

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М.О. Іваненко,  
Н.А. Никифорова,  
І.А. Громакова,  
О.В. Кузьменко

ДУ Інст ит ут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків

## Радіопротекторні властивості мелатоніну: експериментальні та клінічні аспекти

Radioprotective properties of melatonin:  
experimental and clinical aspects

Дані про здатність деяких речовин забезпечувати захист від ушкоджуючої дії радіації вперше були опубліковані в 1949 році [1]. Радіопротектори, які використовують сьогодні, мають низку недоліків, зокрема високу вартість і побічні ефекти, як наприклад, токсичність. Це визначає необхідність пошуку нових ефективних і нетоксичних радіопротекторів. Оскільки індуковані радіацією клітинні пошкодження відносять, головним чином, до шкідливих ефектів вільних радикалів, пошук проводиться серед сполук, здатних безпосередньо утилізувати вільні радикали. Властивість мелатоніну утилізувати гідроксильні радикали послужила раціональним обґрунтуванням для вивчення його радіопротекторної дії. Нами підсумовані результати досліджень захисної дії цього препарату при опроміненні.

Першими, хто повідомив про захисний ефект мелатоніну щодо електромагнітної радіації, яка випромінюється ультрафіолетовим світлом, були Tan et al. [2]. Препарат, за даними науковців, утилізував гідроксильні радикали, що утворювалися при дії ультрафіолетового світла. У подальших дослідженнях також було продемонстровано захисну дію мелатоніну при оксидативному пошкодженні клітин, зокрема шкіри, ультрафіолетовою радіацією [3–7].

Згідно з даними Ruoo et al. [8], прекультивація фібробластів шкіри з мелатоніном ( $10^{-9}$  М) підвищувала з 56,0 до 92,5 % кількість клітин, що вижили після опромінення в дозі 140 мДж/см<sup>2</sup>, інгібувала перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) і запобігала блокаді клітинного циклу. Fisher et al. [9] привели дані про захисну дію мелатоніну відносно керати-

ноцитів лінії HaCaT при впливі ультрафіолетового випромінювання в дозах 25 і 50 мДж/см<sup>2</sup>. Вони продемонстрували апоптоз-інгібувальний ефект мелатоніну ( $10^{-6}$ – $10^{-3}$  М) при його додаванні в інкубаційне середовище за 30 хв до опромінення. Після цього оброблені мелатоніном клітини були здатними активніше формувати колонії порівняно з опроміненим контролем. Про підвищення у присутності мелатоніну виживаності кератиноцитів лінії HaCaT, опромінених ультрафіолетом, повідомили Cho et al. [10]. Науковці відзначили зниження експресії регуляторних генів апоптозу в опромінених передінкубованих з мелатоніном клітинах.

У дослідженнях *in vitro* для вивчення радіопротекторної дії мелатоніну використовували також клітини периферичної крові людини. У роботі Fisher et al. [11] повідомляється про істотне пригнічення мелатоніном утворення в лейкоцитах вільних радикалів, індукованого ультрафіолетовим опроміненням у дозах 75–300 мДж/см<sup>2</sup>. У лімфоцитах периферичної крові людини, підданих  $\gamma$ -опроміненню у дозі 1,5 Гр, передінкубація з мелатоніном приводила до значного зниження хромосомних аберацій обмінного типу, ацентричних фрагментів та мікроядер [12–14]. Дослідження ефектів мелатоніну, аміфостину та їх комбінованої дії, спрямованої на запобігання індукованим  $\gamma$ -опроміненням генетичним змінам у лімфоцитах людини, виконані Коржар et al. [15]. У попередньо оброблених радіопротекторами опромінених зразках крові показано зниження загальної кількості мікроядер (МЯ), кількості клітин з більш ніж одним МЯ, а також знач-

но нижчу частість обміну сестринських хроматид. Комбіноване застосування препаратів, за даними вчених, дозволить регулювати дози аміфостину (токсичного радіопротектора) для досягнення кращого радіопротекторного результату з якнайменшими побічними ефектами.

Задовільні результати радіопротекторної дії мелатоніну, отримані *in vitro*, привели до подальших *in vivo/in vitro* експериментів.

У дослідженнях, виконаних на здорових волонтерах, що одноразово отримували орально 300 мг мелатоніну, вивчали різні параметри пошкоджень ДНК у лімфоцитах периферичної крові, зібраної до і через 1 і 2 години після прийому препарату [16]. Зібрану кров негайно піддавали  $\gamma$ -опроміненню в дозі 1,5 Гр і потім культивували протягом 48 і 72 годин. У лімфоцитах, отриманих після прийому пацієнтами мелатоніну, реєстрували істотне зниження кількості хромосомних аберацій та мікроядер. Більш виражені протекторні ефекти були зареєстровані в лімфоцитах, отриманих за 2 години після прийому мелатоніну. У цих же популяціях лімфоцитів виявлено зниження кількості однострункових розривів ДНК. Порівняння частки хромосомних аберацій і кількості мікроядер, зареєстрованих у клітинах безпосередньо після опромінювання і в клітинах, що культивувалися протягом 48 і 72 годин, дало підставу Vijayalaxmi et al. припустити, що мелатонін, додатково до його властивості утилізувати індуквані опромінюванням гідроксильні радикали, здатний також активувати ферменти, залучені до репарації пошкоджень клітинної ДНК.

Радіопротекторна дія мелатоніну підтверджена великою кількістю експериментальних робіт, виконаних на тваринах, підданих тотальному опромінюванню.

Наводяться дані щодо підвищення виживаності тотально опромінених тварин, які отримували мелатонін. Blickenstaff et al. [17] встановили, що при тотальному опромінюванні мишей лінії Swiss ND4 в дозі 9,5 Гр, загинуть усіх тварин наставала впродовж 12 днів, тоді як при попередньому введенні мелатоніну (1,076 мМ/кг) 43 % особин залишалися жити, принаймні, протягом 30 днів після опромінювання в летальній дозі. Дані про

підвищення виживаності експериментальних тварин, які отримували мелатонін, наведені також Vijayalaxmi et al. [18]. При опроміненні в дозі 8,15 Гр (LD<sub>50</sub>/30) 30-денна виживаність мишей лінії CD-2-F1 становила 45–50 %, тоді як при попередньому введенні мелатоніну (125 мг/кг маси тіла) збільшувалася до 60 %, а при введенні 250 мг/кг досягала 85 %.

У численних працях наведено дані про запобігання за допомогою мелатоніну індукованим опромінюванням оксидативним пошкодженням. За даними Kos et al. [19], тотальне опромінення в дозі 6 Гр приводило до значного збільшення рівня малонового діальдегіду (МДА) в печінці щурів і зниження активностей супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГТП). У опромінених щурів, які заздалегідь отримували мелатонін (5 або 10 мг/кг маси тіла), значно знижувався рівень МДА і збільшувалася активність антиоксидантних ферментів. Зниження рівня МДА залежало від отриманої дози гормону, тоді як відносно активності ферментів такої залежності не виявлено. При аналогічній схемі опромінювання Taysi et al. [20] зареєстрували дозозалежне зниження рівня МДА та нітрит-радикала в печінці щурів, що отримували заздалегідь 5 або 10 мг мелатоніну на 1 кг маси тіла.

Зменшення оксидативних порушень при попередньому введенні мелатоніну тваринам, що підлягали опромінюванню, відзначено також і в інших тканинах. Мелатонін дозволяв скоротити кількість оксидативних пошкоджень у тканині мозку тотально опромінених тварин. У щурів, що отримували до опромінювання протягом 5 днів високі дози цього препарату (100 мг/кг), відзначали зниження рівня МДА, а також зменшення ступеня набряку, некрозу й дегенеративних змін [21].

Дані про зниження оксидативних пошкоджень у скелетних м'язах і кістках щурів, що отримували мелатонін (100 мг/кг) до одноразового тотального опромінення в дозі 7,2 Гр, наводять Yilmaz et al. [22]. Препарат знижував рівень малонового діальдегіду як у м'язовій, так і в кістковій тканині, тоді як підвищення активностей антиоксидантних ферментів відбувалося лише в кістковій тканині щурів.

У печеристому тілі і тканині сечового міхура щурів, що отримували мелатонін безпосередньо до та після опромінювання (20 і 10 мг на 1 кг маси тіла), відзначали нижчий рівень МДА та вищий — глутатіону порівняно з зареєстрованими у опромінених особин [23]. При дослідженні величини ліпідних пошкоджень у самиць щурів лінії Wistar Kaya et al. [24] також констатували, що попередня обробка мелатоніном значно знижувала рівень малонового діальдегіду в яєчниках і плазмі крові. Дослідники відзначили також поліпшення гістологічної картини яєчників.

За даними Karslioglu et al. [25], щоденні ін'єкції мелатоніну в дозі 5 мг/кг маси тіла захищали кришталик ока від утворення катаракти, індукованої тотальним одноразовим краніальним опромінюванням щурів у дозі 5 Гр, а також збільшували активність антиоксидантних ферментів (СОД і ГТП) та істотно знижували рівень МДА.

Гістопатологічну оцінку ефективності мелатоніну як протекторного агента при гострому пошкодженні легень, індукованому радіотерапією, надали Serin et al. [26]. При опроміненні в дозі 18 Гр переднього поля, що покривало праву легеню, у щурів, які отримували мелатонін (100 мг/кг), в цій легені знижувався інтраальвеолярний набряк і кількість інтраальвеолярних еритроцитів на фоні збільшення кількості активованих макрофагів, внутріальвеолярний фіброз, гіаліновий атеросклероз і стовщувалася альвеолярна стінка. Радіопротекторний ефект мелатоніну, згідно з даними, реалізувався за рахунок зменшення запального процесу, супроводжуваного розвитком фіброзу.

При дослідженні ефектів мелатоніну на кількісний склад периферичних клітин крові Кос et al. [27] показали, що у щурів, які отримували за півгодини до опромінення в дозі 5 Гр мелатонін (5 мг/кг), кількість лейкоцитів і тромбоцитів була значно вищою порівняно із зареєстрованою у тварин, підданих лише опромінюванню. При цьому істотної різниці у рівні гемоглобіну в досліджених групах тварин не виявлено. Дослідники пов'язують встановлений протекторний ефект з антиоксидантною дією гормону, а також з його впливом як чинника росту, головним чином для гранулоцитів кісткового мозку. У роботах Maestroni et al.

[28] встановлено, що мелатонін стимулює продукцію клітин-попередників гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF) та здійснює загальний стимулюючий вплив на гемопоез. Гемопоетична дія мелатоніну опосередкована підвищенням продукції гранулоцитарно-макрофального колонійстимулюючого фактора (GM-CSF) макрофагами строми кісткового мозку у відповідь на індукцію опіоїдів, які продукуються Т-хелперними (Тх) клітинами під впливом мелатоніну.

Відзначають протекторний ефект мелатоніну щодо пошкоджень генетичного апарату клітин опромінених тварин. Про значне зменшення генетичних ушкоджень у клітинах кісткового мозку у мишей, попередньо оброблених мелатоніном у дозі 5 або 10 мг/кг за годину до тотального опромінювання, повідомили Vijayalaxmi et al. [29]. Більш виражений протекторний ефект спостерігали у щурів, що отримували 10 мг мелатоніну. Відзначено також послаблення мелатоніном генотоксичної дії радіації на клітини печінки щурів. Внутріочеревинні ін'єкції мелатоніну (50 мг/кг маси тіла), що передували опроміненню, протидіяли викликаним радіацією підвищенню рівня аддуктів 8-гідроксигуанозину та мембранній ригідності — чутливим маркерам пошкоджень ДНК та мембранних ліпідів, відповідно [30]. Попередні внутріочеревинні ін'єкції мелатоніну (100 мг/кг маси тіла), за даними Undeger et al. [31], сприяли зменшенню пошкоджень ДНК в мозку щурів, підданих опроміненню в дозі 10 Гр. Протекторний ефект мелатоніну як відносно соматичних, так і статевих клітин мишей продемонстрували Badr et al. [32]. Значне зниження частоти появи мікроядер у поліхроматичних еритроцитах крові та хромосомних аберацій у сперматогоніях і сперматоцитах спостерігали у опромінених мишей, що попередньо отримували мелатонін.

Його радіопротекторний ефект був підтверджений також при дослідженні деяких морфометричних показників. Про пригнічення мелатоніном ушкоджуючого ефекту  $\gamma$ -опромінення сім'яних каналців повідомили Marpijakovic et al. [33]. Подальші спостереження виявили, що можна запобігти викликаним опромінюванням змінам ядерної та цитоплаз-

матичної структури клітин Лейдига за умов введення мелатоніну (0,2 мг/день упродовж 2 тижнів) [34]. За даними Hussein et al. [35], мелатонін, уведений щурам Albino до опромінювання, перешкоджав виснаженню статевих клітин яєчок і виявляв антиапоптозну дію. Дегенеративні зміни яєчників, оцінені за діаметрами, а також за кількістю примордіальних, первинних, преантральних і антральних фолікулів, були виражені меншою мірою в мишей, що отримували ін'єкції мелатоніну (10 і 100 мкг) за 2 години до тотального опромінення в дозі 8,3 Гр [36, 37]. За даними Monobe et al. [38], у особин, підданих тотальному опроміненню у різних дозах (від 7 до 21 Гр), мелатонін, введений у вигляді суспензії (1, 5, 10, 20 мг) за 30 хв до опромінювання, зменшував кишкові пошкодження, для оцінки яких розраховували кількість крипт поперечного кола тонкого кишечника. Радіопротекторний ефект залежав від дози гормону.

Продемонстрована також протекторна роль мелатоніну відносно індукованих радіацією ендокринних пошкоджень. Kundurovic і Scerovic [39] показали, що попередня обробка мелатоніном сприяла відновленню гістоферментативних показників у щитоподібній залозі, які виникали після опромінення щурів у дозі 8 Гр. У іншому дослідженні показано, що мелатонін обмежував викликані опромінюванням пошкодження тироїдних фолікулярних клітин і стримував зміни ядерного об'єму цих клітин. [40]. Показано також зниження апоптотичної загибелі тироцитів у опроміненних щурів з видаленою пінеальною залозою при внутріочеревинних ін'єкціях мелатоніну у дозі 2 мг/кг протягом 14 днів [41].

У більшості досліджень при вивченні радіопротекторної дії препарату використовували його надфізіологічні дози. Наводяться також дані про антирадіаційну дію тривалого введення низьких доз мелатоніну. Викликані радіацією посилення перекисного окиснення ліпідів, підвищення рівня окисненого глутатіону і активності кислоти фосфатази значно пом'якшувалися при попередньому, протягом 15 днів, введенні низьких доз мелатоніну (0,1 мг/кг маси тіла). Автори повідомили також про підвищення виживаності у тварин, що отримували мелатонін [42]. У мишей Swiss, яким

давали препарат (0,25 мг/кг маси тіла протягом 15 днів) до опромінення в дозі 4 Гр, відзначали зменшення оксидативних пошкоджень у мозочку. Мелатонін перешкоджав також викликаному радіацією зниженню об'єму і кількості клітин Пуркін'є [43]. За даними Manda et al. [44], індуковане радіацією збільшення вмісту окиснених білків і рівня перекисного окиснення ліпідів у мозку мишей істотно згладжувалося при тривалому оральному введенні низьких доз мелатоніну (0,1 мг/кг маси тіла), яке передувало опромінюванню. Мелатонін також запобігав зниженню здатності опромінених тварин до навчання. Проведено Sharma et al. [45] порівняння протекторної дії тривалого (протягом 4 тижнів) введення низьких доз мелатоніну (25 мкг/100 г) та одноразового (за 30 хв до або 30 хв після опромінювання) введення високої дози мелатоніну (5 мг/100 г). Тривале введення низьких або однієї високої дози мелатоніну до опромінювання відновлювало кількість лімфоцитів, відсоток апоптотичних клітин та рівень ПОЛ у селезінці опромінених гризунів, тоді як введення високої дози мелатоніну після опромінювання такого ефекту не давало.

Цікаві дані наводять Yavuz et al. [46], які дослідили ефекти мелатоніну при викликаному фракційним опромінюванням уповільненні росту кістки в довжину у 4-тижневих щурят. Фракціоноване опромінювання приводило до зниження росту кінцівки в середньому на  $41,2 \pm 9,5$  %. Уведення мелатоніну в дозах 5 мг/кг або 15 мг/кг перед кожною з 3 фракцій опромінювання знижувало відсоток втрати росту кінцівки до  $33,9 \pm 5,8$  %. Відновлення росту при дії 5 або 15 мг/кг мелатоніну становило відповідно 19,7 та 24,1 % для гомілкової кістки, 7,0 і 18,6 % для стегнової та 17,7 і 21,8 % — для всієї кінцівки. Ці результати обґрунтовують необхідність подальшого вивчення ефектів мелатоніну при фракційному опромінюванні з метою дослідження можливості його використання в лікуванні дітей, які потребують радіотерапії з приводу злоякісних пухлин кінцівок.

Результати експериментальних робіт показали ефективність застосування мелатоніну при різноманітних індукованих опромінюванням порушеннях, що створило передумови

випробовування його радіопротекторних властивостей у людини.

Результати експериментальних робіт дали підстави припустити, що застосування мелатоніну для ад'ювантної терапії може зменшувати у пацієнтів побічні ефекти токсичних терапевтичних режимів, таких як радіотерапія або хемотерапія, і здатне забезпечити пом'якшення симптомів, що виникають при індукованих радіацією пошкодженнях органів.

Проведені до нашого часу клінічні випробовування були спрямовані на розв'язання двох важливих проблем, що стосуються використання мелатоніну в терапії раку: а) використання рівня циркулюючого мелатоніну та/або його рівнів у тканинах як діагностичного та прогностичного біомаркера неопластичного захворювання [47]; б) використання мелатоніну як самостійного агента, а також у комбінації зі стандартною радіотерапією та/або хемотерапією при лікуванні різноманітних новоутворів людини, зокрема пухлин мозку, грудної залози, печінки, легень, нирок, підшлункової залози, простати, гематологічних проявів, колоректального раку та раку шкіри (як правило, з віддаленими метастазами і невеликою перспективою виживаності).

Значна частина клінічних випробовувань мелатоніну при лікуванні онкологічних захворювань та при проведенні паліативної терапії виконана групою Lissoni.

Дані про застосування мелатоніну після опромінювання і у поєднанні з останнім наведені лише у невеликій кількості праць. Так, у рандомізованому дослідженні Lissoni et al. [48], виконаному на 50 пацієнтах з прогресуючими після опромінювання метастазуючими в мозок солідними пухлинами, показано, що підтримуюча терапія у поєднанні з щоденним прийомом мелатоніну (20 мг/день о 8-й годині вечора) аж до критичного стану або смерті сприяла нейрологічній стабілізації і збільшувала тривалість життя. В іншому дослідженні Lissoni et al. [49], проведеному на 30 хворих із мультиформною гліобластомою, кращі результати показали пацієнти, які отримували радіотерапію (60 Гр) у поєднанні з мелатоніном (20 мг/день), порівняно з тими, які піддавалися лише радіотерапії; 1-річна виживаність у пацієнтів, що отримували мелатонін, станови-

ла 6/14, тоді як у контролі цей показник дорівнював 1/16 ( $p < 0,05$ ).

Обидва вищезгадані дослідження Lissoni індукували проведення клінічних випробовувань II фази RTOG [50], метою яких було порівняння результатів тотального фракційного опромінення мозку в сумарній дозі 30 Гр (ретроспективний контроль) та опромінення з супутнім прийомом мелатоніну у пацієнтів з солідними пухлинами, що метастазували в мозок. Пацієнти були рандомізовані для отримання мелатоніну (20 мг/день) вранці (62 особи) або ввечері (64). У жодній із груп показники виживаності істотно не відрізнялися від ретроспективного контролю. Середня виживаність у групах, що отримували мелатонін вранці та ввечері, складала 3,4 і 2,8 міс. відповідно, тоді як у контролі цей показник дорівнював 4,1 міс. Науковці припустили, що різниця між результатами, отриманими ними та Lissoni, може відбивати відмінності у біологічних властивостях використовуваного мелатоніну, індивідуальну різницю в абсорбції препарату, який має низьку біодоступність, можливу неоптимальність обраної дози. Усе це обґрунтовує необхідність дослідження залежності доза—відповідь при оральному застосуванні мелатоніну.

Використання при лікуванні злоякісних новоутворів мелатоніну у комбінації з хемотерапією дає неоднозначні результати. У деяких дослідженнях показано, що мелатонін підсилює пошкодження кісткового мозку при звичайних для лікування раку хемотерапевтичних режимах [51]. У інших роботах відмічено, що мелатонін проявляє низьку протекторних властивостей, а також підсилює ефективність протипухлинної хемотерапії і збільшує виживаність онкологічних хворих [52–55].

Дані про зниження мелатоніном токсичності хемотерапевтичних агентів: комплексних сполук платини, етопозиду, антрациклінів, антагоністів піримідину наводять Lissoni et al. [56–58]. Вони відзначають статистично значуще зниження пов'язаних з лікуванням побічних ефектів, таких як мієлосупресія, тромбоцитопенія, нейротоксичність, нефротоксичність, кардіотоксичність та астенія.

Таким чином, у цілому клінічні випробовування показують, що мелатонін є препаратом, який

добре переноситься хворими та збільшує ефективність стандартної протипухлинної терапії. Разом з тим, його клінічні випробування проводяться, головним чином, у пацієнтів з поширеними формами захворювання і, в основному, обмежуються роботами групи Lissoni. У зв'язку з цим є необхідність проведення масштабних мультицентрових рандомізованих подвійних сліпих та плацебо-контрольованих досліджень з метою визначення ефективності мелатоніну та інших індолів, які інтенсивно досліджуються останнім часом у протираковій терапії. Декілька важливих додаткових проблем, таких як біодоступність мелатоніну, оптимальний шлях введення та доза у відповідності до типу захворювання та/або патології, а також циркадна залежність лікування, потребують подальшого дослідження.

### Література

- Dale W.M., Gray L.H., Meredith W.J. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.* – 1949. – Vol. 242. – P. 33–62.
- Tan D.X., Chen L.D., Poeggeler B. et al. // *Endocr. J.* – 1993. – Vol. 1. – P. 57–60.
- Bangha E., Elsner P., Kistlet G.Z. // *Arch. Dermatol. Res.* – 1996. – Vol. 288, № 9. – P. 522–526.
- Dreher F., Gabard B., Schwardt D.A. et al. // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139, № 2. – P. 332–339.
- Fischer T.W., Acholz G., Knoll B. et al. // *J. Pineal. Res.* – 2001. – Vol. 31, № 1. – P. 39–45.
- Ciuffi M., Pisanello M., Pagliai G. et al. // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2003. – Vol. 71, № 3. – P. 59–68.
- Fischer T.W., Scholz G., Knoll B. et al. // *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.* – 2002. – Vol. 15, № 5. – P. 367–373.
- Ryoo Y.W., Suh S.I., Mun K.C. et al. // *J. Dermatol. Sci.* – 2001. – Vol. 27, № 3. – P. 162–169.
- Fischer T.W., Zbytek B., Sayre R.M. et al. // *J. Pineal. Res.* – 2006. – Vol. 40, № 1. – P. 18–26.
- Cho J.W., Kim C.W., Lee K.S. // *Oncol. Rep.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 573–577.
- Fischer T.W., Scholz G., Knoll B. et al. // *J. Pineal. Res.* – 2004. – Vol. 37, № 2. – P. 107–112.
- Vijayalaxmi, Reiter R.J., Meltz M.L. // *Mutat. Res.* – 1995. – Vol. 346, № 1. – P. 23–31.
- Vijayalaxmi, Reiter R.J., Sewerynek E. et al. // *Radiat. Res.* – 1995. – Vol. 143, № 1. – P. 102–106.
- Vijayalaxmi, Reiter R.J., Leal B.Z. et al. // *Mutat. Res.* – 1996. – Vol. 351, № 2. – P. 187–192.
- Kopjar N., Mioic S., Ramic S. et al. // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* – 2006. – Vol. 57, № 2. – P. 155–163.
- Vijayalaxmi, Reiter R.J., Herman T.S. et al. // *Mutat. Res.* – 1996. – Vol. 371, № 3–4. – P. 221–228.
- Blickenstaff R.T., Brandstadter S.M., Reddy S. et al. // *J. Pharm. Sci.* – 1994. – Vol. 83, № 2. – P. 216–218.
- Vijayalaxmi, Meltz M.L., Reiter R.J. et al. // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 425, № 1. – P. 21–27.
- Koc M., Taysi S., Buyukokuroglu M.E. et al. // *J. Radiat. Res.* – 2003. – Vol. 44, № 3. – P. 211–215.
- Taysi S., Koc M., Buyukokuroglu M.E. et al. // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 34, № 3. – P. 173–177.
- Erol F.S., Topsakal C., Ozveren M.F. et al. // *Neurosurg. Rev.* – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 65–69.
- Yilmaz S., Yilmaz E. // *Toxicol.* – 2006. – Vol. 222, № 2. – P. 1–7.
- Sener G., Atasoy B.M., Ersoy Y. et al. // *J. Pineal. Res.* – 2004. – Vol. 37, № 4. – P. 241–246.
- Kaya H., Delibas N., Serteser M. et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 1999. – Vol. 175, № 6. – P. 285–288.
- Karslioglu I., Ertekin M.V., Taysi S. et al. // *J. Radiat. Res.* – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 277–282.
- Serin M., Gulbas H., Gurses I. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2007. – Vol. 83, № 3. – P. 187–193.
- Koc M., Buyukokuroglu M.E., Taysi S. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 25, № 5. – P. 656–657.
- Maestroni G.J.M., Zammaretti F., Pedrinis E. // *J. Pineal. Res.* – 1999. – Vol. 27. – P. 145–153.
- Vijayalaxmi, Meltz M.L., Reiter R.J. et al. // *Ibid.* – P. 221–225.
- Karbownik M., Reiter R.J., Qi W. et al. // *Mol. Cell Biochem.* – 2000. – Vol. 211, № 1–2. – P. 137–144.
- Undeger U., Giray B., Zorlu A.F. et al. // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2004. – Vol. 55, № 5. – P. 379–384.
- Badr F.M., Habit O.H.M., Harraz M.M. // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 444, № 2. – P. 367–372.
- Mornjakovic Z., Scepovic M., Kundurovic Z. // *Med. Arch.* – 1991. – Vol. 45, № 1–2. – P. 9–10.
- Mornjakovic Z., Alicelebic S., Bilalovic N. et al. // *Ibid.* – 1998. – Vol. 52, № 4. – P. 183–184.
- Hussein M.R., Abu-Dief E.E., Abou El-Ghait A.T. et al. // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2006. – Vol. 87, № 3. – P. 237–250.
- Kim J.K., Lee C.J., Song K.W. et al. // *In Vivo.* – 1999. – Vol. 23, № 1. – P. 21–24.
- Kim J.K., Lee C.J. et al. // *Mutat. Res.* – 2000. – Vol. 449, № 1–2. – P. 33–39.
- Monobe M., Hino M., Sumi M., Uzawa A. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2005. – Vol. 81, № 11. – P. 855–860.
- Kundurovic Z., Scepovic M. // *Acta. Med. Jugosl.* – 1989. – Vol. 43, № 5. – P. 337–347.
- Kundurovic Z., Mornjakovic Z. // *Med. Arch.* – 1992. – Vol. 46, № 1–2. – P. 9–10.
- Kundurovic Z., Sofic E. // *J. Neural. Transm.* – 2006. – Vol. 113, № 1. – P. 49–58.
- Bhatia A.L. // *Environment. Toxicol. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 13–20.
- Sisodia R., Kumari S., Verma R.K. et al. // *J. Radiol. Prot.* – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 227–234.
- Manda K., Ueno M., Anzai K. // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 42, № 4. – P. 386–393.
- Sharma S., Haldar C. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2006. – Vol. 82, № 6. – P. 411–419.
- Yavuz M.N., Yavuz A.A., Ulku C. et al. // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35, № 4. – P. 288–294.
- Bartsch C., Kvetnoy I., Kvetnaia T. et al. // *Ibid.* – 1997. – Vol. 23, № 2. – P. 90–96.
- Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. et al. // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73, № 3. – P. 699–701.
- Lissoni P., Meregalli S., Nosetto L. et al. // *Oncol.* – 1996. – Vol. 53, № 1. – P. 43–46.
- Berk L., Berkey B., Rich T. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68, № 3. – P. 852–857.
- Ghielmini M., Pagani O., de Jong J. et al. // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 80. – P. 1058–1061.
- Vijayalaxmi, Thomas C.R., Reiter R.J. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 10. – P. 2575–2601.
- Cerea G., Vaghi M., Ardizzoia A. et al. // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23, № 2C. – P. 1951–1954.
- Lissoni P., Chillelli M., Villa S. et al. // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35, № 1. – P. 12–15.
- Lissoni P. // *Pathol. Biol.* – 2007. – Vol. 55, № 3–4. – P. 201–204.

Надходження до редакції 26.09.2007.

Прийнято 25.10.2007.

Адреса для листування:  
Іваненко Марина Олегівна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна