

Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии

А.А. Свистунов¹, М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology

A.A. Svistunov¹, M.A. Osadchuk¹, A.M. Osadchuk²

¹ Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Samara State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation

Цель обзора. Обобщить современные научные данные о значении мелатонина в норме и при патологии пищеварительного тракта. Дать оценку препаратам мелатонина в гастроэнтерологии и наметить перспективные пути их дальнейшего применения.

Основные положения. Рассмотрены основные физиологические функции мелатонина (биоритмологическая, моторно-эвакуаторная, цитопротекторная, антиоксидантная, иммуномодулирующая, антистрессорная, антиканцерогенная и др.). Освещена роль мелатонина в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний пищеварительного тракта. Обозначены итоги и перспективы использования препаратов мелатонина при функциональных и органических заболеваниях органов пищеварения.

Заключение. Функциональные заболевания и начальные проявления органических заболеваний желудочно-кишечного тракта характеризуются обычно гиперплазией клеток, продуцирующих мелатонин, что связано с адаптивными реакциями организма. При прогрессировании органической патологии, возникновении злокачественных новообразований, как правило, определяется гипоплазия мелатонинпродуцирующих клеток, снижается экспрессия мелатонина, свидетельствующая об

Aim of review. To summarize modern scientific data on the role of melatonin in healthy people and in digestive diseases. To assess the role of melatonin drugs in gastroenterology and to outline its further application

Summary. Basic physiological functions of melatonin are discussed (biological rhythms, motor and evacuatory, cytoprotective, antioxidant, immunomodulating, anti-stress, antineoplastic etc.). The melatonin role in pathogenesis and prognosis of digestive diseases is covered. Results and perspectives melatonin containing drugs at functional and organic digestive diseases are discussed.

Conclusion. The functional diseases and early manifestations of organic gastrointestinal diseases are usually characterized by melatonin producing cell hyperplasia related to adaptive body response. At progression of organic disease, development of malignant neoplasms, hypoplasia of melatonin-producing cells was found, melatonin expression is decreased that indicates exhaustion of adaptive mechanisms. Adaptive properties of melatonin allow to recommend its therapeutic application at various disease groups as pathogenic treatment within basic modes of treatment.

Key words: melatonin, the gut, melatonin drugs.

Осадчук Михаил Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». Контактная информация: osadchuk.mikhail@yandex.ru; Москва, Можайский вал, д. 11, КДЦ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Osadchuk Mikhail A. – MD, PhD, professor, head of the chair of polyclinic therapy, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: osadchuk.mikhail@yandex.ru; Moscow, Mozhaiskoye shosse, 11, KDT, «Sechenov First Moscow state medical university»

Поступила: 15.12.2015 / Received: 15.12.2015

истощении компенсаторных процессов. Адаптивные свойства мелатонина позволяют рекомендовать его назначение при различных группах заболеваний в качестве патогенетического лечения в составе основных схем терапии.

Ключевые слова: мелатонин, пищеварительный тракт, препараты мелатонина.

Для цитирования: Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):6-12

For citation: Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):6-12

Роль мелатонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта

Мелатонин был открыт А.Б. Лернером в 1958 г. В организме человека мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, участвующей в синтезе серотонина. Серотонин же под воздействием N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин, являющийся главным нейрогормоном. Мелатонин представляет собой индольное производное серотонина. За сутки у взрослого человека образуется 30 мкг мелатонина. При этом его концентрация в сыворотке крови в ночные часы в 30 раз больше, чем днем.

Показано, что мелатонин продуцируется клетками эпифиза. Клетки, способные к синтезу мелатонина, обнаруживаются в различных органах и тканях, но в большей мере в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ). Энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки) ЖКТ продуцируют основное количество эндогенного мелатонина. Так, содержание мелатонина в пищеварительном канале в 10–100 раз выше, чем в крови и в 400 раз, чем в эпифизе [31], но его действие остается местным (паракринное, аутокринное, нейрокринное), так как до 95% мелатонина, синтезированного в ЖКТ, поступая в портальную вену, метаболизируется в печени. При этом мелатонин, продуцируемый эпифизом, обладает эндокринным эффектом [9].

Мелатонин является гормоном, к которому имеются как ядерные, так и мембранные рецепторы, располагающиеся в центральной нервной системе и во внутренних органах. Он обладает гипотермическим, антиоксидантным, противоопухолевым, адаптогенным, иммуномодулирующим эффектами, принимает участие в регуляции сна, поведения, уровня холестерина, артериального давления, зрительной и половой функций, деятельности ЖКТ. Оказывает прямое регулирующее действие на гладкие мышцы пищеварительного тракта, стимулируя (в высоких концентрациях) или угнетая (в низких) перистальтику кишечника (см. таблицу) [5, 37–39].

Мелатонин способен ингибировать моторную функцию, блокируя действие холецистокинина и других активаторов сократительной способности мускулатуры ЖКТ [35]. Обуславливает также релаксацию гладкой мускулатуры кровеносных сосудов путем действия на каналы клеточных мембран, улучшая кровообращение в стенке полых органов ЖКТ [1, 45]. В экспериментах выявлено, что мелатонин угнетает продукцию соляной кислоты, обладает антигеликобактерным действием и гастропротективным эффектом [8, 10, 11], повышает секрецию бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке [46]. Проявляет мощные антиоксидантные свойства, что позволяет предупредить повреждения слизистой оболочки пищеварительного тракта, возникающие под влиянием различных агрессивных факторов [51]. Кроме собственного антиоксидантного действия, мелатонин способен стимулировать активность антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также ингибировать индуцибельную NO-синтазу [2, 26, 49].

Биоритмы синтеза мелатонина в ЖКТ в основном регулируются приемом и характером пищи. Определены и центральные пути регуляции синтеза мелатонина в органах ЖКТ [9].

Роль мелатонина в патогенезе органических заболеваний ЖКТ

Мелатонин и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Исследованиями доказано: экспрессия мелатонина ингибирует выработку цГМФ, что сопровождается стимулирующей тонуса нижнего пищеводного сфинктера и препятствует возникновению гастроэзофагеальной рефлюкса. Установлено, что при эрозивной форме ГЭРБ увеличивается количество мелатонин-иммуноопозитивных клеток, связанное с процессами адаптации, направленными на ограничение зоны повреждения. Протективное влияние мелатонина на слизистую оболочку пищевода реализуется посредством ингибирования индуцибельной NO-синтазы [15, 16, 20, 32]. Отмечается, что

Обнаруживаемые эффекты мелатонина

Функция	Фармакологические эффекты
Биоритмологическая	Мелатонин участвует в общей регуляции биологических ритмов организма — суточных (циркадианных) и сезонных, а также в регуляции хода онтогенеза (пубертата и старения). Он снижает выброс адренокортикотропного гормона, уменьшая таким образом концентрацию кортизола и продукцию норадреналина. Ингибирование мелатонином тиреоидной паренхимы наблюдается на всех этапах ее функциональной активности
Моторно-эвакуаторная	Мелатонин обладает ингибирующим влиянием на моторику желудочно-кишечного тракта, снижает тонус гладкой мускулатуры
Пролиферативная	В дозах, соответствующих дневному уровню в кровотоке, мелатонин подавляет пролиферацию клеток, а при концентрациях, характерных для ночного времени, — стимулирует. Но в слизистой желудочно-кишечного тракта его концентрация больше, чем в кровотоке, поэтому мелатонин положительно влияет на пролиферативную активность окружающих клеток
Цитопротекторная	Цитопротекторное действие реализуется благодаря участию мелатонина в регуляции метаболизма арахидоновой кислоты. Так, мелатонин стимулирует выработку простагландина E2 и простаглицина, и он может активировать циклооксигеназу COX-2
Терморегуляция и индукция сна	Мелатонин модифицирует уровень моноаминовых нейротрансмиттеров в мозге, инициируя каскад реакций, которые при достижении кульминации активируют механизмы сна
Антиоксидантная	Мелатонин является мощнейшим эндогенным антиоксидантом, который действует внутри- и внеклеточно, а также внутриядерно. Механизм антиоксидантного действия ассоциирован со способностью мелатонина связывать образующиеся при перекисном окислении липидов наиболее токсичные гидроксильные радикалы, а также пероксинитрит, оксид азота, синглетный кислород и пероксильный радикал. Наряду с прямым антиоксидантным эффектом гормон действует как вторичный антиоксидант. Он стимулирует активность глутатион-пероксидазы, которая переводит перекись водорода в воду, активирует супероксиддисмутазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, а также угнетает активность прооксидантного фермента NO-синтазы. Мелатонин может быть главной молекулой в системе защиты организма от окислительного стресса благодаря нейтрализации перекиси водорода и уничтожению гидроксильных радикалов
Иммуномодулирующая	Рецепторы к мелатонину обнаружены на лимфоцитах и нейтрофилах человека. Мелатонин повышает активность Т-клеток и фагоцитов. Путем увеличения продукции цитокинов, которые вырабатываются Т-хелперами, он усиливает иммунный ответ. Мелатонин повышает уровень интерлейкина-2 и γ -интерферона в лимфоцитах-хелперах T1 и ИЛ-4 в лимфоцитах-хелперах T2, а у моноцитов катализирует выделение интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Доказана возможность синтеза пептидных гормонов и биогенных аминов, таких как серотонин, мелатонин и β -эндорфин в гранулах естественных киллеров
Антистрессорная	Воздействуя одновременно на нейроэндокринную и иммунную системы, мелатонин оптимизирует гомеостаз и осуществляет защиту от стресса
Регуляция полового развития	Снижение содержания мелатонина в крови стимулирует выделение гипофизом половых гормонов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (пролактина и окситоцина). Начало полового созревания у людей связано с уменьшением секреции мелатонина. Снижение уровня мелатонина ускоряет половое созревание
Антиканцерогенная	В физиологических дозах мелатонин тормозит рост некоторых линий опухолевых клеток. Оказывает влияние на количество и активность рецепторов к эстрогенам и таким образом может останавливать рост раковых клеток молочной железы
Кардиопротективная	Мелатонин препятствует повышению уровня холестерина и образованию атеросклеротических бляшек на внутренней стенке артерий. Уменьшает содержание общего холестерина и концентрацию в крови атерогенных липопротеинов низкой плотности, способствует снижению артериального давления у больных артериальной гипертензией

мелатонин оказывает выраженное эзофагопротективное действие и усиливает клинический эффект омега-3 при совместном использовании [44].

Данный факт позволяет рекомендовать назначение препаратов мелатонина больным с рефрактерной формой заболевания.

Проведенные клинические исследования показали эффективность изолированного применения мелатонина при лечении ГЭРБ, но которая все же уступает терапии ингибиторами протонной помпы (омепразол) [36]. Назначение мелатонина пациентам с ГЭРБ усиливает кровообращение в стенке пищевода, способствует заживлению эрозий, увеличивает содержание простагландина E2, снижает уровень провоспалительных цитокинов (фактор, некротизирующий опухоли альфа, интерлейкина 1 β) и повышает уровень противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10), определяющих снижение выраженности болевого синдрома при ГЭРБ [37–39].

Мелатонин и язвенная болезнь (ЯБ). В настоящее время обоснована роль мелатонина в патогенезе ЯБ и ее сезонных обострениях. Доказано, что сезонные обострения ЯБ обусловлены снижением продукции эпифизарного мелатонина [17, 21]. С другой стороны, при неосложненном течении ЯБ наблюдаются компенсаторная гиперплазия и гиперфункция мелатонинпродуцирующих клеток желудка, деятельность которых направлена на ограничение повреждения и заживление язвенного дефекта [14]. У пациентов пожилого возраста, страдающих ЯБ, гиперплазия мелатонинпродуцирующих клеток может отсутствовать, что является предиктором плохого прогноза заболевания [4].

Курсовое лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ранитидином или омепразолом оказывает стимулирующее влияние на продукцию мелатонина в организме [17]. Включение в схему лечения таких больных препарата мелатонина (комбинированная терапия омепразол + мелаксен) повышает степень эффективности противоязвенного лечения по сравнению с монотерапией омепразолом. При этом достоверно улучшаются клинические, морфологические, электронно-микроскопические и иммуногистохимические проявления заболевания [7]. Мелатонин способствует также заживлению идиопатических язв желудка, язв желудка, ассоциированных с *H. pylori*, и язв, индуцированных приемом аспирина [22]. В многочисленных исследованиях установлено, что он обладает антигеликобактерной активностью, обусловленной улучшением показателей местного иммунитета. Таким образом, мелатонин может использоваться в схемах эрадикационной терапии при лечении заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [4, 10, 14].

Мелатонин и воспалительные заболевания кишечника. При указанных заболеваниях отмечаются гиперплазия мелатонинпродуцирующих клеток кишечника и увеличение концентрации сывороточного мелатонина [24]. Повышение экспрессии мелатонина связано с компенсаторным характером и направлено на ограничение воспалительного процесса в организме [6]. Во

многих исследованиях показано, что включение мелатонина в схему лечения воспалительных заболеваний кишечника сопровождается повышением клинической эффективности терапии данной группы заболеваний [18, 25, 50].

Мелатонин при циррозе печени и панкреатитах. В ряде работ продемонстрировано, что у пациентов с циррозом печени класса А по Чайльду–Пью наблюдается увеличение уровня мелатонина в сыворотке крови, ассоциированное с активацией механизмов адаптации, направленных на нейропротекцию. В свою очередь, у больных циррозом классов В и С по Чайльду–Пью выявляется значительное снижение уровня сывороточного мелатонина, что ведет к появлению и нарастанию энцефалопатии [23]. Полученные данные позволяют рекомендовать препараты мелатонина в качестве нейропротективного средства у пациентов с циррозом печени.

Мелатонин увеличивает секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, оказывает протективный эффект на ткань железы. В проведенных клинических исследованиях установлено, что мелатонин способен предотвращать развитие панкреатита [32]. Предшественник мелатонина L-триптофан и сам мелатонин ослабляют выраженность острого панкреатита и защищают от органных повреждений, вызванных острым воспалением ткани поджелудочной железы [33].

Мелатонин и опухолевые заболевания ЖКТ. У таких больных мелатонин улучшает деятельность Т-хелперов посредством влияния на экспрессию ряда цитокинов (интерлейкины-2, -6, -10, -12, интерферон γ) [48]. На примере рака желудка показано, что мелатонин способен ингибировать экспрессию молекул CD4+ и CD25+ регуляторными лимфоцитами и фактора FOXP3 в ткани опухоли. Указанными эффектами объясняется ингибирующее влияние мелатонина на рост новообразований [40].

Мелатонин способен ингибировать ангиогенез опухоли, поддерживать внутриклеточный уровень глутатиона и регулировать баланс между митозами и апоптозом, принимать участие в клеточном цикле. Он оказывает влияние на экспрессию эстрогеновых рецепторов, факторов роста, увеличивает щелевые контакты между клетками, является антиоксидантом. При развитии злокачественных новообразований сывороточный уровень мелатонина, как правило, понижается. Уменьшается его экспрессия в опухолевой ткани. При этом экспрессия рецепторов мелатонина увеличивается (MT1, MT2) [29]. Показано, что при опухолевых заболеваниях ЖКТ количество мелатонинпродуцирующих клеток снижается, что может свидетельствовать об истощении компенсаторных механизмов организма в борьбе с распространением опухоли [18].

Результаты исследований клинического эффекта мелатонина у пациентов с колоректальным

раком носят противоречивый характер [28]. Тем не менее, получены убедительные данные об увеличении выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярным раком на фоне терапии мелатонином [52]. Кроме того, мелатонин снижает степень токсичности ряда противоопухолевых средств, используемых для лечения рака печени. При этом действие противоопухолевых препаратов (доксорибицин) усиливается посредством нарастания апоптоза в клетках опухоли и снижения их пролиферации [27].

При исследовании действия мелатонина у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы выявлено, что он ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста [41]. Пероральное назначение мелатонина является одной из мер канцеропревенции [34].

Мелатонин при функциональных заболеваниях ЖКТ

У пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) наблюдаются гиперплазия и гиперфункция мелатонинпродуцирующих клеток, располагающихся в слизистой оболочке кишечника [13]. Соответственно у больных с функциональной диспепсией (ФД) отмечаются гиперплазия и гиперфункция клеток, продуцирующих мелатонин, в слизистой оболочке желудка [30]. При ФД и СРК обнаруживается достоверное снижение уровня эндогенного мелатонина, сопровождаемое увеличением продукции провоспалительных цитокинов. Степень указанных сдвигов в значительной мере коррелирует с выраженностью органических и системных проявлений как при СРК, так и при ФД [19, 43].

Несмотря на отсутствие патогномичных морфологических отклонений, у пациентов с СРК определяются воспалительные изменения, нарушение слизеобразования, дистрофические изменения и разрушение щеточной каемки призматических клеток, возможны кровоизлияния, истончение или утолщение сосудистых клеток, набухание эндотелия, усиливаются процессы пролиферации и апоптоза колоноцитов [13]. Применение мелато-

нина у этих больных существенно повышает качество их жизни за счет улучшения психического статуса, снижает клинические и морфологические проявления заболевания [1, 3]. Аналогичные клинико-морфологические эффекты наблюдаются при применении мелатонина у пациентов с ФД [47].

Выраженный клинический эффект, оказываемый мелатонином при лечении больных с функциональными заболеваниями ЖКТ, связывают с антиноцицептивным действием препарата у пациентов с висцеральной гиперчувствительностью, лежащей в основе развития данной группы болезней [42]. Мелатонин ингибирует также моторику ЖКТ, что может иметь патогенетическое значение при лечении СРК с диареей [51].

Соответствующие клинические результаты получены у больных с билиарной дисфункцией, которым в составе схемы терапии назначены препараты мелатонина. Исследователи констатировали более заметное снижение болевого синдрома и улучшение психического статуса у таких пациентов [12].

Заключение

В многочисленных исследованиях показано, что при функциональных заболеваниях и на начальных этапах развития органических заболеваний ЖКТ развивается гиперплазия клеток, продуцирующих мелатонин, что связано с адаптивными реакциями организма. Прогрессирование органической патологии, возникновение злокачественных новообразований сопровождается гипоплазией мелатонинпродуцирующих клеток и соответственно понижением экспрессии мелатонина, что свидетельствует об истощении компенсаторных процессов.

Мелатонин обладает различными биологическими эффектами — антиоксидантным, противоопухолевым, противовоспалительным, иммуномодулирующим, адаптогенным и обезболивающим. Наличие указанные свойств, направленных на адаптацию организма к физиологическим и патологическим стимулам, позволяет рекомендовать мелатонин при различных группах заболеваний в качестве патогенетического лечения в составе основных схем терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Беснятых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голыченко. М.: Медпрактика-М, 2009. - 100 с. [Bespyatykh A.Yu., Brodsky V.I., Burlakova O.V. et al. Melatonin: the theory and practice / Under the ed.: S.I. Rapoport, V.A. Golichenkov. M.: Medpraktika-M, 2009. - 100 p.]
2. Голубев А.В. Биохимия продления жизни. Успехи геронтологии 2003; 12:57-76. [Golubev A.V. Biochemistry of extension of life. Achievements of gerontology of 2003; 12:57-76.]
3. Гриневич В.Б., Симаненков В.И., Успенский Ю.П. и др. Синдром раздраженного кишечника: клиника, диагностика, лечение. СПб, 2000. — 60 с. [Grinevich V.B., Simanenkova V.I., Uspensky Yu.P. et al. Irritable bowel syndrome: clinical presentation, diagnosis, treatment. SPb, 2000. - 60 p.]
4. Исламова Е.А. Особенности клиники, диагностики, лечения ЯБЖ и ДПК у пациентов различного возраста:

- Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2010. — 42 с. [Islamova Ye.A. Features of clinical presentation, diagnosis, treatment of PUS and PUD at patients of various age: Author's abstract MD degree thesis. Volgograd, 2010. - 42 p.]
5. *Каменир В.М.* Роль азота оксида и мелатонина в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Сучасна гастроентерологія 2009; 2:125-8. [Kamenir V.M. Role of nitric oxide and melatonin in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Suchasna gastroenterologiya 2009; 2:125-8.]
 6. *Козлова И.В., Осадчук М.А., Кветной И.М.* и др. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки: клинико-морфологические сопоставления. Тер арх 2000; 2:32. [Kozlova I.V., Osadchuk M.A., Kvetnoy I.M. et al. APUD-cells and mast cells at chronic inflammatory bowel diseases: clinical and morphological comparisons. Ter arkh 2000; 2:32.]
 7. *Малиновская Н.К.* Мелатонин и язвенная болезнь: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. — 48 с. [Malinovskaya N.K. Melatonin and peptic ulcer: Author's abstract PhD degree thesis. M, 1998. - 48 p.]
 8. *Малиновская Н.К.* Мелатонин: вчера, сегодня, завтра. Клин мед 2002; 6:71-3. [Malinovskaya N.K. Melatonin: yesterday, today, tomorrow. Klin med 2002; 6:71-3.]
 9. *Малиновская Н.К.* Мелатонин и функции желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 15(5):73-9. [Malinovskaya N.K. Melatonin and gastrointestinal tract function. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2005; 15(5):73-9.]
 10. *Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И.* и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Клин мед 2006; 1:5-11. [Malinovskaya N.K., Komarov F.I., Rapoport S.I. et al. Melatonin in treatment of duodenal peptic ulcer. Klin med 2006; 1:5-11.]
 11. *Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Жернакова Н.И.* и др. Антихеликобактерные эффекты мелатонина. Клин мед 2007; 3:40-3. [Malinovskaya N.K., Rapoport S.I., Zhernakova N.I. et al. Anti-*H.pylori* effects of melatonin. Klin med 2007; 3:40-3.]
 12. *Опарин А.А.* Влияние мелатонина на эффективность лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом. Сучасна гастроентерологія 2008; 2(40):27-9. [Oparin A.A. Efficacy of melatonin on treatment of patients with postcholecystectomy syndrome. Suchasna gastroenterologiya 2008; 2(40):27-9.]
 13. *Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В., Кветной И.М.* Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(1):38-44. [Osadchuk A.M., Osadchuk M. A., Balashov A.V., Kvetnoy I.M. Pathogenetic aspects of clinical variants of irritable bowel syndrome from standpoints of disorders of diffuse endocrine system and colonocyte regeneration. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(1):38-44.]
 14. *Осадчук А.М., Осадчук М.А., Исламова Е.А., Кветной И.М.* Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(4):19-24. [Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Islamova E.A., Kvetnoy I.M. The role of diffuse endocrine system and stomach epithelial cell homeostasis in development of duodenal peptic ulcer. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(4):19-24.]
 15. *Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е.* и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):35-40. [Osadchuk M.A., Kalinin A.V., Lipatova T.E. et al. The role of diffuse neuroendocrine system in pathogenesis and outcomes of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):35-40.]
 16. *Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В., Кветной И.М.* Клинические формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические, функциональные и морфофункциональные особенности. Мед альманах 2011; 2:53-8. [Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Balashov D.V., Kvetnoy I.M. Clinical forms of gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, functional and morphofunctional features. Med almanakh 2011; 2:53-8.]
 17. *Расулов М.И.* Эндоскопические и электрогастрографические особенности сезонного течения язвенной болезни 12-перстной кишки.: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. — 163 с. [Rasulov M.I. Endoscopic and electrogastrographic features of seasonal course of duodenal peptic ulcer disease: MD degree thesis. M, 1988. - 163 p.]
 18. *Рахимова О.Ю.* Роль и место мелатонина в патогенезе и лечении воспалительных заболеваний кишечника и рака толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. — 45 с. [Rakhimova O.Yu. The role and place of melatonin in a pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: Author's abstract PhD degree thesis. M, 2010. - 45 p.]
 19. *Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю.* и др. Нейрогуморальный и цитокиновый дисбаланс у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Бюллетень Волгоградского науч центра РАМН 2008; 4:44-6. [Rodionova O.N., Trubina N.V., Reutova E.Yu. et al. The neurohumoral and cytokine imbalance at functional gastrointestinal diseases. Bulletin Volgograd nauch Russian Academy of Medical Science center 2008; 4:44-6.]
 20. *Старостин Б.Д.* Мелатонин в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2011; 2-3:85. [Starostin B.D. Melatonin in treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology of St. Petersburg 2011; 2-3:85.]
 21. *Хараян Л.В.* Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в различные сезоны года по данным клинико-инструментального обследования больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. — 25 с. [Kharayan L.V. The course of duodenal peptic ulcer disease at the various seasons of year according to clinical and instrumental investigation: Author's abstract MD degree thesis. M, 1988. - 25 p.]
 22. *Celinski K., Konturek P.C., Konturek S.J., et al.* Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with *Helicobacter pylori* infection in humans. J Physiol Pharmacol 2011; 62(5):521-6.
 23. *Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Klupińska G., et al.* Serotonin and melatonin secretion and metabolism in patients with liver cirrhosis. Polskie archiwum medycyny wewnętrznej 2012; 122(9):392-7.
 24. *Chojnacki C., Wisniewska-Jarosinska M., Kulig G., et al.* Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2013; 19(23):3602-7.
 25. *Chojnacki C., Wisniewska-Jarosinska M., Walecka-Kapica E., et al.* Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. J Physiol Pharmacol 2011; 62:327-34.
 26. *Demirdaş A., Nazıroğlu M., Ünal G.Ö.* Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. Metab Brain Dis 2016 Jul 20. [Epub ahead of print].
 27. *Fan L.L., Sun G.P., Wei W., et al.* Melatonin and doxorubicin synergistically induce cell apoptosis in human hepatoma cell lines. World J Gastroenterol 2010; 16:1473-81.
 28. *Glenister R., McDaniel K., Francis H., et al.*

- Therapeutic actions of melatonin on gastrointestinal cancer development and progression. *Translational Gastrointest Cancer* 2013; 2(1):11-20.
29. Han Y., Demorrow S., Invernizzi P., et al. Melatonin exerts by an autocrine loop antiproliferative effects in cholangiocarcinoma: Its synthesis is reduced favoring cholangiocarcinoma growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301:623-33.
 30. Harasiuk A., Klupińska G., Walecka-Kapica E., et al. Secretion of serotonin and melatonin in patients with functional dyspepsia. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22(131):336-40.
 31. Huether G. Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 31(719):146-58.
 32. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res* 2005; 38:73-83.
 33. Jaworek J., Szklarczyk J., Jaworek A.K., et al. Protective effect of melatonin on acute pancreatitis. *Int J Inflamm* 2012, Article ID173675:8 p.
 34. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res* 2005; 38(2):73-83.
 35. Jung B., Ahmad N. Melatonin in cancer management: Progress and promise. *Cancer Res* 2006; 66:9789-93.
 36. Kandil T.S., Mousa A.A., El-Gendy A.A., et al. The potential therapeutic effect of melatonin in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterology* 2010; 10(7):1.
 37. Konturek S.J., Brzozowski I. Role of COX-2 and PGE-2 system in gastric ulcer healing effects of proton pump inhibitors, histamine-H₂ antagonists and melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(2):67.
 38. Konturek S.J., Brzozowski I., Konturek P.C., et al. Role of melatonin in appear gastrointestinal. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58(6):23-52.
 39. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski I. Localisation and biological activities of melatonin in infact and diseased gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007; 57(3):381-405.
 40. Liu H., Xu L., Wei J.E., et al. Role of CD4+ CD25+ regulatory T cells in melatonin-mediated inhibition of murine gastric cancer cell growth in vivo and in vitro. *Anat Rec (Hoboken)* 2011; 294:781-8.
 41. Lv D., Cui P.L., Yao S.W., et al. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells. *Chin J Cancer Res* 2012; 24(4):310-6.
 42. Mickle A., Sood M., Zhang Z., et al. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: A centrally mediated process. *Pain* 2010; 149:555-64.
 43. Moustafa E.F., Hassany S.M., Mohsen E.A., et al. Serum nocturnal melatonin in neoplastic and non-neoplastic (non erosive) upper gastrointestinal disorders. *J Am Sci* 2012; 8(10):490-8.
 44. Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C. Antioxidative capacity of melatonin // *Handbook of Antioxidants*. 2nd ed / Eds Cadenas E., Packer L., Dekker M. N Y, 2002:565-613.
 45. Shibata S., Satake N., Takagi T., et al. Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery. *Gen Pharmacol* 1989; 20:677-80.
 46. Sjöblom M., Jedstedt G., Flemström G. Peripheral melatonin mediates neural stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2001; 108(4):625-33.
 47. Song G.H., Leng P.H., Gwee, K.A., et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54:1402-7.
 48. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A., et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011; 5:109-23.
 49. Tanahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2003; 38(5):421-30.
 50. Terry P.D., Villinger F., Bubenik G.A., et al. Melatonin and ulcerative colitis: Evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:134-40.
 51. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K., et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58(6):97-105.
 52. Yan J.J., Shen F., Wang K., et al. Patients with advanced primary hepatocellular carcinoma treated by melatonin and transcatheter arterial chemoembolization: a prospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1:183-6.