

МЕЛАТОНІН ЯК ГЕПАТОПРОТЕКТОР ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

МЕЛАТОНІН ЯК ГЕПАТОПРОТЕКТОР ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ – Дана робота містить огляд даних літератури щодо фізіологічної ролі мелатоніну та значення мелатонінових рецепторів у реалізації його ефектів. Показано вплив мелатоніну на синтез інсуліну, профіль глюкози та його значення в патогенезі цукрового діабету. Також розглянуто можливі механізми дії мелатоніну як фармакологічного препарату, а саме, його антиоксидантний ефект, вплив на систему оксиду азоту, взаємодію із специфічними мелатоніновими рецепторами та інші. Всі ці механізми, ймовірно, лежать в основі його гепатопротекторного впливу при цукровому діабеті.

МЕЛАТОНИН КАК ГЕПАТОПРОТЕКТОР ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ – Эта работа содержит обзор данных литературы о физиологической роли мелатонина и значение мелатониновых рецепторов в реализации его эффектов. Показано влияние мелатонина на синтез инсулина, профиль глюкозы и его значение в патогенезе сахарного диабета. Также рассмотрены возможные механизмы действия мелатонина как фармакологического препарата, а именно, его антиоксидантный эффект, влияние на систему оксида азота, взаимодействие со специфическими мелатонинowymi рецепторами и другие. Все эти механизмы, вероятно, лежат в основе его гепатопротекторного действия при сахарном диабете.

MELATONIN AS HEPATOPROTECTOR AT DIABETES – This paper reviews scientific information about physiological role of melatonin and melatonin receptors value in implementing its effects. The effect of melatonin on the synthesis of insulin, glucose profile and its role in the pathogenesis of diabetes are also discussed. The predictable mechanisms of melatonin's action of as a pharmacological drug, namely its antioxidant effects, effects on nitric oxide system, interaction with specific melatonin receptors, and others are shown. All these mechanisms are likely to underlie its hepatoprotective influence at diabetes.

Ключові слова: мелатонін, мелатонінові рецептори, цукровий діабет, печінка.

Ключевые слова: мелатонин, мелатониновые рецепторы, сахарный диабет, печень.

Key words: melatonin, melatonin receptors, diabetes, liver.

Мелатонін (МТ) позиціонується на сьогодні не тільки як регулятор циркадних ритмів в організмі людини, а і як один з найефективніших антиоксидантів та імунomodуляторів. Результати наукових досліджень вказують на провідну роль МТ у регуляції функції підшлункової залози, а саме, секреції інсуліну, а отже, патогенезі цукрового діабету (ЦД) [1, 2]. Разом з тим, цілий ряд дослідників вказує на протективний ефект МТ при даному захворюванні [3]. Дані літератури також свідчать про провідну роль печінки в розвитку метаболічних ускладнень у хворих на діабет, а зміна її функціонального стану безпосередньо впливає на перебіг та компенсацію ЦД [4, 5]. Частота ураження печінки на фоні ЦД складає 64–88 % [6]. Експериментальні та клінічні дані вказують на виражену гепатопротекторну дію МТ при цілому ряді патологічних процесів [7, 8]. Відомо, що фізіологічна, а тому і фармакологічна дія мелатоніну здійснюється як на системному, так і на клітинному рівнях [9]. В останньому випадку через специфічні мелатонінові рецептори (МР), полі-

морфізм яких має значення як у розвитку ЦД, так і в прояві його фармакологічних ефектів МТ. У даній роботі проаналізована фізіологічна роль МТ, його вплив на синтез інсуліну та профіль глюкози, механізми фармакологічної дії МТ, які проявляються його вираженими антиоксидантними властивостями, пригніченням синтезу оксиду азоту, взаємодії із наявним специфічним МР та впливом на обмін речовин.

Фізіологічна роль мелатоніну

МТ, як епіфізарний гормон, відкрив дерматолог А. Б. Лернер у 1958 році [7, 10–12]. Фізіологічний контроль ендокринної функції епіфіза щодо синтезу мелатоніну здійснюється, як відомо, світловим режимом. Інформація про зміни освітленості сприймається сітківкою та передається в епіфіз по нейронах супрахіазматичного ядра гіпоталамуса. У темний час доби сигнали від власне цього ядра викликають збільшення синтезу і вивільнення норадреналіну, який, у свою чергу, збуджує рецептори, розташовані на мембрані пінеалоцитів, стимулюючи, таким чином, синтез МТ. Світло пригнічує продукцію і секрецію мелатоніну, і тому його максимальний рівень в епіфізі й крові людини і тварин спостерігається в нічні години, а мінімальний – у ранкові й денні [7, 13].

МТ за хімічною будовою – це N-ацетил-5-метокситриптамін або N-[2-(5метокси-1H-індол 5-іл)етил] ацетиламід). Попередником МТ є N-ацетилсеротонін. Ключовим ферментом його синтезу є мелатонін-серотонін-N-ацетилтрансфераза. Синтез МТ відбувається із триптофану за участю ферменту триптофангидроксилази. Проміжним продуктом синтезу є серотонін (5-окситриптамін). Саме з останнього під дією гідроксиіндол-0-метилтрансферази синтезується МТ [1, 14]. Період напівжиття гормону в крові становить близько 30 хв.

У даний час встановлено, що синтез МТ відбувається не тільки в епіфізі. Екстрапінеальний мелатонін поширений в організмі людини і тварин. Клітини, що продукують МТ виявлені в шлунково-кишковому тракту (ШКТ), дихальних шляхах, підшлунковій залозі, надниркових залозах, щитоподібній залозі, тимусі, мозочку, нирках, плаценті та інших органах. Крім того, встановлено, що активний синтез МТ може відбуватися в таких зовсім неендокринних клітинах як еозинофільних лейкоцитах, тромбоцитах і ендотеліоцитах [10].

За короткий період часу МТ стає біодоступним до всіх тканин організму [15]. Гормон має гідрофільні й ліпофільні властивості, тому легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр та й через усі клітинні мембрани. МТ може впливати практично на всі клітини організму, тому володіє широким спектром фізіологічних функцій, основними з яких є участь у формуванні ендокринних біологічних ритмів організму, циклу сон-неспання, регуляції температури тіла, участь в антиоксидантному захисті організму, імунomodулювальна дія [16]. Секреція МТ впливає на ритм

функціонування ендокринної, імунної та лімфатичної систем [17].

Реалізація ефектів МТ відбувається через специфічні рецептори, які локалізуються в товщі плазматичної та ядерної мембран клітин-мішеней. У плазматичній мембрані знайдено та охарактеризовано три мембранозв'язані рецептори МТ: МТ1 (М-1а, МТNR1А), МТ2 (М-1b, МТNR1В) і МТ3 (М-1с, МТNR1С) [11].

Рецептори відповідальні за хронобіологічну дію супрахіазматичного ядра – центрального пейсмейкера. МТ1- і МТ2-рецептори експресовані на периферичних органах і клітинах, де відповідають за ряд імунологічних функцій, контролюють вазомоторні реакції та ін. Активація МТ1-рецепторів супроводжується вазоконстрикцією, МТ2 – вазодилатацією. В подальшому було встановлено, що рецептори МТ3 типу зв'язуються з хінонредуктазою-2. Хінонредуктаза бере участь у системі антиоксидантного захисту організму. МТ володіє, хоча і значно меншою, спорідненістю до кальмодуліну, а також до ядерних рецепторів сімейства ретиноевої кислоти: ROR-β1, ROR-β2 і RZR-в. Перші два підтипи беруть участь у модуляції імунологічних процесів, останній у центральній нервовій системі, в тому числі в епіфізі [18].

МТ1- і МТ2-рецептори належать до родини G-білком з'єднаних, семи трансмембранних рецепторів, це 350 і 363 амінокислоти у довжину відповідно, з розрахованими молекулярними масами 39–40 кДа. Ці унікальні рецептори мають різноманітні молекулярні структури, хромосомні локалізації та фармакологічні характеристики. Активація, залежно від типу рецептора, опосередковується через внутрішньоклітинну передачу сигналу шляхом зміни діяльності аденілатциклази, фосфоліпази С та А2, калієвих та кальцієвих каналів, гуанілатциклази. Тканини, які містять функціональні МТ1- і МТ2-рецептори, – це сітківка, супрахіазматичне ядро, церебральні та периферичні артерії, нирки, кора надниркових залоз, підшлункова залоза, клітини імунної системи [19, 20].

Фармакологічні властивості мелатоніну

Синтетично отриманий мелатонін достатньо вивчений як фармакологічний препарат. Відомо, що парентерально введений мелатонін легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, швидко накопичується в лікворі й мозковій тканині. Максимальний рівень мелатоніну було виявлено в медіобазальному гіпоталамусі, посмугованому тілі й неокортексі у щурів через 1 год після введення. У людей щоденне до 6 г введення мелатоніну протягом 1 місяця не викликало побічних ефектів, окрім спазмів ШКТ в окремих досліджуваних пацієнтів. При застосуванні всередину пік концентрації мелатоніну спостерігається через годину, і досить високий рівень в плазмі крові зберігається ще протягом 3–4 год. Прийняті на сьогодні терапевтичні дози мелатоніну в складі лікарських препаратів і біологічно активних добавок становлять 3–6 мг. Більшість клінічних досліджень проведено з використанням власне цих доз препарату [21].

Період напіввиведення препарату становить близько 45 хв. Виводиться він, в основному, з сечею (89 % метаболітів у вигляді сульфатних і глюкуронових кон'югатів і 2 % у незмінному вигляді). Як лікар-

ський засіб МТ має ряд протипоказань: аутоімунні захворювання, лімфогранулематоз, лейкоз, лімфома, мієлома, епілепсія. Не рекомендовано використовувати МТ жінкам як в період очікуваної вагітності, через певну контрацептивну дію, так і при виношуванні вагітності, а також у період грудного вигодовування. Небезпечними є комбінації мелатоніну з інгібіторами моноаміноксидази, кортикостероїдами, циклоспоринами [22].

Препарат проявляє гіпнотичну та седативну дії, зумовлює антиейджинговий ефект, за рахунок обмеження глутаматної активності, проявляє виражену нейропротекторну дію, що зумовлює його застосування у комплексному лікуванні нейродегенеративних захворювань, в тому числі хвороби Альцгеймера та Паркінсона [23, 24]. МТ проявляє протипухлинну дію, яка на думку М. Karasek та К. Winczyk (2006), зумовлена впливом мелатоніну на RZR/ROR нуклеарні рецептори, а також антипроліферативною та проапоптичною активністю препарату [25]. В останні роки з'явилися повідомлення про наявність взаємозв'язку між естрогенами та антиканцерогенною дією препарату при раку грудей [26].

Вплив мелатоніну на синтез інсуліну та профіль глюкози

На сьогодні є чітке розуміння того, що мелатонін відіграє певну роль у патогенезі ЦД, його вплив на β-клітини, секрецію інсуліну і метаболізм глюкози має особливе значення. Опубліковано, що пінеалектомія значно знижує рівень інсуліну, відповідно підвищує рівень глюкози і порушує толерантність до глюкози, ці ефекти можна повністю або частково усунути шляхом застосування МТ. Дані спостереження вказують на те, що МТ пригнічує розвиток діабету 1 типу, разом з тим, як пінеалектомія має протилежний ефект [12].

На відміну від МТ секреція інсуліну в нічний час є мінімальною. Добові коливання рівня глюкози, які мають назву "феномен ранкової зорі" (down phenomenon), характеризуються підвищенням рівня глюкози крові у ранкові години. Така відмінність секреції МТ та інсуліну зумовлена різними біологічними функціями гормонів [27].

При ЦД 1 і 2 типів відбувається порушення зв'язку між опосередкованими МТ циркадними ритмами і секрецією інсуліну. За даними В. И. Коненкова та ін., 2013, дефіцит інсуліну при ЦД 1 типу супроводжується підвищенням продукції МТ в епіфізі, ЦД 2 типу навпаки, характеризується зниженням секреції МТ [28].

Результати експериментальних досліджень показали, що в епіфізектомованих тварин спостерігається гіперглікемія, зниження толерантності до глюкози, підвищення рівня загальних ліпідів і неестерифікованих жирних кислот, підвищення рівня холестерину, перерозподіл фракції вільного і зв'язаного інсуліну, зниження вмісту інсуліну в крові, посилення розвитку експериментального діабету. В той же час, використання МТ у епіфізектомованих тварин підвищувало рівень інсуліну, зменшувало рівень гіперглікемії і нормалізувало толерантність до вуглеводів. Введення екзогенного МТ сприяло також підвищенню вмісту імунореактивного інсуліну в плазмі крові [7, 27].

Епіфізектомія самок щурів NOD, які, як відомо, характеризуються високою частотою розвитку інсулі-

нозалежного діабету, прискорює розвиток діабету, а введення МТ уповільнює розвиток даного захворювання і підвищує тривалість життя тварин [27].

Згідно з результатами досліджень М. Akmalі та співав, при стрептозоточиному діабеті у щурів гіперглікемія поєднувалася зі зниженням толерантності до вуглеводного навантаження, пригніченням активності глюкокінази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в печінці й погіршенням антиоксидантного статусу. Введення МТ в дозі 5 мг/кг протягом 15 днів, не тільки знижувало рівень глюкози в плазмі, холестерину та тригліцеридів, але також впливало на вуглеводний обмін в гепатоцитах за рахунок підвищення активності глюкокінази, гексокінази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, ключових ферментів вуглеводного обміну [29].

Результати експериментальних досліджень показали, що введення внутрішньочеревно МТ з розрахунку 10 мг/кг, починаючи з 5 доби, впродовж 7 діб щурам з явним цукровим діабетом, який викликали шляхом введення 5 % розчину алоксану моногідрату внутрішньочеревно в дозі 170 мг/кг маси та які перебували за умов цілодобової темряви, призвело до нормалізації рівня базальної глікемії. Також введення МТ сприяло нормалізації активності таких досліджуваних показників, як глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, відновленого глутатіону та глутатіон пероксидази у печінці щурів [30].

Разом з тим, результати досліджень щодо впливу МТ не є однозначними. Так, дані одного з досліджень показали, що повторне введення МТ щурам (парентерально, 10 мг/кг, 18 днів) не вплинуло на рівень глікемії і оксидантний статус тварин [31]. Більше того, інші науковці стверджують, що при пероральному введенні (з водою, 4 мкг/мл, 12 тижнів), щурів годували за стандартним типом дієти без обмежень і утримали в світловому режимі 12:12 год, відзначалося зниження маси тіла, рівня глікогену печінки і рівня глюкози в плазмі, а у самців (на відміну від самок) – і вмісту інсуліну в крові [32]. При додаванні МТ до ізолюваних острівців підшлункової залози спостерігалося помітне пригнічення секреції інсуліну β -клітинами і посилення експресії та секреції глюкагону α -клітинами. За даними досліджень I. Vahr та співавт., проведених *in vivo*, тривале пероральне введення МТ щурам провокувало гіперглікемію із зростанням концентрації глюкагону в плазмі [33]. Такі протиріччя наштовхують на думку про те, що дія МТ може бути генетично зумовленою поліморфізмом мелатонінових рецепторів.

Поліморфізм гена МТ2, а саме його варіанти: rs1387153, rs10830963 асоційовані із рівнем глікемії натще, секрецією інсуліну і ЦД. Наявність алеля Т локуса rs1387153, а також комбінації генетичних ознак, включаючи МТ2 та інші гени: GSK, GSKR, G6PC2 становлять ризик розвитку гіперглікемії і ЦД [28].

Отримані дані великомасштабного метааналізу GWAS показали, що зміна в МТNR1В є широко поширеним генетичним фактором, що визначає рівень глюкози натще у здорових, осіб без цукрового діабету. Було показано, що МТNR1В виявляється в панкреатичних острівцях, зокрема в бета і альфа-клітинах. Крім того, експресія гена МТNR1В була збільшена в ізолюваних острівцях алелей носіїв rs10830963.

Рецептор МТNR1В пов'язаний із сповільненим виділенням інсуліну і зниженням чутливості бета-клітин до глюкози, що збільшує ризик розвитку діабету осіб з G аллелю rs10830963 [34]. Таким чином, саме від поліморфізму мелатонінових рецепторів залежить рівень глікемії натще, функція в-клітин підшлункової залози і схильність до розвитку ЦД.

Механізми гепатопротекторного впливу мелатоніну

Відомо, що МТ є досить сильним і ефективним перехоплювачем вільних радикалів. Цей епіфізарний індоламін взаємодіє з високотоксичним гідроксилрадикалом, забезпечуючи місцевий захист проти окиснювального пошкодження біомолекул у клітині [35]. Антиоксидантна дія МТ виникає за рахунок кетонольної таутомерії молекули МТ з утворенням активної ОН-групи, яка може виступати донором протонів. Окрім прямого антирадикального ефекту, гормон діє як вторинний антиоксидант, стимулюючи активність таких антиоксидантних ферментів як глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза [36].

Результати експериментальних та клінічних досліджень показали, що ця речовина має виражений імунomodуючий потенціал. Було показано, що такі параметри імунної відповіді як кількість імунокomпeтентних клітин та їх субпопуляцій, проліферація лімфоцитів, рівень різноманітних цитокінів у крові контролюються та корелюють із синтезом та секрецією пінеального МТ та змінюються за умови екзогенного введення препарату [24, 25]. Показано, що імунomodуюча дія мелатоніну може бути пов'язана з інгібуванням продукції оксиду азоту шляхом пригнічення активності індукцйбельної NO-синтази і зменшення індукованої продукції NFkB [37]. Здатність мелатоніну знижувати вміст прозапальних цитокінів при IP може бути зумовлена здатністю цього гормону впливати на Toll-подібні рецептори (клас білків, що відіграють ключову роль в ініціації імунної відповіді) TLR3 та TLR4 [38].

Гепатопротекторна дія МТ, на думку R. Schmidt, полягає в його здатності нейтралізувати перекишене окиснення ліпідів печінки, зазвичай визначають за вмістом малонового діальдегіду, крім того підвищує активність антиоксидантних ферментів печінки, таких, як супероксиддисмутаза, каталази, відновленого глутатіону, а також зменшувати рівень сироваткових ферментів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази та білірубину [39].

Позитивний вплив МТ на стан печінки було підтверджено цілим рядом експериментальних досліджень [40–43]. Так, I. Ф. Мещишен, I. В. Мацьопа (2008) показали, що додаткове введення мелатоніну стимулює захисні антиоксидантні системи організму при гострому токсичному гепатиті, викликаному тетрахлоретаном [36]. Здатність препарату знижувати активність ферментів цитолізу, пригнічувати активність процесів ліпопероксидації, змінювати активність печінкових ферментів антиоксидантного захисту СОД, каталази, вміст відновленого глутатіону за умов токсичного ураження печінки чотирихлористим вуглецем була підтверджена іншими дослідниками [40,

44, 45]. Препарат підвищував виживання тварин, знижував активність АсАТ та АлАТ, мієлопероксидази, активність процесів переокиснення мембранних ліпідів та кількість гепатоцелюлярних некрозів при ацетамінофеновому гепатиті у мишей [46–48]. Про ефективність застосування МТ за умов ураження печінки аліловим спиртом свідчило про зниження активності процесів цитолізу та ліпопероксидації, наростання вмісту відновленого глутатіону в печінці [45]. Встановлено, що повторне введення екзогенного МТ покращувало морфофункціональний стан печінки при ураженні адриаміцином, кадмієм, доксорубіцином та іншими токсичними агентами [39].

Було показано, що механізм гепатопротекторного впливу МТ за умов імунологічного ураження ліпополісахаридами та БЦЖ вакциною зумовлений зв'язуванням вільних радикалів, підвищенням активності супероксиддисмутази та зниженням вмісту прозапальних цитокінів (IL-1 та TNF- α) [49].

Грунтовний аналіз даних літератури дозволив припустити, що одним із важливих механізмів гепатопротекторного впливу МТ є його здатність впливати на синтез оксиду азоту, яка підтверджена цілим рядом експериментальних досліджень [41, 50, 51]. Дослідження W.-G. Deng і співав. (2006) показали, що така його властивість пояснюється інгібуючим впливом на активацію транскрипції iNOS шляхом інгібування діяльності білка p300 гістон ацетилтрансферази, і тим самим пригнічується ацетилювання p52, його зв'язування та трансактивація [52]. Результати досліджень E. Crespo та співав. (1999) показали, що введення МТ при ендотоксемії, викликаній ліпополісахаридами, призводить до дозозалежного пригнічення активності iNOS [41]. Встановлено здатність мелатоніну знижувати виділення судинного оксиду азоту [39]. Результати проведених досліджень показали, що МТ пригнічує синтез оксиду азоту в печінці при сепсисі, токсичному ураженні печінки афлатоксिनном, метанолом, тіоацетамідом та на тлі ураження іонізуючою радіацією [39].

При ішемії-реперфузії печінки препарат знижував процеси цитолізу, покращував вуглеводний обмін та підвищував швидкість реперфузії [42, 43]. За умов внутрішньопечінкового холестази, викликаного α -нафтилізотіоціанатом, та позапечінкового стази жовчі, зумовленого перев'язкою жовчних проток, мелатонін сприяв зниженню швидкості процесів ліпопероксидації, активності маркерних печінкових ферментів АсАТ, АлАТ, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, вмісту білірубину в сироватці крові, наростала активність печінкових антиоксидантних ферментів, гістологічно зменшувалася кількість зон некрозу гепатоцитів [39, 53–55].

Проведені нами дослідження, показали, що введення МТ за умов токсичного, холестатичного, циротичного та ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки характеризується вираженим позитивним впливом цього середника на морфофункціональний стан досліджуваного органа, про що свідчить тенденція до відновлення трабекулярної структури, відсутність ознак холестази, зменшення кількості дистрофічно та некротично змінених гепатоцитів [56]. Встановлено достовірне зниження концентрацій прозапальних ци-

токінів IL-1 β , IL-6 та TNF- α , активацію процесів мітохондріального дихання, відновлення активності ізоформ 2E1 та 3A цитохрому P450 в печінці, зменшення ознак метаболічного ацидозу та ступеня ендотоксемії. Виражена антирадикальна активність мелатоніну проявлялася зниженням вмісту продуктів ліпопероксидації та відновленням активності ферментів антиоксидантного захисту [57]. Введення препарату при АНІТ-індукованому холестазі спричиняло стимуляцію синтезу та виділення жовчі з відновленням співвідношення між її компонентами. Ми вперше встановили здатність мелатоніну індукувати експресію eNOS при ішемії-реперфузії печінки [55]. Аналізуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що механізм гепатопротекторного впливу мелатоніну пов'язаний з його вираженою антиоксидантною дією, здатністю пригнічувати виділення деяких прозапальних цитокінів, селективно інгібувати активність індуцибельної синтази оксиду азоту. Деякі дослідники пов'язують захисний ефект препарату з його прямою взаємодією з G-протеїновими мелатоніновими рецепторами гепатоцитів [39]. Тому перспективним є з'ясування ролі поліморфізму мелатонінових рецепторів у гепатопротективному впливі мелатоніну.

Перспективи застосування мелатоніну як гепатопротекторного засобу в умовах цукрового діабету

Гіперглікемія при ЦД є однією із провідних ланок, що підсилює розвиток окисного стресу, в результаті котрого збільшується утворення активних форм кисню в мітохондріях і знижується активність ендогенних антиоксидантів. Порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу відіграє роль не тільки в патогенезі ЦД, але і в розвитку й прогресуванні його ускладнень, тому виникає потреба у використанні в якості додаткової терапії екзогенних антиоксидантів, серед яких МТ є одним із сильних поглиначів вільних радикалів [2].

МТ відіграє важливу роль як в патогенезі цукрового діабету, так і в регуляції функцій печінки. Проведений аналіз наукових досліджень вказує на можливість фармакогенетичні особливості дії препарату на стан печінки в умовах цукрового діабету, що потребує подальших експериментальних та клінічних досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арушанян Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 44–49.
2. Mikojaiczuk M. Rola melatoniny w cukrzycy typu 2 / M. Mikojaiczuk // Diabetologia Kliniczna. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 136–143.
3. Эльбекийн К. С. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете / К. С. Эльбекийн, А. Б. Муравьева, Е. В. Пажитнева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 178–181.
4. Albright E. S. The liver, liver disease, and diabetes mellitus / E. S. Albright, D. S. H. Bell // The Endocrinologist – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 58–66.
5. Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: A mechanism for diabetic chronic liver disease / A. N. Lucchesi, N. T. Freitas, L. L. Cassettari [et al.] // Acta Circular. Brassily. – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 502–508.

6. Хворостінка В. М. Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет / В. М. Хворостінка, Т. А. Моїсенко // *Врачебная практика*. – 2002. – № 3. – С. 61–65.
7. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В. Н. Анисимов // СПб. : Изд.-во “Система”, 2007. – С. 40.
8. Антонюк-Щеглова І. А. Досвід застосування мелатоніну в літніх хворих із цукровим діабетом 2 типу / І. А. Антонюк-Щеглова // *Ендокринологія*. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 32–38.
9. Association of genetic variant rs10830963 of melatonin receptor 1B gene in women with gestational diabetes mellitus / Z. Deng, Q. Q. Shu, Y. H. Chen [et al.] // *Zhonghua Wei Chan Yi Xue Za Zhi*. – 2011. – Vol. 14. – P. 666–669.
10. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции / И. Ф. Беленичев, Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий [и др.] // *Соврем. пробл. токсикологии*. – 2003. – № 2. – С. 2–16.
11. Борисёнок О. А. Биологическая роль мелатонина и его клиническое применение / О. А. Борисёнок, К. М. Бушма // *Медицинские новости*. – 2011. – № 1. – С. 26–29.
12. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes / E. Peschke // *Journal of Pineal Research*. – 2008. – № 44. – P. 26–40.
13. Рапопорт С. И. Мелатонин: перспективы применения в клинике / Рапопорт С. И. – ИМА-ПРЕСС, 2012. – С. 8–12.
14. Дорогой А. П. Мелатонин – основной гормон передней доли эпифиза (шишковидной залози) / А. П. Дорогой // *Український кардіологічний журнал*. – 2006. – № 99. – С. 105.
15. Macchi M. M. Human pineal physiology and functional significance of melatonin / M. M. Macchi, J. N. Bruce // *Front. Neuroendocrinol.* – 2004. – № 25. – P. 177–195.
16. Коркушко О. В. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции / О. В. Коркушко // *Мед. всевіт*. – 2003. – № 2. – С. 84–93.
17. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина / Ю. И. Бородин, В. А. Труфакин, С. В. Мичурина, А. В. Шурлыгина // *Новосибирск : Издательский дом “Манускрипт”, 2012. – С. 208.*
18. Датијева В. К. Перспективы применения мелатонина в клинической практике / В. К. Датијева, Е. Е. Васенина, О. С. Левин // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2013. – № 1. – С. 47–51.
19. Dubocovich M. L. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals / M. L. Dubocovich, M. Markowska // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 101–110.
20. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions / R. M. Slominski, R. J. Reiter, N. Schlabritz-Loutsevitch [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – № 351(2). – P. 152–166.
21. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике / В. Э. Мендель, О. И. Мендель // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 336–341.
22. Савченкова Л. В. Лекарственная коррекция нарушений сна / Л. В. Савченкова, А. А. Рошупкин // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можяєва*. – 2012. – Т. 13, №1. – С. 7–10.
23. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? / Э. Б. Арушанян // *Эксп. и клин. фармакология*. – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 74–79.
24. Radogna F. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation / F. Radogna, M. Diederich, L. Ghibelli // *Biochem. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 80 (12). – P. 1844–1852.
25. Karasek M. Melatonin in Humans / M. Karasek, K. Winczyk // *J. Physiology and Pharmacology*. – 2006. – Vol. 57 (Supp. 5). – P. 19–39.
26. Involvement of the MT1 melatonin receptor in human breast cancer / P. T. Ram, J. Dai, L. Yuan [et al.] // *Cancer Lett.* – 2002. – Vol. 179. – P. 141–150.
27. Роль хронофізіологічного маркера мелатоніну в розвитку цукрового діабету / І. П. Бухтіярова, С. М. Дрогвоз, Т. Д. Бахтеева, А. В. Кононенко // *Клінічна фармація*. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 10–12.
28. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения / В. И. Коненков, В. В. Климонтов, С. В. Мичурина [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2013. – № 2. – С. 11–16.
29. Akmal M. Pre- and post-treatment of streptozotocin administrated rats with melatonin: effects on some hepatic enzymes of carbohydrate metabolism / M. Akmal, R. Ahmadi, M. Vessal // *Arch. Iran Med.* – 2010. – № 13. – P. 105–110.
30. Вплив мелатоніну на окремі показники антиоксидантного захисту в печінці щурів з алоксановим діабетом за умов цілодобової темряви / І. Ф. Мешишен, О. Ю. Кушнір, І. М. Яремій, І.-С. В. Мешишен // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 137–140.
31. Арушанян Э. Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных) / Э. Б. Арушанян // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – № 2. – С. 35–40.
32. Prolonged melatonin administration in 6-month-old Sprague-Dawley rats: metabolic alterations / V. Bojkova, P. Orendas, L. Friedmanova [et al.] // *Acta Physiol Hung.* – 2008. – Vol. 95. – P. 65–76.
33. Melatonin stimulates glucagon secretion in vitro and in vivo / I. Bahr, E. Muhlbauer, H. Schulte, E. Peschke // *J. Pineal. Res.* – 2011. – Vol. 50. – P. 336–344.
34. Langenberg C. Common genetic variation in the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) is associated with decreased early-phase insulin response / C. Langenberg, L. Pascoe // *Diabetol.* – 2009. – Vol. 52. – P. 1537–1542.
35. Мешишен І. Ф. Мелатонін: обмін та механізм дії / І. Ф. Мешишен, В. П. Пішак, І. І. Заморський // *Буковин. мед. вісн.* – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 3–15.
36. Мешишен І. Ф. Показники про- та антиоксидантної систем нирок щурів при токсичному гепатиті та дії мелатоніну за різної тривалості світлового дня / І. Ф. Мешишен, І. В. Мацьопа // *Експ. та клін. фізіологія та біохімія*. – 2008. – № 4. – С. 11–14.
37. Барабой В. А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина / В. А. Барабой // *Укр. біохім. журн.* – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 5–11.
38. Kang J.-W. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway / J.-W. Kang, E.-J. Koh, S.-M. Lee // *J. Pineal. Res.* – 2011. – Vol. 50. – P. 403–411.
39. Schmidt R. Hepatoprotective actions of melatonin: Possible mediation by melatonin receptors / R. Schmidt // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – № 16 (48). – P. 6087–6097.
40. Melatonin attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced apoptotic liver damage in D-galactosamine-sensitized mice / H. Wang, D. X. Xu, J. W. Lu [et al.] // *Toxicology*. – 2007. – Vol. 237. – P. 49–57.
41. Melatonin inhibits expression of the inducible NO synthase II in liver and lung and prevents endotoxemia in lipopolysaccharide-induced multiple organ dysfunction syndrome in rats / E. Crespo, M. Machas, D. Pozo [et al.] // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 1537–1546.
42. Melatonin pretreatment improves liver function and hepatic perfusion after hemorrhagic shock / A. M. Mathes, D. Kubulus, S. Pradarutti [et al.] // *Shock*. – 2008. – Vol. 29. – P. 112–118.
43. Melatonin protects from hepatic reperfusion injury through inhibition of IKK and JNK pathways and modification of cell proliferation / R. Liang, A. Nickkholgh, K. Hoffmann [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2009. – Vol. 46. – P. 8–14.
44. Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats / L. B. Zavodnik, I. B. Zavodnik, E. A. Lapshina [et al.] // *Cell Biochem. Funct.* – 2005. – № 23. – P. 353–359.

45. Therapeutic value of melatonin in an experimental model of liver injury and regeneration. / F. Sigala, S. Theocharis, K. Sigalas [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 270–279.
46. Mechanisms of protection by melatonin against acetaminophen-induced liver injury in mice / T. Matura, T. Nishida, A. Togawa [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2006. – Vol. 41. – P. 211–219.
47. Sener G. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion / G. Sener, O. Tosun, A. O. Sehirli // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 72 (24). – P. 2707–2718.
48. Sener G. Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study / G. Sener, A. O. Sehirli, G. Ayanoplu–Duger // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 61–68.
49. Protective effect of melatonin against liver injury in mice induced by Bacillus Calmette–Guerin plus lipopolysaccharide / H. Wang, W. Wei, Y.–X. Shen [et al.] // *World Journal of Gastroenterology* – 2004. – № 10(18). – P. 2690–2696.
50. Effect of exogenous melatonin on hepatic energetic status during ischemia/reperfusion: possible role of tumor necrosis factor–alpha and nitric oxide / S. Rodriguez–Reynoso, C. Leal, E. Portilla [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2001. – Vol. 100. – P. 141–149.
51. Zhang W. H. Melatonin abates liver ischemia/reperfusion injury by improving the balance between nitric oxide and endothelin / W. H. Zhang, J. Y. Li, Y. Zhou // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2006. – Vol. 5. – P. 574–579.
52. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase–2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding / W.–G. Deng, S.–T. Tang, H.–P. Tseng, K. K. Wu // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 518–524.
53. Ohta Y. Preventive effect of melatonin on the progression of alpha–naphthylisothiocyanate induced acute liver injury in rats / Y. Ohta, M. Kongo, T. Kishikawa // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 34. – P. 185–193.
54. Successively postadministered melatonin prevents disruption of hepatic antioxidant status in rats with bile duct ligation / Y. Ohta, Y. Imai, T. Matura [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 367–374.
55. Олещук О. М. Ефективність мелатоніну при внутрішньопечінковому холестази / О. М. Олещук : матеріали наук.-прак. конф. “Довкілля і здоров’я” 27–28 квітня 2012 р., Тернопіль. – С. 149.
56. Олещук О. М. Роль системи оксиду азоту в патогенезі уражень печінки різного ґенезу : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д. мед. наук. – Тернопіль, 2013. – 38 с.
57. Олещук О. М. Прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці щурів при її ішемії-реперфузії за присутності модуляторів синтезу оксиду азоту / О. М. Олещук // *Мед. хімія.* – 2012. – № 2, Т. 6. – С. 49–53.

Отримано 20.02.15