

Значение мелатонина для деятельности печени

Арушанян Э. Б.

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра фармакологии

Щетинин Е. В.

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра патологической физиологии

Ставропольский государственный медицинский университет

Автор для корреспонденции: Щетинин Евгений Вячеславович, **e-mail:** ev.cliph@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Аннотация

В обзоре представлены результаты экспериментальных данных и клинических наблюдений о роли мелатонина в регуляции функции печени. Гормональный (эпифизарный) и внеэпифизарный мелатонин участвует в контроле над основными физиологическими функциями печени, оказывая модулирующее действие. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии отчётливого гепатопротекторного эффекта гормона при различных видах патологии органа. Это позволяет предполагать возможность использования мелатонина в клинических условиях для профилактики и лечения различных печёночных заболеваний.

Ключевые слова: мелатонин, физиология печени, гепатопатология

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-2-35-50

Основной гормон эпифиза мелатонин (МТ) обладает широким спектром биологической активности, связанной с его универсальной способностью вмешиваться в самые 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

Установлено, что МТ модулирует функцию печени двумя путями. Во-первых, в качестве нейрогормона, продуцируемого специфическими клеточными элементами мозговой железы эпифиза – пинеалоцитами – с последующей доставкой током крови в печень. Во-вторых, посредством структурного аналога гормона, синтезируемого на месте, непосредственно в печёночной ткани. Такой внеэпифизарный МТ идентифицирован во многих органах и тканях, он выполняет в них роль паракринной сигнальной молекулы, регионально координируя клеточные функции. Потому физиологические и биохимические возможности МТ такого происхождения привлекают сегодня 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 некоторых видов животных его содержание в пищеварительных органах 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 [5,26,27].

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

Это подтвердил проведённый 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 таком использовании у здоровых животных и у 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 по времени совпадало с подъёмом концентрации глюкозы в крови [39]. Лишённые мембранных МТ рецепторов обоих типов (MT1 и MT2) нокаутные линии мышей 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 МТ участвовать в регуляции ритмических колебаний углеводного гомеостаза подтверждается также ограничением печёночного глюконеогенеза за счёт усиления функциональных отношений гипоталамических центров и печени [13].

Точно так же в норме МТ не оказывает однонаправленного влияния на регуляцию в печени обмена липидов, сопряженного с синтезом холестерина и желчных аминокислот. По крайней мере, ещё в исследовании Мори и соавторов [33] в опытах на крысах было установлено, что у здоровых животных в условиях естественного пищевого режима длительное (до месяца) введение МТ (4 мг/кг) не оказывает достоверного воздействия на плазменный уровень липидов и липопротеинов. Подобно углеводному метаболизму, ситуация резко меняется при поражениях печени. В условиях чрезмерной нагрузки жирами и в случае моделирования различных видов печёночной патологии, а также в клинике у МТ обнаруживаются отчетливые гипохолестеринемические свойства (см. ниже).

Что касается защитной, антитоксической роли МТ для деятельности печени и всего организма, то она самым непосредственным образом связана с его влиянием на процесс образования и выделения желчи. Её формирование зависит от сопряжённой деятельности собственных клеток печёночной паренхимы гепатоцитов и эпителиальных клеток, выстилающих желчные каналы – холангиоцитов, и направлено на модификацию и экскрецию из организма 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, МТ.

Свидетельством его роли в контроле над желчеобразующей функцией печени служат несколько моментов. Во-первых, на это указывает высокое содержание МТ 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 МТ рецепторов. В-третьих, через клеточные элементы того и другого типа рецепторов реализуется одна из ведущих – антиоксидантная миссия МТ [16,18,40].

Учитывая тот факт, что ритморганизующая активность играет важную роль в биологии МТ, данное обстоятельство нельзя сбрасывать со счётов и при оценке его гепатотропных свойств. С одной стороны, для ритма выработки внеэпифизарного МТ большое значение имеет частота приёма пищи. С другой, следует принимать в расчёт роль суточного периодизма, в организации которого активно участвует МТ, секретлируемый 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 МТ и эпифизэктомия отражаются на циркадианных колебаниях секреторной активности печени, в том числе и на экспрессии идентифицированных в ней часовых генов, а также на суточной динамике экспрессии МТ рецепторов на мембранах её клеточных элементов [22,53].

МТ и патология печени

Согласно результатам многочисленных исследований МТ 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. Ведущую роль в его защитном действии играет антиоксидантная активность [9,30].

Метаболические нарушения. Оптимизирующее влияние МТ на печёночный углеводный метаболизм, как отмечалось, оказывается наиболее выражено при его грубом нарушении в условиях сахарного диабета. На различных моделях экспериментального диабета, как *in vivo*, так и *in vitro* продемонстрированы антидиабетические свойства МТ, которые во многом базируются на конкурентных отношениях с инсулином. Эта форма активности обеспечивается посредством разных типов преимущественно мембранных МТ 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 МТ [2,36,38,44].

В защитной противодиабетической функции МТ углеводы печени, очевидно, принимают самое прямое участие. В частности, как показано в одном из исследований, если у здоровых крыс хроническое введение МТ (в дозе 10 мг/кг) существенно не меняло уровень гликемии при незначительных сдвигах в активности антиоксидантных ферментов, то у животных, на которых моделировали стрептозотоциновый диабет, всё выглядело иначе. В этих условиях ограничению гипергликемии МТ сопутствовало восстановление активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транслоказы в печёночной ткани со снижением уровня закиси азота в крови [48]. По другим данным, повторное применение меньшей дозы МТ (5 мг/кг) у животных с аналогичной моделью диабета, нормализуя плазменное содержание глюкозы, точно так же увеличивало активность печёночных 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. У МТ показана способность вмешиваться в оба процесса. В последнее время МТ 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, аккомпанирующей метаболическому синдрому, с последующей трансформацией в стеатогепатит, фиброз и цирроз печени [49].

Как установлено в опытах на крысах, содержащихся на богатой жирами диете и на мышах особой линии (ob/ob) с генетически ожирением, длительное (до 12 недель)

парентеральное либо с питьевой водой введение разных доз МТ (2-10 мг/кг) значительно ослабляло процессы стеатоза и воспаления в печени животных. Этому сопутствовало снижение уровня сывороточных ферментов (аланин аминотрансферазы, аспартат аминотрансферазы) и содержания общего холестерина и триглицеридов в печени. Одновременно падал прооксидантный статус крови, а в печени нарастала антиоксидантная активность в виде усиления процессов перекисного окисления липидов с повышением функции супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и 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 [35,51].

Подобные сведения давали право рассматривать МТ в качестве удобного (в связи с отсутствием токсичности) средства для терапии метаболического синдрома [47]. При этом интересно, что экспериментально обосновано его профилактическое использование в том числе у постменопаузных женщин, как известно, склонных к ожирению. Оказалось, что у самок овариэктомированных крыс развивается выраженный стеатоз печени с нарастанием процессов окислительного стресса. Указанные нарушения не развивались в случаях, когда они длительно (до 3 недель) перорально получали МТ (10 мг/кг) [19].

Нарушения в процессах образования и экскреции желчи. Такого рода патология в значительной мере связана с дефектами в нормальной деятельности холангиоцитов. Играя ключевую роль в процессах образования желчи, в тоже время при патологии они оказываются причиной хронических поражений печени в виде распространённых холангиопатий. В случае повреждения или будучи выведены из нормального состояния какими-либо патогенными воздействиями, холангиоциты начинают активно пролиферировать. В этом случае они становятся источником различных цитокинов, факторов роста, нейропептидов и гормоноподобных веществ, так или иначе модифицирующих гомеостаз желчи [14,34]. Поэтому вмешательства, направленные на нормализацию функции и ограничение пролиферации холангиоцитов, к числу которых принадлежит и МТ, уже а priori 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 внутривнутрипечёночной 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 ограничивает эти процессы пропорционально 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 от достаточно низких (0,5 мг/кг) доз МТ [29,32].

Помимо холангиопатий, 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 ретикулума. МТ, правда, в довольно значительной дозе (100 мг/кг внутривенно в течение 2 недель), отчётливо ограничивал выраженность апоптоза и сопутствующих ему явлений. Это подтверждают результаты экспериментов на культуре печёночных клеток (HepG2). Кроме того, опыты с использованием различных агонистов МТ рецепторов свидетельствуют, что действие МТ в отношении апоптоза реализуется в основном за счёт мобилизации мембранных МТ рецепторов только одного (MT2) типа [45].

Фиброз печени представляет собой компенсаторный патологический процесс, который проявляется в замещении специфической ткани печени соединительнотканскими 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 профилактики фиброза, среди которых в последнее время привлекает к себе внимание МТ. Получен целый ряд пока только экспериментальных доказательств его воздействия на 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 [4,21].

При этом у МТ показана способность противодействовать фиброзу на разных этапах развития несколькими молекулярными путями, среди которых ведущую роль играют, несомненно, его антиоксидантная и противовоспалительная активность [11,23]. За счёт указанных свойств проявляется 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 трансминаз в плазме крови животных [21]. Повторное применение у мышей 5 или 10 мг/кг МТ после 2-х недельной затравки токсикантом снижало ранее повышенный уровень мРНК коллагенов I и II, ростового фактора TGF и матричной металлопротеиназы (MMP-9). Подобные сведения позволяют говорить о возможности поливалентного вмешательства МТ в профибриногенные генетические механизмы печени. Наличие при этом отчётливого

антифиброзного эффекта подтверждали и гистопатологические данные [10]. Защитное влияние на печень МТ может реализоваться также через ингибирование активности 5-липоксигеназы звездчатых 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, получавших 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- κ B) и восстановлением активности печёночных аминотрансфераз крови [8].

Ишемия-реперфузия при трансплантации печени. С явлением ишемии-реперфузии приходится сталкиваться в трансплантологии в случае пересадки печени либо при хирургических вмешательствах, связанных с пережатием питающих её сосудов, а также при шоке разного генеза. Спустя какое-то время кровоснабжение может восстанавливаться, благодаря феномену реперфузии, что может привести к тяжёлым осложнениям в виде отторжения трансплантата либо воспалительного процесса с последующим некрозом печёночной ткани. Чем позже после ишемии происходит реперфузия, тем меньше шансов спасти поражённый орган [42].

Ишемия-реперфузия печени сопровождается многофакторными нарушениями, среди которых лидирует усиление окислительного стресса. Исходя из важности антиоксидантных свойств МТ для его терапевтических возможностей, уже а priori 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, снижало концентрацию свободных радикалов кислорода и повышало содержание глутатиона в её ткани. Одновременно ослаблялась экспрессия мРНК индуцибельной синтазы NO. Наряду с этим, установлено ограничение апоптоза гепатоцитов и снижение уровня в крови животных аланин аминотрансферазы и аспартат аминотрансферазы. Оказалось, что гепатопротекторный эффект МТ в условиях ишемии-реперфузии во многом реализуется также через активацию каскада MEK-ERK сигнального пути [15,24,25]. Существенно, что защитное влияние МТ на печень в такой ситуации сопряжено с ограничением экспрессии белка некоторых факторов воспаления, подобных TNF-альфа, и с уменьшением проницаемости митохондриальных мембран гепатоцитов [7].

На эффективности гепатопротекции 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 [20]. Учитывая роль суточного периодизма для физиологии МТ, изменение светового режима содержания заметно отражалось на результатах трансплантации печени у мышей [54].

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

В самом деле, многочисленные свидетельства в пользу такого рода протекции недавно представлены в фундаментальной обзорной работе Esteban-Zubero E. и соавторов [12]. Как следует из приводимых 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, терапии некоторыми химиотерапевтическими препаратами, септической токсемии. Подтверждения тому 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 антистенокардитического 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, с одновременной нормализацией активности основных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). Такой факт позволил авторам исследования рекомендовать внедрение препаратов МТ с профилактическими целями в практику комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний нитропруссидом натрия [17].

У МТ показаны защитные возможности при поражениях 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 протеинкиназы (ERK) [28]. На крыс МТ в аналогичных дозах, ослабляя проявления окислительного стресса, оказывал гепатопротекторное действие при радиоактивном облучении [31].

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

Заключение

Мелатонин (МТ), секретируемый 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 продемонстрировал способность ограничивать выраженность в ней метаболических расстройств, холангиопатий, фиброза, токсических поражений, ослаблять проявления ишемии-реперфузии в гепатотрансплантологии. Протективные 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, достаточно оснований 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.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (3): 35-41.
2. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2012; 75 (5): 44-49.
3. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Мелатонин: биология, фармакология, клиника. Ставрополь; 2015. 396 с.
4. Налобин Д.С., Супруненко Е.А., Голиченков В.А. Влияние мелатонина на дифференцировочный потенциал клеток ито при индуцированном фиброзе печени мыши. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2016; 161 (6): 807-811.
5. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas Tan G., Reiter R.J. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol. Life Sci.* 2014; 71(16): 2997-3025.

6. Akmal M., Ahmadi R., Vessal M. Pre-and post-treatment of streptozocin administered rats with melatonin: Effects on some hepatic enzymes of carbohydrate metabolism. *Arch. Iran. Med.* 2010; 13 (2): 105-110.
7. Chen H.H., Chen Y.T., Yang C.G., Chen K.-H., Sung P.-H. et al., Melatonin pretreatment enhances the therapeutic effects of exogenous mitochondria against hepatic ischemia–reperfusion injury in rats through suppression of mitochondrial permeability transition. *J.Pineal Res.* 2016; 61 (1): 52-66. doi: 10.1111/jpi.12326
8. Cho Y.A., Noh K., Jue S.S., Lee S.-Y. and Kim E.-Ch. Melatonin promotes hepatic differentiation of human dental pulp stem cells: clinical implications for the prevention of liver fibrosis. *J.Pineal Res.* 2015; 58 (1): 127-135. doi: 10.1111/jpi.12198
9. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Romanowski M., Chojnacki J., Klupinska G. Protective role of melatonin in liver damage. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (30): 4828-4833. doi: 10.2174/1381612819666131119102155
10. Crespo I., San-Miguel B., Ferenandez A., Ortiz de Urbina J., González-Gallego J., Tuñón M. J. Melatonin limits the expression of profibrogenic genes and ameliorates the progression of hepatic fibrosis in mice. *Transl. Res.* 2015; 165 (2): 346-357. doi: 10.1016/j.trsl.2014.10.003
11. Das N., Mandala A., Naaz S., Giri S., Jain M. et al., Melatonin protects against lipid-induced mitochondrial dysfunction in hepatocytes and inhibits stellate cell activation during hepatic fibrosis in mice. *J.Pineal Res.* 2017; 62 (4): 110-125. doi: 10.1111/jpi.12404
12. Esteban-Zubero E., Alatorre-Jimenez M.A., Lopez-Pingarron L., Reyes-Gonzales M.C., Almeida-Souza P., Cantín-Golet A., Ruiz-Ruiz F.J., Tan D.-X., García J.J., Reiter R.J. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol. Res.* 2016; 105 (2): 108-120. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.018
13. Faria J.A., Kinote A., Ignacio-Souza de Araújo L.M., Razolli D.S., Doneda D.L., Paschoal L.B., Lellis-Santos C., Bertolini G.L., Velloso L.A., Bordin S., Anhê G.F. Melatonin acts through MT1/MT2 receptors to activate hypothalamic Akt and suppress hepatic gluconeogenesis in rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2013; 305 (2): E230-E242. doi: 10.1152/ajpendo.00094.2013
14. Franchitto A., Onori P., Renzi A., Carpino G., Mancinelli R., Alvaro D., Gaudio E. Recent advances on the mechanisms regulating cholangiocyte proliferation and the significance of the neuroendocrine regulation of cholangiocyte pathophysiology. *Ann. Transl. Med.* 2013; 1 (3): 27-30. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2012.10.03
15. Gim S.A., Koh P.O. Melatonin attenuates hepatic ischemia through mitogen-activated protein kinase signaling. *J. Surg. Res.* 2015; 198 (1): 228-236. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.043
16. Glasser S., Hari Y., Francis H., Alpini G. Melatonin regulation of biliary functions. *Hepatobiliary Surg.Nutr.* 2014; 3 (1): 35-43.
17. Goc Z., Szaroma W., Kapsta E., Dziubek K. Protective effects of melatonin on the activity of SOD, CAT, GSH-PX and GSH content in organs of mice after administration of SNP. *Chin. J. Physiol.* 2017; 60 (1): 10p. doi: 10.4077/CJP.2017.BAF435
18. Hall C., Sato K., Wu N. et al. Regulators of Cholangiocyte Proliferation. *Gene Expr.* 2017; 17 (2): 155-171. doi: 10.3727/105221616X692568
19. Hermoso D.A., Shimada L.B., Gilglioni E.H., Constantin J., Mito M.S., Hermoso A.P.M., Salgueiro-Pagadigorria C.L., Iwamoto E.L.I. Melatonin protects female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency. *Life Sci.* 2016; 157: 178-186. doi: 10.1016/j.lfs.2016.05.044
20. Hernandez J.A. Effect of Pretreatment with Melatonin on the Oxidative and Inflammatory Damage Induced by Hepatic Ischemia/Reperfusion in Zucker Rats. *An. R. Acad. Nac. Med. (Madrid)* 2011; 128 (3): 391-415.
21. Hong R.T., Xu J.M., Mei Q. Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (12): 1452-1458. doi: 10.3748/wjg.15.1452

22. Houdek P., Novakova M., Polidarova L., Sládek M., Sumová A. Melatonin is a redundant entraining signal in the rat circadian system. *Horm. Behav.* 2016; (3): 1-5. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.006
23. Hu W., Ma Z., Jang S., Fan Ch., Deng Ch. et al. Melatonin: the dawning of a treatment for fibrosis? *J. Pineal Res.* 2016; 60 (2): 121-131. doi: 10.1111/jpi.12302
24. Kang J.W., Koh E.J., Lee S.M. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway. *J. Pineal Res.* 2011; 50 (4): 403-411. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00858.x
25. Kireev R., Bitoun S., Cuesra S., Tejerina A., Ibarrola C., Moreno E., Vara E., Tresguerres J.A.F. Melatonin treatment protects liver of Zucker rats after ischemia/reperfusion by diminishing oxidative stress and apoptosis. *European Journal of Pharmacology* 2013; 701 (1-3): 185-193. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.038
26. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowska I., Pawlik M., Sliwowski Z., Cześnikiewicz-Guzik M., Kwiecień S., Brzozowski T., Bubenik G.A., Pawlik W.W. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased Gastrointestinal Tract (GIT). *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (3): 381-405.
27. Kvetnoy I.M., Extrapineal melatonin: Location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.* 1999; 31 (1): 1-12. doi: 10.1023/A:1003431122334
28. Laliena A., San Miguel B., Crespo I., Alvarez M., González-Gallego J. and Tuñón M.J. Melatonin attenuates inflammation and promotes regeneration in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 270-278. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00995.x
29. Lopez P.M., Finana I.T., De Agueda M.G., Sánchez E.C., Montilla Muñoz M.C., Álvarez J.P. and De La Torre Lozano E.J. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats: comparison with the effect of S-adenosyl-l-methionine. *J. Pineal Res.* 2000; 28 (3): 143-149. doi: 10.1034/j.1600-079X.2001.280303.x
30. Mathes A.M. Hepatoprotective actions of melatonin: Possible mediation by melatonin receptors. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6087-6097. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6087
31. El-Missiry M.A., Fayed T.A., El-Sawy M.R., El-Sayed A.A. Ameliorative effect of melatonin against gamma-irradiation-induced oxidative stress and tissue injury. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2007; 66 (2): 278-286. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.03.008
32. Montilla P., Cruz A., Padillo F.J., Túnez I., Gascon F., Muñoz M.C., Gómez M. and Pera C. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal Res.* 2001; 31 (2): 138-144. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.310207.x
33. Mori N., Aoyama H., Murase T. Anti-Hypercholesterolemic Effect of Melatonin in Rats. *Acta Pathol. Jpn.* 1989; 39 (10): 613-618.
34. Munshi M.K., Priester S., Gaudio E., Yang F., Alpini G., Mancinelli R., Wise C., Meng F., Franchitto A., Onori P., Glaser S.S. Regulation of Biliary Proliferation by Neuroendocrine Factors: Implications for the Pathogenesis of Cholestatic Liver Diseases. *Am. J. Pathol.* 2011; 178 (2): 472-484. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.09.043
35. Nassir F., Ibdah J.A. Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (5): 8713-8742. doi:10.3390/ijms15058713
36. Owino S., Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Melatonin signaling controls the daily rhythm in blood glucose levels independent of peripheral clocks. *PLoS* 2016; 11 (1): e0148214. doi: 10.1371/journal.pone.0148214
37. Pan M., Song Y.L., Xu J.M., Gan H.-Zh. Melatonin ameliorates nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 79-94. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00346.x

38. Peschke E., Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24 (5): 829-841. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.001
39. Poon A.M., Choy E.H., Pang S.F. Modulation of blood glucose by melatonin: A direct action on melatonin receptors in mouse hepatocytes. *NeuroSignals* 2001; 10 (6): 367-378. doi: 10.1159/000046904
40. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.G., Liu X., Tan D.-X. Melatonin in the biliary tract and liver: Health implications. *Current Pharmaceutical Design* 2014; 20 (30): 4788-4801. doi: 10.2174/1381612819666131119105826
41. Renzi A., Glaser S., DeMorrow S., Mancinelli R., Meng F., Franchitto A., Venter J., White M., Francis H., Han Y., Alvaro D., Gaudio E., Carpino G., Ueno Y., Onori P., Alpini G. Melatonin inhibits cholangiocyte hyperplasia in cholestatic rats by interaction with MT1 but not MT2 melatonin receptors. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2011; 301 (4): G634-G643. doi: 10.1152/ajpgi.00206.2011
42. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D., Ortiz G.G., Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: Protection by melatonin. *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43 (10): 898-905.
43. Shajari S., Laliena A., Heegsma J., Tuñón M.J., Moshage H. and Faber K.N. Melatonin suppresses activation of hepatic stellate cells through ROR α -mediated inhibition of 5-lipoxygenase. *J. Pineal. Res.* 2015; 59 (3): 391-401. doi: 10.1111/jpi.12271
44. Sharma S., Singh H., Ahmad N., Mishra P., Tiwari A. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015; 59 (5): 391-399. doi: 10.1590/2359-3997000000084.
45. Sheen J.M., Chen Y.C., Hsu M.H., Tain Y.-L., Huang Y.-H., Tiao M.-M., Li S.-W., Huang L.-T. Melatonin Alleviates Liver Apoptosis in Bile Duct Ligation Young Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (8): 1365. doi:10.3390/ijms17081365
46. Solanas E., Sostres C., Sarrablo A., García-Gil A., García J.J., Aranguren F.J., Jiménez P., Hughes R.D., Serrano M.T. Effect of Dimethyl Sulfoxide and Melatonin on the Isolation of Human Primary Hepatocytes. *Cells Tissues Organs* 2015; 200 (5): 316-325. doi: 10.1159/000433521
47. Srinivassan V., Ohta Y., Espino J., Pariente J.A., Rodriguez A.B., Mohamed M., Zakaria R. Metabolic Syndrome, its Pathophysiology and the Role of Melatonin. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2015; 7 (1): 11-25. doi: 10.2174/1872214811307010011
48. Sudnikovich E.J., Maksimovich Y.Z., Zabrodskaya S.V., Kubyshev V.L., Lapshina E.A., Bryszewska M., Reiter R.J., Zavodnik I.B. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2007; 569 (3): 180-187. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.05.018
49. Sun H., Huang F.F., Qu S. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis. *Lipids Health Dis.* 2015; 14 (1): 75-82. doi: 10.1186/s12944-015-0081-7
50. Tain Y.L., Hsieh C.S., Chen C.C., Sheen J.-M., Lee Ch.-T. and Huang L.-T. Melatonin prevents increased asymmetric dimethylarginine in young rats with bile duct ligation. *J. Pineal Res.* 2010; 48 (3): 212-221. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00745.x
51. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 2124. doi:10.3390/ijms17122124
52. Taziki S., Sattari M.R., Dastmalchi S., Eghbal M.A. Cytoprotective effects of melatonin against amitriptyline-induced toxicity in isolated rat hepatocytes. *Adv. Pharm. Bull.* 2015; 5 (3): 329-334. doi: 10.15171/apb.2015.046
53. Venegas C., Garcia J.A., Doerrier C., Volt H., Escames G., López L.C., Reiter R.J. and Acuña-Castroviejo D. Analysis of the daily changes of melatonin receptors in the rat liver. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (3): 313-321. doi: 10.1111/jpi.12019

54. Yuan D., Collage R.D., Huang H., Angus D.C., Rosengart M.R. Blue light reduces organ injury from ischemia and reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016; 113 (19): 5239-5244. doi: 10.1073/pnas.1515296113

Significance of melatonin for the liver activity

Arushanyan E. B.

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Pharmacology

Shchetinin E. V.

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Pathophysiology

Stavropol State Medical University

Corresponding author: Evgeny V. Shchetinin; **e-mail:** ev.cliph@rambler.ru

Conflict of interest. None declared.

Summary

Recent experimental and clinical data about role of pineal and extrapineal melatonin for physiology and pathology of the liver are reviewed. Melatonin is involved in the control of the basic physiological functions of the liver, providing a modulating effect. The results of experimental studies indicate the presence of a distinct hepatoprotective effect of the hormone in various types of organ pathology. This allows one to assume the possibility of using melatonin in clinical settings for the prevention and treatment of various hepatic diseases.

Key words: melatonin, liver physiology and pathology

References

1. Arushanyan E.B. Melatonin i sakharnyy diabet (obzor sovremennykh eksperimental'nykh dannykh) [Melatonin and diabetes mellitus (review of current experimental data)]. *Problemi endokrinologii [Problems of endocrinology]* 2012; 58 (3): 35-41. (In Russ.)
2. Arushanyan E.B. Ogranicheniye okislitel'nogo stressa kak osnovnaya prichina universal'nykh zashchitnykh svoystv melatonina [Limitation of oxidative stress as the main cause of the universal protective properties of melatonin]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]* 2012; 75 (5): 44-49. (In Russ.)
3. Arushanyan E.B., Beyer E.V. Melatonin: biologiya, farmakologiya, klinika [Melatonin: biology, pharmacology, clinic]. Stavropol; 2015. 396 p.
4. Nalobin D.S., Suprunenko E.A., Golichenkov V.A. Vliyaniye melatonina na differentsirovochnyy potentsial kletok ito pri indutsirovannom fibroze pecheni myshi [The influence of melatonin on the differentiation potential of the cells of the otho under induced liver fibrosis of the mouse]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 2016; 161 (6): 807-811. (In Russ.)
5. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas Tan G., Reiter R.J. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol. Life Sci.* 2014; 71(16): 2997-3025.
6. Akmal M., Ahmadi R., Vessal M. Pre-and post-treatment of streptozocin administered rats with melatonin: Effects on some hepatic enzymes of carbohydrate metabolism. *Arch. Iran. Med.* 2010; 13 (2): 105-110.

7. Chen H.H., Chen Y.T., Yang C.G. et al. Melatonin pretreatment enhances the therapeutic effects of exogenous mitochondria against hepatic ischemia–reperfusion injury in rats through suppression of mitochondrial permeability transition. *J.Pineal Res.* 2016; 61 (1): 52-66. doi: 10.1111/jpi.12326
8. Cho Y.A., Noh K., Jue S.S. et al. Melatonin promotes hepatic differentiation of human dental pulp stem cells: clinical implications for the prevention of liver fibrosis. *J.Pineal Res.* 2015; 58 (1): 127-135. doi: 10.1111/jpi.12198
9. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Romanowski M. et al. Protective role of melatonin in liver damage. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (30): 4828-4833. doi: 10.2174/1381612819666131119102155
10. Crespo I., San-Miguel B., Ferenandez A. et al. Melatonin limits the expression of profibrogenic genes and ameliorates the progression of hepatic fibrosis in mice. *Transl. Res.* 2015; 165 (2): 346-357. doi: 10.1016/j.trsl.2014.10.003
11. Das N., Mandala A., Naaz S. et al., Melatonin protects against lipid-induced mitochondrial dysfunction in hepatocytes and inhibits stellate cell activation during hepatic fibrosis in mice. *J.Pineal Res.* 2017; 62 (4): 110-125. doi: 10.1111/jpi.12404
12. Esteban-Zubero E., Alatorre-Jimenez M.A., Lopez-Pingarron L. et al. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol. Res.* 2016; 105 (2): 108-120. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.018
13. Faria J.A., Kinote A., Ignacio-Souza de Araújo L.M. et al. Melatonin acts through MT1/MT2 receptors to activate hypothalamic Akt and suppress hepatic gluconeogenesis in rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2013; 305 (2): E230-E242. doi: 10.1152/ajpendo.00094.2013
14. Franchitto A., Onori P., Renzi A. et al. Recent advances on the mechanisms regulating cholangiocyte proliferation and the significance of the neuroendocrine regulation of cholangiocyte pathophysiology. *Ann. Transl. Med.* 2013; 1 (3): 27-30. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2012.10.03
15. Gim S.A., Koh P.O. Melatonin attenuates hepatic ischemia through mitogen-activated protein kinase signaling. *J. Surg. Res.* 2015; 198 (1): 228-236. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.043
16. Glasser S., Hari Y., Francis H., Alpini G. Melatonin regulation of biliary functions. *Hepatobiliary Surg.Nutr.* 2014; 3 (1): 35-43.
17. Goc Z., Szaroma W., Kapsta E., Dziubek K. Protective effects of melatonin on the activity of SOD, CAT, GSH-PX and GSH content in organs of mice after administration of SNP. *Chin. J. Physiol.* 2017; 60 (1): 10p. doi: 10.4077/CJP.2017.BAF435
18. Hall C., Sato K., Wu N. et al. Regulators of Cholangiocyte Proliferation. *Gene Expr.* 2017; 17 (2): 155-171. doi: 10.3727/105221616X692568
19. Hermoso D.A., Shimada L.B., Gilglioni E.H. et al. Melatonin protects female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency. *Life Sci.* 2016; 157: 178-186. doi: 10.1016/j.lfs.2016.05.044
20. Hernandez J.A. Effect of Pretreatment with Melatonin on the Oxidative and Inflammatory Damage Induced by Hepatic Ischemia/Reperfusion in Zucker Rats. *An. R. Acad. Nac. Med. (Madrid)* 2011; 128 (3): 391-415.
21. Hong R.T., Xu J.M., Mei Q. Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (12): 1452-1458. doi: 10.3748/wjg.15.1452
22. Houdek P., Novakova M., Polidarova L. et al. Melatonin is a redundant entraining signal in the rat circadian system. *Horm. Behav.* 2016; (3): 1-5. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.006
23. Hu W., Ma Z., Jang S. et al. Melatonin: the dawning of a treatment for fibrosis? *J. Pineal Res.* 2016; 60 (2): 121-131. doi: 10.1111/jpi.12302

24. Kang J.W., Koh E.J., Lee S.M. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway. *J. Pineal Res.* 2011; 50 (4): 403-411. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00858.x
25. Kireev R., Bitoun S., Cuesra S. et al. Melatonin treatment protects liver of Zucker rats after ischemia/reperfusion by diminishing oxidative stress and apoptosis. *European Journal of Pharmacology* 2013; 701 (1-3): 185-193. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.038
26. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowska I. et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased Gastrointestinal Tract (GIT). *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (3): 381-405.
27. Kvetnoy I.M., Extrapineal melatonin: Location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.* 1999; 31 (1): 1-12. doi: 10.1023/A:1003431122334
28. Laliena A., San Miguel B., Crespo I. et al. Melatonin attenuates inflammation and promotes regeneration in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 270-278. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00995.x
29. Lopez P.M., Finana I.T., De Agueda M.G. et al. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats: comparison with the effect of S-adenosyl-l-methionine. *J. Pineal Res.* 2000; 28 (3): 143-149. doi: 10.1034/j.1600-079X.2001.280303.x
30. Mathes A.M. Hepatoprotective actions of melatonin: Possible mediation by melatonin receptors. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6087-6097. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6087
31. El-Missiry M.A., Fayed T.A., El-Sawy M.R., El-Sayed A.A. Ameliorative effect of melatonin against gamma-irradiation-induced oxidative stress and tissue injury. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2007; 66 (2): 278-286. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.03.008
32. Montilla P., Cruz A., Padillo F.J. et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal Res.* 2001; 31 (2): 138-144. doi: 10.1034/j.1600-079X.2001.310207.x
33. Mori N., Aoyama H., Murase T. Anti-Hypercholesterolemic Effect of Melatonin in Rats. *Acta Pathol. Jpn.* 1989; 39 (10): 613-618.
34. Munshi M.K., Priester S., Gaudio E. et al. Regulation of Biliary Proliferation by Neuroendocrine Factors: Implications for the Pathogenesis of Cholestatic Liver Diseases. *Am. J. Pathol.* 2011; 178 (2): 472-484. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.09.043
35. Nassir F., Ibdah J.A. Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (5): 8713-8742. doi:10.3390/ijms15058713
36. Owino S., Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Melatonin signaling controls the daily rhythm in blood glucose levels independent of peripheral clocks. *PLoS* 2016; 11 (1): e0148214. doi: 10.1371/journal.pone.0148214
37. Pan M., Song Y.L., Xu J.M., Gan H.-Zh. Melatonin ameliorates nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 79-94. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00346.x
38. Peschke E., Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24 (5): 829-841. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.001
39. Poon A.M., Choy E.H., Pang S.F. Modulation of blood glucose by melatonin: A direct action on melatonin receptors in mouse hepatocytes. *NeuroSignals* 2001; 10 (6): 367-378. doi: 10.1159/000046904
40. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.G. et al. Melatonin in the biliary tract and liver: Health implications. *Current Pharmaceutical Design* 2014; 20 (30): 4788-4801. doi: 10.2174/1381612819666131119105826

41. Renzi A., Glaser S., DeMorrow S. et al. Melatonin inhibits cholangiocyte hyperplasia in cholestatic rats by interaction with MT1 but not MT2 melatonin receptors. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2011; 301 (4): G634-G643. doi: 10.1152/ajpgi.00206.2011
42. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D. et al. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: Protection by melatonin. *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43 (10): 898-905.
43. Shajari S., Laliena A., Heegsma J. et al. Melatonin suppresses activation of hepatic stellate cells through ROR α -mediated inhibition of 5-lipoxygenase. *J. Pineal. Res.* 2015; 59 (3): 391-401. doi: 10.1111/jpi.12271
44. Sharma S., Singh H., Ahmad N. et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015; 59 (5): 391-399. doi: 10.1590/2359-3997000000084.
45. Sheen J.M., Chen Y.C., Hsu M.H. et al. Melatonin Alleviates Liver Apoptosis in Bile Duct Ligation Young Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (8): 1365. doi:10.3390/ijms17081365
46. Solanas E., Sostres C., Sarrablo A. et al. Effect of Dimethyl Sulfoxide and Melatonin on the Isolation of Human Primary Hepatocytes. *Cells Tissues Organs* 2015; 200 (5): 316-325. doi: 10.1159/000433521
47. Srinivassan V., Ohta Y., Espino J. et al. Metabolic Syndrome, its Pathophysiology and the Role of Melatonin. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2015; 7 (1): 11-25. doi: 10.2174/1872214811307010011
48. Sudnikovich E.J., Maksimovich Y.Z., Zabrodskaya S.V. et al. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2007; 569 (3): 180-187. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.05.018
49. Sun H., Huang F.F., Qu S. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis. *Lipids Health Dis.* 2015; 14 (1): 75-82. doi: 10.1186/s12944-015-0081-7
50. Tain Y.L., Hsieh C.S., Chen C.C. et al. Melatonin prevents increased asymmetric dimethylarginine in young rats with bile duct ligation. *J. Pineal Res.* 2010; 48 (3): 212-221. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00745.x
51. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 2124. doi:10.3390/ijms17122124
52. Taziki S., Sattari M.R., Dastmalchi S., Eghbal M.A. Cytoprotective effects of melatonin against amitriptyline-induced toxicity in isolated rat hepatocytes. *Adv. Pharm. Bull.* 2015; 5 (3): 329-334. doi: 10.15171/apb.2015.046
53. Venegas C., Garcia J.A., Doerrier C. et al. Analysis of the daily changes of melatonin receptors in the rat liver. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (3): 313-321. doi: 10.1111/jpi.12019
54. Yuan D., Collage R.D., Huang H. et al. Blue light reduces organ injury from ischemia and reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016; 113 (19): 5239-5244. doi: 10.1073/pnas.1515296113