 225. — P. 9–22.
47. Singal P.K., Hiskovic N. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 900–905.
48. Gille L., Nohl H. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 23. — P. 775–882.
49. Montilla P., Tunez T., Munoz M.C. et al. // *J. Pineal Res.* — 1988. — Vol. 25. — P. 86–93.
50. Abdel-Wahab M.H., Akzoul E.E., Abdel-Aziz A.H. // *Tumor.* — 2000. — Vol. 86. — P. 157–162.
51. Ravi R., Somani S.M., Rybak L.P. // *Pharmacol. Toxicol.* — 1995. — Vol. 76. — P. 386–394.
52. Herrera I., Nava M., Romero F., Rodriguez-Hurbe B. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. — Vol. 37. — P. 750–757.

Надходження до редакції 28.10.2004.

Прийнято 25.11.2004.

Адреса для листування:
Інна Петрівна Москаленко,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна