

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-11-32-37

МЕЛАТОНИН И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПЕЧЕНИ

Э. Б. Арушанян¹

Гормональный (эпифизарный) и внеэпифизарный мелатонин участвует в контроле над основными физиологическими функциями печени. При различных видах её патологии он, по многочисленным экспериментальным данным, обеспечивает отчётливый гепатопротекторный эффект. Это позволяет предполагать возможность его использования в клинических условиях для профилактики и лечения различных заболеваний печени.

Ключевые слова: мелатонин; физиология печени; гепатопатология.

Основной гормон эпифиза мелатонин (МТ) обладает широким спектром биологической активности, связанной с его универсальной способностью вмешиваться в разные физиологические процессы в организме человека и позвоночных животных [3]. Как показывают многочисленные исследования преимущественно последних лет, обобщённые в настоящей работе, МТ, в том числе, способен менять нормальную и патологически изменённую деятельность печени, играя в последнем случае отчётливую защитную роль.

МТ и физиология печени

Деятельность печени МТ модулирует 2 путями. Во-первых, в качестве нейrogормона, продуцируемого пинеалоцитами эпифиза с последующей доставкой током крови в печень. Во-вторых, посредством структурного аналога гормона, синтезируемого на месте, непосредственно в печёночной ткани. Такой внеэпифизарный МТ, который выполняет роль паракринной сигнальной молекулы и регионально координирует клеточные функции, идентифицирован во многих органах и тканях. В связи с этим физиологические и биохимические возможности МТ такого происхождения привлекают особое внимание исследователей. В приложении к деятельности печени следует подчеркнуть несколько моментов, связанных с оценкой физиологических и лечебных возможностей МТ.

Прежде всего, одним из важнейших источников МТ на периферии являются богатые серотонином энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта. У животных некоторых видов содержание его в органах пищеварения порой оказывается в десятки раз выше, чем в крови. Локально, как и в железе, он образуется из триптофана и проходит аналогичные этапы синтеза с привлечением соответствующих ферментов, воздействуя на идентифицированные специфические

МТ рецепторы. Показательно, что при нагрузке триптофаном содержание МТ в крови дозозависимо повышается не только у интактных, но и у эпифизэктомированных крыс. Наконец, если выработка эпифизарного гормона подчинена суточному периодизму, то темпы образования МТ в желудочно-кишечном тракте в большей степени синхронизированы с ритмом приёма пищи [5, 27, 28].

Как известно, печень занимает важное место в регуляции метаболических процессов, в первую очередь, обмена углеводов и липидов, а также обеспечивает защиту организма от различных видов интоксикации. В печени образуется глюкоза, из которой в последующем синтезируется гликоген, депонируемый в её ткани. Уже давно описанная способность МТ вмешиваться в метаболизм углеводов, в том числе в печени, несомненно, является важной составной частью его участия в поддержании энергетического гомеостаза организма в целом, а потому и возможной заинтересованности в генезе сахарного диабета.

Это подтверждал проведенный нами ранее анализ значительного экспериментального и клинического материала, который, однако, оставил открытым вопрос о направленности влияния экзогенно вводимого эпифизарного гормона на уровень гликемии. Дело в том, что при использовании у здоровых животных и людей получены противоречащие друг другу доказательства существования у МТ как гипо-, так и гипергликемических свойств. В то же время в условиях патологии он чаще более однозначно демонстрировал антидиабетическую активность [1].

В связи с обсуждаемой проблемой представляет интерес ряд новых экспериментальных фактов. Так, повышение плазменного уровня МТ сопровождалось усилением его связывания со специфическими рецепторами в гомогенатах печени грызунов, которое во времени совпадало с подъёмом концентрации глюкозы в крови [39]. У лишённых мембранных МТ рецепто-

¹ ГУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

ров обоих типов (MT₁ и MT₂) мышцей обнаруживали нарушения в суточной динамике содержания плазменной глюкозы, коррелировавшие с изменением паттерна экспрессии часовых генов как в печени, так и в скелетных мышцах животных. Способность MT участвовать в регуляции ритмических колебаний углеводного гомеостаза подтверждается также ограничением с его помощью печёночного глюконеогенеза [14, 36].

Точно также в норме MT не оказывает одностороннего влияния на регуляцию в печени обмена липидов (синтез холестерина и желчных кислот). По крайней мере, в исследовании N. Morigi, et al. [33], выполненном на крысах, было установлено, что у здоровых животных в условиях естественного пищевого режима длительное (до месяца) введение MT (4 мг/кг) не оказывает достоверного действия на плазменный уровень липидов и липопротеинов. Подобно углеводному метаболизму, ситуация резко меняется при поражении печени. В условиях чрезмерной нагрузки жирами и в случае моделирования различных видов патологии печени, а также в клинике у MT обнаруживаются отчетливые гипохолестеринемические свойства.

Что касается защитной, антитоксической роли MT для деятельности печени и всего организма, то она самым непосредственным образом связана с его влиянием на процесс образования и выделения желчи. Формирование последней зависит от сопряжённой деятельности собственных клеток печёночной паренхимы гепатоцитов и эпителиальных клеток, выстилающих желчные каналы — холангиоцитов, и направлено на модификацию и экскрецию токсинов самого различного происхождения. К изучению холангиоцитов сегодня наблюдается повышенный интерес, поскольку их повреждение и пролиферация сопряжены с распространёнными холангиопатиями и процессами склерозирования печёночной ткани. Кроме того, функция таких клеток активно контролируется значительным числом гуморальных и гормональных факторов, и среди последних важное место принадлежит, очевидно, MT.

Свидетельством его прямой зависимости в контроле над желчеобразующей функцией печени служат несколько моментов. Во-первых, на это указывает высокое содержание MT в самой желчи, где он обнаружен в концентрации на 2–3 порядка выше, чем в плазме крови, в светлое время суток у дневных животных. Во-вторых, в гепатоцитах и холангиоцитах чрезвычайно высока плотность специфических MT рецепторов. В-третьих, через клеточные элементы того и другого типа реализуется одна из ведущих — антиоксидантная миссия MT [2, 17, 19, 40].

Учитывая тот факт, что ритморганизующая активность играет важную роль в биологии MT, данное обстоятельство нельзя сбрасывать со счётов и при оценке его гепатотропных свойств. Хотя для ритма выработки внеэпифизарного MT, как отмечалось, большое значение имеет частота приёма пищи, несомненно, следует принимать в расчёт и роль суточного перио-

дизма, в организации которого активно участвует MT, секретируемый эпифизом и максимально вырабатывающийся в тёмное время суток. Согласно общепринятым представлениям, циркадианному (околосуточному) ритму подчинена деятельность всех органов и систем организма, в том числе желудочно-кишечного тракта. Действительно, введение экзогенного MT и эпифизэктомия отражаются на циркадианном колебании секреторной активности печени, в том числе и на экспрессии идентифицированных в ней часовых генов, а также на суточной динамике экспрессии MT рецепторов на мембранах её клеточных элементов [23, 53].

MT и патология печени

Согласно результатам многочисленных исследований, MT демонстрирует многосторонние гепатопротекторные свойства при различных видах патологии. Среди них нарушения углеводного и жирового обмена, холангиопатии, фиброз, поражения печени при ишемии-реперфузии, разнообразных токсических воздействиях. В защитном действии MT участвует много факторов при ведущей роли антиоксидантной активности [9, 31].

Метаболические нарушения. Оптимизирующее влияние MT на печёночный углеводный метаболизм, как отмечалось, осуществляется наиболее выражено при его грубом нарушении в условиях сахарного диабета (СД). На различных моделях экспериментального СД, как *in vivo*, так и *in vitro* продемонстрированы антидиабетические свойства MT, которые во многом базируются на конкурентных отношениях с инсулином. Эта форма активности обеспечивается посредством разных типов преимущественно мембранных MT рецепторов, выявленных на клеточных элементах поджелудочной железы. Реализация протективного эффекта происходит, очевидно, двумя основными путями: на клеточном уровне за счёт выраженного антиоксидантного действия, а на системном — благодаря хронотропной, ритморганизующей активности MT [1, 38, 44].

В защитной противодиабетической функции MT углеводы печени, очевидно, принимают самое прямое участие. В частности, как показано в одном из исследований, если у здоровых крыс хроническое введение MT (в дозе 10 мг/кг) существенно не меняло уровень гликемии при незначительных сдвигах в активности антиоксидантных ферментов, то у животных, на которых моделировали стрептозотоциновый СД, всё выглядело иначе. В этих условиях ограничению гипергликемии сопутствовало восстановление активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транслоказы в печёночной ткани со снижением уровня закиси азота в крови [48]. По другим данным, повторное применение MT (5 мг/кг) в меньшей дозе у животных с аналогичной моделью СД, нормализуя плазменное содержание глюкозы, точно также увеличивало активность печё-

ночных ферментов, участвующих в её метаболизме (глюкокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) [6].

В жировом обмене печень участвует, как известно, двумя путями — через воздействие желчи на жиры кишечника и непосредственно за счёт синтеза холестерина. Показана способность МТ влиять на оба процесса, причём в последнее время он привлекает к себе особое внимание исследователей, благодаря возможности с его помощью ослаблять проявления жировой (как алкогольной, так и неалкогольной) болезни печени. Причина интереса очевидна — рост в мире числа случаев такой патологии, сочетающейся с метаболическим синдромом, с последующей трансформацией в стеатогепатит, фиброз и цирроз печени [49].

Как установлено в опытах на крысах, содержащихся на богатой жирами диете, и на мышках особой линии (ob/ob) с генетическим ожирением, длительное (до 12 недель) парентеральное либо с питьевой водой введение МТ (2 – 10 мг/кг) в разных дозах значительно ослабляло процессы стеатоза и воспаления в печени животных. Этому сопутствовало снижение уровня сывороточных ферментов (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы) и содержания общего холестерина и триглицеридов в печени. Одновременно уменьшался прооксидантный статус крови, а в печени нарастала антиоксидантная активность в виде усиления процессов перекисного окисления липидов с повышением функции супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, падением концентрации малонового диальдегида [37, 54]. В этой связи важно подчеркнуть роль митохондрий клеток печени в развитии и патогенезе неалкогольного стеатогепатита. Положение существенное, поскольку митохондриальная защита рассматривается в качестве важной мишени для антиоксидантного действия МТ [35, 50].

Подобные сведения давали право рассматривать МТ в качестве эффективного (в связи с отсутствием токсичности) средства для терапии метаболического синдрома [47]. При этом интересно, что экспериментально обосновано его возможное профилактическое использование в том числе у женщин в менопаузе, как известно, склонных к ожирению. Оказалось, что у самок овариэктомированных крыс развивается выраженный стеатоз печени с нарастанием процессов окислительного стресса. Указанные нарушения не возникают в случаях, когда они длительно (до 3 недели) внутрь получали МТ (10 мг/кг) [20].

Нарушения в процессах образования и экскреции желчи. Такого рода патология в значительной мере связана с дефектами в деятельности холангиоцитов. Играя ключевую роль в процессах образования желчи, в то же время при патологии они оказываются причиной хронических поражений печени в виде распространённых холангиопатий. В случаях повреждения или будучи выведены из нормального состояния какими-либо патогенными воздействиями, холангиоциты начинают активно пролиферировать. Тогда они стано-

вятся источником различных цитокинов, факторов роста, нейропептидов и гормоноподобных веществ, так или иначе модифицирующих гомеостаз желчи [15, 34]. Поэтому вмешательства, направленные на нормализацию функции и ограничение пролиферации холангиоцитов, к числу которых принадлежит и применение МТ, должны быть востребованы в практике борьбы с хроническими заболеваниями печени.

В самом деле, МТ отчётливо тормозит гиперплазию холангиоцитов у животных с экспериментальным холестазом, чаще всего моделируемом лигированием желчевыводящих путей. При этом отмечается снижение внутрипечёночной массы желчи, уменьшение плазменного содержания билирубина и уровня трансаминаз. *In vitro* при добавлении МТ происходит отчётливое ограничение пролиферации холангиоцитов, и это действие предупреждается антагонистом МТ рецепторов лузиндолом [41, 50].

Повреждению печени при перевязке желчевыводящих путей неизменно сопутствует усиление процессов окислительного стресса в её ткани. За счёт своих выраженных антиоксидантных свойств МТ их ограничивает параллельно ослаблению выраженности холестаза. Его отчётливый гепатопротекторный эффект проявляется в более резком, по сравнению с некоторыми другими антиоксидантами, накоплении глутатиона в печени, повышении активности антиоксидантных ферментов и снижении уровня малонового диальдегида. Знаменательно, что такой результат удаётся получить при применении МТ в достаточно низких (0,5 мг/кг) дозах [30, 32].

Помимо холеангиопатий, ещё одним тяжёлым последствием лигирования желчевыводящих путей служит усиленная гибель гепатоцитов вследствие нарастающего апоптоза. При этом увеличивается выработка провоспалительных медиаторов, изменяется активность каспаз и проапоптотических факторов с одновременной дисфункцией гомеостаза эндоплазматического ретикулаума. МТ в значительной дозе (100 мг/кг внутрибрюшинно в течение 2 недель) отчётливо ограничивал выраженность апоптоза и сопутствующих ему явлений. Это подтверждают результаты экспериментов на культуре клеток печени (НерG2). Кроме того, опыты с использованием различных агонистов МТ рецепторов свидетельствуют о том, что действие МТ в отношении апоптоза реализуется, в основном, за счёт мобилизации мембранных МТ рецепторов только одного (МТ₂) типа [45].

Фиброз печени. Представляет собой компенсаторный патологический процесс, который проявляется в замещении специфической ткани печени соединительнотканью элементами. Фиброз, сопутствующий многим видам печёночной патологии, способен в последующем трансформироваться в необратимый и опасный для жизни цирроз печени. Потому остро стоит вопрос о поиске средств для терапии и профилакси-

ки фиброза, среди которых в последнее время привлекает к себе внимание МТ.

Получен целый ряд, пока только экспериментальных, доказательств его воздействия на такого рода патологический процесс, моделируемый у грызунов преимущественно с помощью четырёххлористого углерода. Как установлено, МТ при парентеральном введении (5 – 10 мг/кг) либо приёме с питьевой водой существенно ограничивает дифференцировочный потенциал звёздчатых клеток (клеток Ито) в сторону миофибробластов с последующим ограничением аккумуляции фибронектина в перисинусоидальном пространстве печени [4, 22].

При этом у МТ показана способность противодействовать фиброзу на разных этапах его развития несколькими путями, среди которых ведущую роль играют, несомненно, его антиоксидантная и противовоспалительная активность [11, 24]. За счёт указанных свойств осуществляется целый ряд важных антифиброзных эффектов. Так, у крыс, получавших четырёххлористый углерод в сочетании с МТ (10 мг/кг), установлено значимое ограничение печёночного фиброгенеза, совпадавшее с увеличением активности глутатионпероксидазы и падением уровня малонового диальдегида в гомогенатах печени. Этому сопутствовало восстановление активности аланин- и аспартат-трансаминаз в плазме крови животных [22]. Повторное применение у мышей МТ в дозах 5 или 10 мг/кг после 2-недельного применения четырёххлористого углерода снижало ранее повышенный уровень мРНК коллагенов I и II, ростового фактора TGF и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Наличие при этом отчётливого антифиброзного эффекта подтверждали и гистопатологические данные [10]. Подобные сведения позволяют говорить о возможности поливалентного вмешательства МТ в профибриногенные генетические механизмы печени. Защитное влияние на печень МТ может реализоваться также через ингибирование активности 5-липоксигеназы звёздчатых клеток посредством ядерных орфановых, но не мембранных МТ рецепторов [43].

Для осуществления антифиброзного действия МТ, как оказалось, вполне могут быть использованы стволовые клетки. Если введение МТ (5 мг/кг) мышам, получавшим четырёххлористый углерод, сочеталось с пересадкой им стволовых клеток из пульпы зуба человека, это заметно сдерживало развитие у животных не только фиброзного, но даже цирротического повреждения печени. Гепатопротекция сочеталась с одновременной активацией ядерного фактора транскрипции (NF-каппа-B) и восстановлением активности печёночных аминотрансфераз крови [8].

Ишемия-реперфузия при трансплантации печени. С таким явлением приходится сталкиваться в трансплантологии в случае пересадок печени либо при хирургических вмешательствах, связанных с пережатием питающих её сосудов, а также при шоке разного гене-

за. Спустя какое-то время кровоснабжение может восстанавливаться, благодаря феномену реперфузии, которая, однако, ведёт к тяжёлым осложнениям в виде отторжения трансплантата, либо воспалительного процесса с последующим некрозом печёночной ткани. И чем позже после ишемии происходит реперфузия, тем меньше шансов спасти поражённый орган [42].

Подобно пересадке других органов (почки, сердце), ишемия-реперфузия печени сопровождается многофакторными нарушениями, среди которых лидирует усиление окислительного стресса. Исходя из важности антиоксидантных свойств МТ для его терапевтических возможностей, уже аргументировано существуют основания предполагать вероятную востребованность индоламина и при такого рода патологии. Подтверждением тому служит целый ряд экспериментальных доказательств.

Как показано в опытах на грызунах, введение МТ (обычно в дозе 10 мг/кг) за определённое время до ишемии и вскоре после реперфузии печени, снижая концентрацию свободных радикалов кислорода и повышая содержание глутатиона в её ткани, одновременно ослабляло экспрессию мРНК индуцируемой синтазы NO. Наряду с этим, установлено ограничение апоптоза гепатоцитов и снижение уровня в крови животных аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Оказалось, что гепатопротекторный эффект МТ в условиях ишемии-реперфузии во многом реализуется также через активацию каскада MEK-ERK сигнального пути [16, 25, 26]. Существенно, что защитное влияние МТ на печень в такой ситуации сопряжено с ограничением экспрессии белка некоторых факторов воспаления, подобных ФНО-альфа, и с уменьшением проницаемости митохондриальных мембран гепатоцитов [7].

На эффективности гепатопротекции, вызываемой МТ, при ишемии-реперфузии сказывается ряд переменных факторов. К их числу относится, например, возраст животных. Так, на фоне пересадки печени старым крысам, сопровождавшейся большей выраженностью окислительного стресса и более высоким значениями плазменных аминотрансфераз, чем у молодых особей, МТ демонстрировал более отчётливое защитное действие [21]. Учитывая роль суточного периодизма для физиологии МТ, изменение светового режима содержания заметно отражалось на результатах трансплантации печени у мышей [54].

Токсические поражения печени. Согласно общепринятым представлениям, печень является не только центральным органом, обеспечивающим защиту организма человека и животных от различных видов интоксикации, но и органом, принимающим на себя первый “удар” любого вида агрессии. И вполне естественно, что МТ, с помощью разных механизмов улучшая её деятельность, должен, так или иначе, участвовать в защите от повреждения самой печени и в печёночных процессах детоксикации.

Многочисленные свидетельства в пользу такого рода протекции недавно представлены в фундаментальной обзорной работе E. Esteban-Zubero, et al. [13]. Как следует из приводимых ими сведений, доминирующим клеточным механизмом, который сближает многие виды интоксикации, является усиление свободнорадикальных процессов вследствие запуска окислительного и/или нитрозактивного стресса. МТ с его надёжными антиоксидантными свойствами неизменно обеспечивает ограничение агрессии свободных радикалов. Это касается отравления солями тяжёлых металлов, пестицидами, никотином, применения некоторых химиотерапевтических препаратов, септической токсемии. Подтверждения этому представлены и в целом ряде как ранее, так и позднее появившихся исследований, часть из которых рассматривается ниже.

Так, нитропруссид натрия, применяемый в качестве антигипертензивного и антиангинального средства, способен провоцировать у людей токсическое поражение целого ряда внутренних органов из-за образования свободных радикалов закиси азота. Как установлено на печёночных гомогенатах крыс, предварительное введение МТ (10 мг/кг) обеспечивало подъём в печени уровня глутатиона, прежде сниженный при интоксикации этим веществом, с одновременной нормализацией активности основных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). Такой факт позволил авторам исследования рекомендовать внедрение препаратов МТ с профилактическими целями в практику сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с нитропруссидом натрия [18].

У МТ показаны защитные возможности при поражении печени не только какими-либо химическими агентами. В частности, у кроликов с гепатитом, вызванным заражением вирусом геморрагической болезни, применение МТ (10 или 20 мг/кг) в разные сроки постинфекционного периода ограничивало экспрессию воспалительных цитокинов и некоторых ростовых факторов с одновременным усилением экспрессии внеклеточной митоген-активируемой протеин киназы (ERK) [29]. На крыс МТ в аналогичных дозах, ослабляя проявления окислительного стресса, оказывал гепатопротекторное действие при радиоактивном облучении [12].

Такого рода факты совпадают с результатами опытов *in vitro*. Как установлено на культуре изолированных гепатоцитов крыс, если добавление к ней антидепрессанта амитриптилина провоцировало токсический эффект с генерацией свободных радикалов, усилением перекисного окисления липидов и быстрой гибелью клеток, то внесение в среду МТ (1 мМ) обеспечивало отчётливый протективный эффект [52]. Аналогичная закономерность показана на изолированных гепатоцитах человека при воздействии на них диметилсульфоксидом в высокой концентрации [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МТ, секретлируемый эпифизом, как и его аналог, образующийся в периферических тканях, в частности, в органах желудочно-кишечного тракта, обладает широким спектром биологической активности. Это касается и его участия в регуляции функционального состояния печени посредством специфических рецепторов. В то же время, обеспечивая защиту печени от разного рода патогенных воздействий, МТ пока преимущественно в экспериментальных условиях способен ограничивать выраженность в ней метаболических расстройств, холангиопатий, фиброза, токсических поражений, ослаблять проявления ишемии-реперфузии в гепатотрансплантологии. Защитные свойства МТ определяются включением целого комплекса молекулярных механизмов, среди которых одну из ведущих ролей играет его многофакторное влияние на процессы окислительного стресса. Учитывая естественное происхождение МТ, низкую токсичность и весьма убедительный экспериментальный фактический материал, в настоящее время есть, как представляется, достаточные основания для широкой апробации данного вещества в клинических условиях с целью последующего внедрения в практику профилактической и лечебной гепатологии в качестве надёжного и безопасного лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Проблемы эндокринологии*, **58**(3), 35 – 41 (2012).
2. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(5), 44 – 49 (2012).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Мелатонин: биология, фармакология, клиника*, Ставрополь (2015).
4. Д. С. Налобин, М. В. Ломоносова, В. А. Голиченков, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **161**(2), 807 – 810 (2016).
5. D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, G. Venegas, et al., *Cell Mol. Life Sci.*, **71**(16), 2997 – 3025 (2014).
6. M. Akmal, R. Ahmadi, M. Vessal, *Arch. Iran. Med.*, **13**(2), 105 – 110 (2010).
7. H. H. Chen, Y. T. Chen, C. G. Yang, et al., *J. Pineal Res.*, **61**(1), 52 – 66 (2016).
8. Y. A. Cho, K. Noh, S. S. Jue, et al., *J. Pineal Res.*, **58**(1), 127 – 135 (2015).
9. C. Chojnacki, E. Walecka-Kapica, M. Romanowski, et al., *Cur. Pharm. Des.*, **20**(30), 4828 – 4833 (2014).
10. I. Crespo, B. San-Miguel, A. Fernandez, et al., *Transl. Res.*, **165**(2), 346 – 357 (2015).
11. N. Das, A. Mandala, S. Naaz, et al., *J. Pineal Res.*, **62**(4), 110 – 125 (2017).
12. M. A. El-Missiry, T. A. Fayed, M. R. El-Sawy, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **66**(2), 278 – 286 (2007).
13. E. Esteban-Zubero, M. A. Alatorre-Jimenez, L. Lopez-Pingarron, et al., *Pharmacol. Res.*, **105**(2), 108 – 120 (2016).
14. J. A. Faria, A. Kinote, L. M. Ignacio-Souza, et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **305**(2), E230 – E242 (2013).
15. A. Franchitto, P. Onori, A. Renzi, et al., *Ann. Transl. Med.*, **1**(3), 27 – 30 (2013).
16. S. A. Gim, P. O. Koh, *J. Surg. Res.*, **198**(1), 226 – 236 (2015).
17. S. Glasser, Y. Hari, H. Francis, *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, **3**(1), 35 – 43 (2014).

18. Z. Goc, W. Szaroma, E. Kapsta, *Chin. J. Physiol.*, **60**(1), 1 – 10 (2017).
19. C. Hall, K. Sato, N. Wu, et al., *Gene Expr.*, **17**(2), 155 – 171 (2017).
20. D. A. Hermoso, L. B. Shimada, E. H. Gilglioni, et al., *Life Sci.*, **157**(1), 178 – 186 (2016).
21. J. A. Hernandez, *An. R. Acad. Nac. Med.(Madrid)*, **128**(3), 391 – 415 (2011).
22. R. T. Hong, J. M. Xu, Q. Mei, *World. J. Gastroenterol.*, **15**(12), 1452 – 1458 (2009).
23. P. Houdek, M. Novakova, L. Polidarova, et al., *Horm. Behav.*, **83**(1), 1 – 5 (2016).
24. W. Hu, Z. Ma, S. Jang, et al., *J. Pineal Res.*, **60**(2), 121 – 131 (2016).
25. J. W. Kang, E. J. Koh, S. M. Lee, *J. Pineal Res.*, **50**(4), 403 – 411 (2011).
26. R. Kireev, S. Bitoun, S. Cuesra, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **701**(1 – 3), 185 – 193 (2013).
27. S. J. Konturek, P. C. Konturek, I. Brzozowska, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**(3), 381 – 405 (2007).
28. I. M. Kvetnoy, *Histochem. J.*, **31**(1), 1 – 12 (1999).
29. A. Laliena, B. San Miguel, I. Crespo, et al., *J. Pineal Res.*, **53**(3), 270 – 278 (2012).
30. P. M. Lopez, I. T. Finana, M. G. De Agueda, et al., *J. Pineal Res.*, **28**(3), 143 – 149 (2000).
31. A. M. Mathes, *World J. Gastroenterol.*, **16**(48), 6087 – 6097 (2010).
32. P. Montilla, A. Cruz, F. J. Padillo, et al., *J. Pineal Res.*, **31**(2), 138 – 144 (2001).
33. N. Mori, H. Aoyama, T. Murase, *Acta Pathol. Jpn.*, **39**(10), 613 – 618 (1989).
34. M. K. Munshi, S. Priester, E. Gaudio, et al., *Am. J. Pathol.*, **178**(2), 472 – 484 (2011).
35. F. Nassir, J. A. Jbdah, *Int. J. Mol. Sci.*, **15**(5), 8713 – 8742 (2014).
36. S. Owino, S. Contrers-Alcantara, K. Baba, *PLoS*, **11**(1), 148 – 155 (2016).
37. M. Pan, Y. L. Song, J. M. Xu, *J. Pineal Res.*, **41**(1), 79 – 94 (2006).
38. E. Peschke, E. Muhlbauer, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **24**(5), 829 – 841 (2010).
39. A. M. Poon, E. H. Choy, S. F. Pang, *Biol. Signals Resept.*, **10**(6), 367 – 378 (2001).
40. R. J. Reiter, S. A. Rosales-Corral, L. G. Manchester, et al., *Cur. Pharm. Res.*, **20**(30), 4788 – 4801 (2014).
41. A. Renzi, S. Glaser, S. Demorrow, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **301**(4), G634 – G643 (2011).
42. E. Sewerynek, R. J. Reiter, D. Melchiorri, et al., *Hepatogastroenterology*, **43**(10), 898 – 905 (1996).
43. S. Shajari, A. Laliena, J. Heegsma, et al., *J. Pineal Res.*, **59**(3), 391 – 401 (2015).
44. S. Sharma, H. Singh, N. Ahmad, et al., *Arch. Endocrinol. Metab.*, **59**(5), 391 – 399 (2015).
45. J. M. Sheen, Y. C. Chen, M. H. Hsu, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **17**(8), 136 – 143 (2016).
46. E. Solanas, C. Sostres, A. Sarrablo, et al., *Cells Tissues Organs.*, **200**(5), 316 – 325 (2015).
47. V. Srinivassan, Y. Ohta, J. Espino, et al., *Recent Pat. Endocrinol. Metab. Immune Drug Discov.*, **7**(1), 11 – 25 (2015).
48. E. J. Sudnikovich, Y. Z. Maksimovich, S. V. Zabrodskaya, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **569**(3), 180 – 187 (2007).
49. H. Sun, F. F. Huang, S. Qu, *Lipids Health Dis.*, **14**(1), 75 – 82 (2015).
50. Y. L. Tain, C. S. Hsieh, C. C. Chen, et al., *J. Pineal Res.*, **48**(3), 212 – 221 (2010).
51. D. X. Tan, L. C. Manchester, L. Qin, *Int. J. Mol. Sci.*, **17**(12), E212 – E230 (2016).
52. S. Taziki, M. R. Sattari, S. Dastmalchi, *Adv. Pharm. Bull.*, **5**(3), 329 – 334 (2015).
53. C. Venegas, J. A. Garcia, C. Doerrier, et al., *J. Pineal Res.*, **54**(3), 313 – 321 (2013).
54. D. Yuan, R. D. Collage, H. Huang, et al., *Proc. Nat. Scad. Sci. USA*, **113**(19), 5239 – 5244 (2016).

Поступила 11.05.17

MELATONIN AND LIVER ACTIVITY

E. B. Arushanyan

Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

The review summarizes recent experimental data about the role of pineal and extrapineal melatonin in control of the main physiological functions and pathology of the liver. According to numerous experimental data, melatonin exhibits clearly pronounced hepatoprotective effects in various types of liver pathology. This hepatoprotective activity can probably be used in clinical practice for both prophylaxis and treatment of various liver disorders.

Keywords: melatonin; liver physiology; liver pathology.