

© Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, 2018
УДК 612.826
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13034>
ISSN – 2073-8137

ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК

Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

SIGNIFICANCE OF MELATONIN FOR RENAL ACTIVITY

Arushanian E. B., Ovanesov K. B.

Stavropol State Medical University, Russia

Обобщены последние литературные данные о влиянии основного гормона мозговой железы эпифиза мелатонина на функцию почек в норме и при патологии. Предполагается, что лечебные свойства мелатонина могут быть использованы в клинической практике.

Ключевые слова: почка, нефропатия, мелатонин, эпифиз

The paper summarizes the latest literature data on the effect of the main hormone of the epiphysis mediator of melatonin on renal function in norm and in pathology. It is assumed that the therapeutic properties of melatonin can be used in clinical practice.

Keywords: kidney, nephropathy, melatonin, pineal gland

Гормоноподобное индольное соединение мелатонин (MT), впервые выделенное лишь в середине XX века из мозговой железы эпифиза животных, быстро привлекло к себе внимание исследователей, работающих в самых различных областях современной науки. Повышенный интерес к MT обусловлен открытием у него широкого спектра биологических свойств, которые оказались востребованы в первую очередь для понимания физиологии и патологии человека [см. 6]. Накопленные к настоящему времени факты позволяют утверждать, что он среди прочего участвует в регуляции функциональной активности почек, обеспечивая тем самым поддержание жизненно важного гомеостаза у сложных организмов. Доказательством служат материалы настоящего обзора литературы, дополнительно проливающие свет и на эту, чрезвычайно важную сторону биологии MT.

Роль мелатонина в физиологии почек

Очевидным аргументом, свидетельствующим о непосредственной заинтересованности MT в контроле над деятельностью почек, могут служить сведения о наличии в ткани экскреторного органа специфических MT рецепторов. Первые указания в пользу этого были получены ауторадиографическим методом с использованием меченого агониста MT – йодоMT. Высокая плотность мест его специфического связывания в паренхиме почек животных различных видов, в том числе человек, выявлена еще в 90-е годы минувшего века в опытах *in vitro* и *in vivo*. Установлено также наличие там и ферментов, участвующих в синтезе MT. Существенно, что этим способом показана зависимость колебания числа мест связывания MT от состояния внешнего фотопериодизма и неодинаковое их распределение в пределах почечной ткани (выше в кортикальной, чем медуллярной области). Позд-

нее идентифицированные рецепторы были разделены на мембранные, связанные с G-белком, которые представлены преимущественно двумя типами MT₁ и MT₂, а также на менее значимые ядерные рецепторы семейства RORα/RZP [11, 21, 37, 48]. Существенно, что в культуре почечных клеток максимальная экспрессия MT рецепторов 1 типа обнаруживается в базолатеральной мембране эпителия проксимальных канальцев [15].

Описанные рецепторы предназначены, очевидно, с одной стороны, для гормонального MT, секретлируемого клетками эпифиза и доставляемого в почку гуморальным путём. С другой стороны, они могут служить мишенью для MT, синтезируемого на месте, в качестве элемента диффузной нейроэндокринной системы, выполняющего роль паракринной, ауторегуляторной сигнальной молекулы [31].

Регуляция функции почек с помощью MT может осуществляться прямо за счёт его непосредственного вмешательства в процессы, происходящие в самой почечной ткани, а также вторично путём изменения системных механизмов управления ее деятельностью. Свидетельством прямого влияния MT служат результаты опытов *in vitro*. Так, при его добавлении в наномолярных концентрациях к культуре монослоя эпителиальных клеток, выделенных из почек собаки, показано усиление транспорта воды, совпадавшее с изменением микроворсинок клеток и активацией внутриклеточной протеинкиназы C [41]. Другим доказательством прямого воздействия MT на функцию почечного эпителия являются наблюдения, сделанные при изучении ткани почек у животных разных видов (свиньи, опоссума, эмбриона человека). Внесение даже низкого количества его (1 мкМ) в культуру клеток почти вдвое снижало внутриклеточную концентрацию цАМФ, повышенную форсколином [15]. MT также отчётливо модулировал синтез глюко-

зы и лактата в первичной культуре трубочек из коры почек кроликов [19].

Результаты исследований *in vivo* позволяют предполагать возможность не только прямых, но и опосредованных влияний МТ на деятельность почек. В частности, длительные (в течение недели) инъекции низких (20 мкг) доз МТ овцам и однократное введение (4 мг/кг) крысам значительно повышали у них скорость клубочковой фильтрации и экскрецию электролитов. Удаление эпифиза приводило к обратному эффекту с одновременным снижением антиоксидантного статуса почечной ткани [8, 51, 52]. Кроме того, у здоровых людей после оральных приёмов МТ (3 мг) показано в сравнении с плацебо увеличение скорости почечного кровотока [17]. В основе описанных сдвигов, несомненно, могут лежать комплексные механизмы, связанные в первую очередь с особенностями эпифизарного взаимодействия с ренин-альдостероновой системой (см. ниже).

Эпифиз со своим МТ может вносить существенный вклад в физиологию и патологию почек еще одним путём. Как и любые органы и системы организма, они функционируют ритмично, демонстрируя, прежде всего, базальный суточный (циркадианный) периодизм. Для человека и дневных животных он характеризуется, в том числе, более выраженным усилением диуреза в светлую фазу суточного цикла по сравнению с неактивной, тёмной фазой суток. Поскольку эпифизарному МТ принадлежит важная роль в управлении циркадианной ритмикой [см. 6], это уже *arguо* неизбежно должно отражаться и на временной динамике работы почек. Как будет показано в дальнейшем, данное обстоятельство особенно ярко выступает на первый план при различных видах ренальной патологии.

В рамках рассматриваемой проблемы, на наш взгляд, следует привлечь внимание еще к одному моменту. Дело в том, что не только эпифизарный МТ участвует в контроле над работой почек, но и они, в свою очередь, очевидно, могут влиять на деятельность мозговой железы. Как известно, гуморальный МТ на 80 % выводится из организма почками в виде метаболита – 6-сульфатоксиМТ. А потому любые нарушения их экскреторной функции должны непременно обернуться накоплением гормона в плазме крови, что будет приводить ко вторичному изменению секреторных процессов в самом эпифизе. Такая обратная связь позволяет констатировать существование в организме своеобразного эпифизарно-ренинового функционального «тандема» (блока).

Мелатонин при заболеваниях почек

У МТ выявлена уникальная способность вмешиваться в функцию самых различных органов и тканей, оказывая при этом универсальное защитное действие. Позднее данное обстоятельство легло в основу постулированного нами положения, по которому его лекарственные препараты правомерно рассматривать в качестве столь же универсальных лечебных средств при различных видах органной патологии [3]. И есть достаточно оснований, чтобы к числу возможных мишеней для терапевтического воздействия МТ отнести и некоторые виды поражения почек.

Несмотря на многообразие клеточных и системных механизмов, определяющих уникальность МТ защиты, на первое место по значимости, несомненно, следует поставить его способность выступать в роли эффективного антиоксиданта. Его антиоксидантное действие складывается из нескольких моментов, включая нейтрализацию свободных радикалов и активацию ряда антиоксидантных ферментов [см. 1].

Как показывают накопленные, преимущественно экспериментальные, факты, именно с таких позиций правомерно обсуждать МТ нефропротекцию при многих заболеваниях почек.

Судя по результатам опытов, выполненных на различных моделях хронической почечной недостаточности, МТ оказался эффективен в борьбе с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и сосудистыми поражениями, при нефротоксичности, вызванной лекарственными средствами и разнообразными токсикантами. Он также востребован у больных людей при гемодиализе, в случае доброкачественных и злокачественных поражений предстательной железы.

Сахарный диабет. Среди различных проявлений данного заболевания к наиболее тяжёлым последствиям для жизни приводит диабетическая нефропатия, которая определяется диффузным поражением клубочкового аппарата и канальцевой системы почек. И зависят эти нарушения, по современным представлениям, в первую очередь от активации процессов окислительного стресса (ОС) [см. 30].

Между тем, как установлено в настоящее время на различных моделях экспериментального сахарного диабета *in vivo* и *in vitro*, у МТ есть отчётливые противодиабетические свойства [см. 2]. Разумеется, они обусловлены, прежде всего, его отношениями с поджелудочной железой, но, судя по приводимым далее сведениям, МТ способен ограничивать проявления диабетической нефропатии и за счёт прямого защитного влияния на почки.

Так, у крыс со стрептозотоциновым диабетом, длительно получавших МТ с питьевой водой, показана нормализация функции клубочков и ограничение потери белка с мочой. Его добавление (100 мкМ) к первичной культуре тубулярных клеток из почечной коры кролика, инкубируемых в гипергликемической среде, устраняло нарушения оксидантного статуса ткани. При этом ограничивалось ранее повышенное содержание свободных радикалов кислорода, близким к норме оказывался и уровень восстановленной формы глутатиона [20, 25]. У мышей с генетическим ожирением (линия *ob/ob*) применение МТ в значительной дозе (100 мг/кг) нормализовало функцию митохондрий и морфологию проксимальных канальцев. В почках крыс линии Zucker, обладающих врождённым диабетом, длительное потребление с водой МТ улучшало оксидантный статус, повышало уровень внутриклеточного глутатиона и активность участвующих в его синтезе ферментов [50, 54].

Сосудистые нарушения. Наряду с сахарным диабетом они могут служить еще одним нередким источником нефропатии, в защите от которой также может активно участвовать МТ. И такого рода нефропротекция, судя по имеющимся сведениям, имеет, по-видимому, не только местное, но и системное происхождение.

В частности, повторные инъекции МТ (10 мг/кг) крысам с окклюзией почечной артерии снижали артериальное давление, одновременно ограничивая атрофию клубочков и почечных канальцев, а также экскрецию с мочой белков. Этому сопутствовало значимое ослабление выраженности ОС в почечной ткани [40]. Ишемия/реперфузия почечной артерии у крыс также сопровождалась накоплением свободных радикалов и падением активности здесь супероксиддисмутазы. Но подобные метаболические нарушения отсутствовали, если животные предварительно в течение недели получали МТ в указанной выше дозе. Близкие результаты были получены на модели ренальной ишемии у гипергликемических крыс. Сход-

ный защитный эффект продемонстрирован у МТ и в отношении стволовых эпителиальных клеток ишемизированной почки [22, 39, 44].

Описанные результаты, разумеется, в первую очередь обусловлены сугубо местным действием МТ, которое реализуется через разные типы специфических рецепторов, идентифицированных в различных функциональных элементах органа. Между тем *in situ* они могут иметь и системное происхождение. Дело в том, что эпифизарный гормон оказывает генерализованное влияние на различные физиологические процессы, в том числе он способен вмешиваться в деятельность сердечно-сосудистой системы, в частности адаптивно нормализуя системное артериальное давление [5].

Другие нефропатии. Как очевидно, к числу тяжёлых нефропатий принадлежит и опухолевое поражение почек. Между тем и в такой ситуации МТ способен обеспечивать ренопротекцию, выступая в своеобразной роли «умелого убийцы» (*smart killer*). При этом он модулирует антиапоптозные процессы в нормальной почечной ткани, но запускает проапоптозные сигналы в раковых клетках [14]. Действительно, как установлено на культуре клеток почечной карциномы, добавление к ним фармакологических (мМ) концентраций МТ разными путями ограничивало злокачественный клеточный рост. В основе такого действия могло лежать сочетание антипролиферативного, проапоптозного и антиангиогенного эффектов. Кроме того, МТ успешно сдерживает миграционную активность клеток, дополнительно препятствуя метастазированию опухоли. Онкостатическая активность МТ может реализовываться разными сигнальными путями, которые включаются через МТ рецепторы (преимущественно первого типа) почечной ткани, а в случаях, когда индукторы канцерогенеза провоцировали ОС, то и за счёт его антиоксидантных свойств [33, 34].

Частой причиной нефропатий служат и инфекционные поражения, в отношении которых МТ также обнаруживает защитные свойства. Например, если у крыс моделировали септическое повреждение различных органов лигированием кишечника, то предварительные инъекции МТ ограничивали выраженность деструктивных процессов, в том числе и в почечной ткани, параллельно с повышением ее оксидантного статуса из-за сдерживания ОС. Аналогичный результат показан и в случае эндотоксемии, которую воспроизводили введением животным липополисахарида [16, 18]. Точно также иммунологические нарушения и повышенная активность свободнорадикальных процессов оказывались менее выражены, если мыши с моделью идеопатической мембранозной нефропатии профилактически получали МТ [55].

Представлены доказательства эффективности МТ при нефропатиях и другого генеза. Так, он снижал их выраженность в случае, когда поражения почек сопровождали травмы спинного мозга или перемежающуюся гипобарическую гипоксию у крыс. И здесь, как и в других подобных ситуациях, основной причиной МТ защиты, по мнению исследователей, являлось первичное ограничение процессов ОС [12, 24]. Интересно, что данный механизм, очевидно, играет важную роль и при возрастных поражениях экскреторной функции почек. По крайней мере, структурные нарушения в их клубочках и канальцевом аппарате, как и почечное накопление малонового диальдегида, у старых крыс были выражены гораздо слабее, если они предварительным образом на протяжении длительного времени получали с питьевой водой МТ [23].

Химическое поражение почек. Это нередко встречающееся в клинической практике явление может определяться многими токсикантами. Среди них наиболее частой причиной служат побочное действие лекарственных веществ различных фармакологических классов, их передозировка, а также влияние на организм человека и животных токсических факторов окружающей среды. Среди прочего, к частым источникам таких осложнений относятся противомикробные антибиотики, некоторые химиотерапевтические противоопухолевые средства, нестероидные противовоспалительные вещества.

Из числа антибиотиков наиболее выраженным негативным влиянием на почки обладают аминогликозиды и препараты, используемые в онкологии. Чаще остальных объектом изучения служили токсические эффекты гентамицина, который в высоких дозах вызывал у крыс тяжёлые поражения почек с повышением уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Его токсичность в первую очередь связана, очевидно, с участием ОС, судя по увеличению содержания малонового диальдегида, росту активности в почечной ткани синтазы окиси азота и миелопероксидазы с одновременным снижением уровней глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы. Характерны были и гистологические сдвиги после использования гентамицина, когда отмечалось поражение эпителия канальцевой системы нефрона в виде грануловокуолярной дегенерации с участками некроза и десквамации. МТ (5–20 мг/кг внутривентриально либо через рот), используемый параллельно либо даже до назначения антибиотика, частично и дозозависимо нивелировал негативные сдвиги, вызываемые препаратом [29, 32, 45]. Сходная ситуация описана и при сочетании МТ с другими аминогликозидами (амикацин, колистин) [38, 56].

У многих противобластомных средств также показана выраженная нефротоксичность, и эпифизарный гормон вполне мог бы подойти на роль корректора при их назначении. Подтверждением тому служат результаты ряда экспериментальных исследований. Так, противоопухолевый антибиотик адриамицин в высокой дозе оказывал на крыс выраженное нефротоксическое действие, о чем свидетельствовало значительное увеличение протеинурии и ряда биохимических показателей, в том числе повышение в моче концентрации липоперекисей. МТ (75 мкг/кг до и совместно с адриамицином) существенно ограничивал подобные нарушения, одновременно восстанавливая уровень глутатиона в почках [35]. Аналогичные протективные свойства МТ были продемонстрированы и при его сочетании с другим противобластомным антибиотиком доксорубицином [27], средством из группы антиметаболитов метотрексатом [10] и алкилирующим соединением цисплатином [26].

Защитные, нефропротективные свойства МТ обнаружены и при использовании других, немедикаментозных токсикантов. Как установлено в опытах на крысах, паракват (гербицид с выраженной нефротоксичностью) провоцировал острый тубулярный некроз в проксимальных канальцах нефрона. Одновременно введение МТ (15 мг/кг в течение 2 недель) существенно ограничивало выраженность почечного поражения сопоставимо с эффектом универсального антидота – тиосульфата натрия [42]. Сходные результаты получены и при моделировании у крыс почечной недостаточности сулемой с выраженным повреждением канальцевого аппарата. Сочетание сулемы даже с однократным введением МТ (5 мг/кг) частично предотвращало развитие таких нарушений [49].

Защитное действие МТ обнаружено и в условиях длительной интоксикации солями других тяжёлых металлов (кадмия, железа, свинца), при сочетании которых с повторным введением гормонального препарата (10 мг/кг) наблюдалось явное ограничение почечного поражения [7].

Все приведённые выше доказательства ренопротективных свойств МТ, по нашему мнению, дают право ставить вопрос о целесообразности включения его обладающих низкой токсичностью препаратов в практику современной нефрологии порой в качестве дополнения к традиционной фармакотерапии.

Клеточные и системные механизмы мелатониновой нефропротекции

Учитывая довольно широкую распространённость МТ в современной экспериментальной и клинической медицине, клеточные и системные механизмы его действия на функцию различных органов и тканей в настоящее время изучены достаточно подробно. Многие из них правомерно экстраполировать и на понимание связи его биологической активности с деятельностью почек.

Клеточные механизмы. Они достаточно многообразны, однако среди них особенно выделяется чрезвычайно высокая антиоксидантная активность, которая, несомненно, играет ведущую роль в МТ защите почечной ткани от любого повреждающего воздействия. Согласно ранее суммированным фактам [см. 1] антиоксидантная защита складывается из внецепторных процессов связывания свободных радикалов кислорода и азота, а также рецепторной (через специфические МТ рецепторы) мобилизации активности ряда антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, пирувоксидазы и др.). В результате борьба с ОС способна определять защитное влияние МТ на различные формы нефропатии, связанные со многими заболеваниями и интоксикациями.

Лечебные возможности МТ при хронической почечной недостаточности, помимо борьбы с ОС, успешно дополняются рядом других местных факторов, к которым относятся и его противовоспалительная, антиапоптозная, иммуномодуляторная формы активности [см. 6, 28].

Системные механизмы. Они, подобно клеточным механизмам, также имеют комплексную природу и могут определяться влиянием МТ на водно-солевой обмен и хронобиологическими свойствами эпифизарного гормона.

В первом случае особенно важным представляется взаимодействие МТ с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Ее гиперактивность рассматривается в качестве одного из ведущих факторов хронической болезни почек, ответственного за фи-

броз, нарушения клубочковой фильтрации и протеинурию. Представлено достаточное число преимущественно экспериментальных доказательств способности МТ разными путями ограничивать деятельность указанной системы. При этом на функцию коры надпочечников и выработку альдостерона он оказывает отчётливое модуляторное, адаптогенное влияние [см. 6].

Как уже отмечалось, для нормальной деятельности почек особое значение имеет фактор времени, определяя прежде всего ее чёткий суточный периодизм. В силу этого МТ, который принадлежит к естественным хронобиотикам, способен, восстанавливая нарушенный ритм сон-бодрствование, вторично нормализовать ночной сон. Между тем острые и хронические поражения почек, как, впрочем, и любая тяжёлая органная патология, сопровождаются хронопатологическим дефектом, проявляющимся у людей в первую очередь в разного рода инсомнии. Подобные нарушения, часто сопутствующие также гемодиализу и трансплантации почек, неизменно ассоциированы с дефектами в секреторной активности эпифиза. В то же время использование препаратов МТ приводит к их ограничению, тем самым расширяя спектр его клинических возможностей [9, 13, 43].

Рассматривая системные механизмы, нельзя сбрасывать со счетов роль некоторых экстракренальных компонентов мочеполовой системы. В частности, поскольку экскреторная функция почек тесно сопряжена с состоянием мочевого пузыря, его патологию, по-видимому, также следует принимать в расчёт. Как известно, у мужчин, особенно пожилого возраста, на эвакуации мочи из пузыря существенно сказывается гипертрофия предстательной железы, в контроле за размерами которой участвует МТ. В эпителиальных клетках железы идентифицированы специфические МТ рецепторы, ограничивающие здесь пролиферативные процессы. С другой стороны, у онкологических больных старшей возрастной группы с опухолями простаты обнаруживаются явные дефекты в масштабах и динамике экскреции основного метаболита МТ – 6-сульфатоксиМТ [36, 46, 47].

Заключение

Согласно многочисленным данным, секретлируемый мозговой железой эпифизом гормон МТ, как и его аналог, который синтезируется в периферических тканях, оказывают генерализованное влияние на функцию различных внутренних органов, в том числе и почек. С помощью широкого набора клеточных и системных механизмов, преимущественно через мобилизацию специфических рецепторов МТ вовлекается в контроль над нормальной деятельностью почек, а также в их защиту от самых разных патогенных факторов.

Литература

1. Арушанян, Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 44–49.
2. Арушанян, Э. Б. Мелатонин и сахарный диабет / Э. Б. Арушанян // Проб. эндокринол. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 35–41.
3. Арушанян, Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Клин. мед. – 2013. – № 2. – С. 4–8.
4. Арушанян, Э. Б. Роль ренин-ангиотензиновой системы в кардиоваскулярных эффектах мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2015. – Т. 78, № 3. – С. 40–43.
5. Арушанян, Э. Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечнососудистой системы / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 1. – С. 69–73.
6. Арушанян, Э. Б. Мелатонин: биология, фармакология, клиника / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер. – Ставрополь: изд-во СтГМУ, 2015. – 396 с.
7. Митцнев, А. К. Изменение активности перекисного окисления липидов как механизм развития патологии почек при действии тяжёлых металлов / А. К. Митцнев // Патол. физиология и экспер. терапия. – 2015. – Т. 59, № 2. – С. 65–69.
8. Пишак, В. П. Почечные эффекты мелатонина у интактных и эпифизэктомированных крыс / В. П. Пишак,

- H. И. Кокошук // Физиол. журн. – 1995 – Т. 41, № 5. – С. 23–26.
9. Пыриг, Л. А. Хронобиологические аспекты нефрологии / Л. А. Пыриг, Н. Я. Мельман, Е. И. Кримкевич // Хронобиология и хрономедицина. – М. : Медицина, 1989. – С. 294–307.
 10. Abraham, P. Melatonin attenuates methotrexate-induced oxidative stress and renal damage in rats / P. Abraham, V. K. Kollu, S. Rabi // *Cell Biochem. Funct.* – 2010. – Vol. 28. – P. 426–433.
 11. Acuna-Castroviejo, D. Extraneal melatonin: sources, regulation and potential function / D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, C. Venegas [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2014. – Vol. 71. – P. 2997–3025.
 12. Akakin, D. Protective effects of melatonin against spinal cord injury induced oxidative damage in rat kidney: A morphological and biochemical study / D. Akakin, D. Kran, N. Ozkan [et al.] // *Acta Histochem.* – 2013. – Vol. 115. – P. 827–834.
 13. Aperis, G. The role of melatonin in patients with chronic kidney disease undergoing haemodialysis / G. Aperis, P. Prakash, C. Paliouras [et al.] // *J. Ren. Care.* – 2012. – Vol. 38. – P. 86–92.
 14. Bizzarri, M. Molecular mechanisms of the pro-apoptotic actions of melatonin in cancer: a review / M. Bizzarri, S. Proietti, A. Cucina // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2013. – Vol. 17. – P. 1483–1496.
 15. Chan, C. W. Studies of melatonin effects on epithelia using the human embryonic kidney-293 (HEK-293) cell line / C. W. Chan, Y. Song, M. Ailenberg [et al.] // *Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138. – P. 4732–4739.
 16. Chen, H. H. Additional benefit of combined therapy with melatonin and apoptotic adipose-derived mesenchymal stem cell against sepsis-induced kidney injury / H. H. Chen, K. C. Lin, C. G. Wallace [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 57. – P. 16–32.
 17. Cook, J. S. Melatonin differentially affects vascular blood flow in humans / J. S. Cook, C. L. Sauder, C. A. Ray // *Am. J. Physiol. Heart Circ.* – 2011. – Vol. 300. – P. 670–674.
 18. Crespo, E. Melatonin inhibits expression of the inducible NO synthase II in liver and lung and prevents endotoxemia in lipopolysaccharide-induced multiple organ dysfunction syndrome in rats / E. Crespo, M. Macías, D. Pozo [et al.] // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 1537–1546.
 19. Derlacz, R. A. Melatonin-induced modulation of glucose metabolism in primary cultures of rabbit kidney-cortex tubules / R. A. Derlacz, P. Poplawski, M. Napierala [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2005. – Vol. 38. – P. 164–169.
 20. Derlacz, R. A. Melatonin is more effective than taurine and 5-hydroxytryptophan against hyperglycemia-induced kidney-cortex tubules injury / R. A. Derlacz, M. Sliwinka, A. Piekutowska [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 203–209.
 21. Drew, J. E. Melatonin receptors in the human fetal kidney: 2-[125I]iodomelatonin binding sites correlated with expression of Mel1a and Mel1b receptor genes / J. E. Drew, L. M. Williams, L. T. Hannah [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 156. – P. 261–267.
 22. De Souza, A. V. Evaluation of renal protection from high doses of melatonin in an experimental model of renal ischemia and reperfusion in hyperglycemic rats / A. V. de Souza, M. A. Golim, E. Deffune [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46. – P. 1591–1593.
 23. Eşrefoğlu, M. Not only melatonin but also caffeic acid phenethyl ester protects kidneys against aging-related oxidative damage in Sprague Dawley rats / M. Eşrefoğlu, M. Iraz, B. Ateş, M. Gül // *Ultrastruct. Pathol.* – 2012. – Vol. 36. – P. 244–251.
 24. Fariás, J. G. Melatonin protects the heart, lungs and kidneys from oxidative stress under intermittent hypobaric hypoxia in rats / J. G. Fariás, A. B. Zepeda, G. M. Calaf // *Biol. Res.* – 2012. – Vol. 45. – P. 81–85.
 25. Ha, H. Melatonin and taurine reduce early glomerulopathy in diabetic rats / H. Ha, M. R. Yu, K. H. Kim // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 26. – P. 944–950.
 26. Hara, M. Melatonin, a pineal secretory product with antioxidant properties, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats / M. Hara, M. Yoshida, H. Nishijima // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30. – P. 129–138.
 27. Hrenak, J. Protective effect of captopril, olmesartan, melatonin and compound 21 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats / J. Hrenak, K. Arendášová, R. Rajkovičová [et al.] // *Physiol. Res.* – 2013. – Vol. 62. – P. 181–189.
 28. Hrenák, J. Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review) / J. Hrenák, L. Paulis, K. Repova [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 21. – P. 936–949.
 29. Kapić, D. A histological study of the effect of exogenous melatonin on gentamicin induced structural alterations of proximal tubules in rats / D. Kapić, Z. Mornjaković, E. Čosović, M. Šahinović // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2014. – Vol. 14. – P. 30–34.
 30. Kashihara, N. Oxidative stress in diabetic nephropathy / N. Kashihara, Y. Haruna, V. K. Kondeti, Y. S. Kanwar // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17. – P. 4256–4269.
 31. Kvetnoi, I. M. Extraneal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system / I. M. Kvetnoi // *Histochem. J.* – 1999. – Vol. 31. – P. 1–12.
 32. Lee, I. C. Melatonin attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats / I. C. Lee, S. H. Kim, S. M. Lee // *Arch. Toxicol.* – 2012. – Vol. 86. – P. 1527–1536.
 33. Lin, Y. W. Melatonin inhibits MMP-9 transactivation and renal cell carcinoma metastasis by suppressing Akt-MAPKs pathway and NF- κ B DNA-binding activity / Y. W. Lin, L. M. Lee, W. J. Lee [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2016. – Vol. 60. – P. 277–290.
 34. Min, K. J. Melatonin enhances thapsigargin-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated upregulation of CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein in human renal cancer cells / K. J. Min, H. S. Kim, E. J. Park, T. K. Kwon // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 53. – P. 99–106.
 35. Montilla, P. L. Protective role of melatonin and retinol palmitate in oxidative stress and hyperlipidemic nephropathy induced by adriamycin in rats / P. L. Montilla, I. F. Túniz, C. Muñoz de Agueda [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1998. – Vol. 25. – P. 86–93.
 36. Moretti, R. M. Antiproliferative action of melatonin on human prostate cancer LNCaP cells / R. M. Moretti, M. M. Marelli, R. Maggi [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2000. – Vol. 7. – P. 347–351.
 37. Pang, S. F. Melatonin receptors in peripheral tissues: a new area of melatonin research / S. F. Pang, M. L. Dubocovich, G. M. Brown // *Biol. Signals* – 1993. – Vol. 2. – P. 177–180.
 38. Parlakpınar, H. Amikacin-induced acute renal injury in rats: protective role of melatonin / H. Parlakpınar, M. K. Ozer, E. Sahna [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 85–90.
 39. Patschan, D. The hormone melatonin stimulates renoprotective effects of «early outgrowth» endothelial progenitor cells in acute ischemic kidney injury / D. Patschan, A. Hildebrandt, J. Rinneburger [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – P. 1305–1312.
 40. Qiao, Y. F. Melatonin attenuates hypertension-induced renal injury partially through inhibiting oxidative stress in rats / Y. F. Qiao, W. J. Guo, L. Li [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13. – P. 21–26.
 41. Ramírez-Rodríguez, G. Melatonin induced cyclic modulation of vectorial water transport in kidney-derived MDCK cells / G. Ramírez-Rodríguez, I. Meza, M. E. Hernández [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1356–1364.
 42. Ramírez-Zambrano, E. Protective effect of melatonin and sodium thiosulphate on histopathology and ultrastructure of the kidney in rats with acute paraquat poisoning / E. Ramírez-Zambrano, E. Zambrano, G. Rojas [et al.] // *Invest. Clin.* – 2007. – Vol. 48. – P. 81–89.
 43. Russcher, M. The role of melatonin treatment in chronic kidney disease / M. Russcher, B. Koch, E. Nagtegaal [et al.] // *Front. Biosci.* – 2012. – Vol. 17. – P. 2644–2656.
 44. Sezgin, G. Protective effect of melatonin and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on renal ischemia-reperfusion injury in rats / G. Sezgin, G. Oztürk, S. Güney [et al.] // *Ren. Fail.* – 2013. – Vol. 35. – P. 374–379.
 45. Shifow, A. A. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats / A. A. Shifow, K. V. Kumar, M. U. Naidu, K. S. Ratnakar // *Nephron.* – 2000. – Vol. 85. – P. 167–174.
 46. Shiu, S. Y. Signal transduction of receptor-mediated antiproliferative action of melatonin on human prostate epithelial cells involves dual activation of G α (s) and G α (q) proteins / S. Y. Shiu, B. Pang, C. W. Tam, K. M. Yao // *J. Pineal Res.* – 2010. – Vol. 49. – P. 301–311.

47. Sigurdardottir, L. G. Urinary melatonin levels, sleep disruption, and risk of prostate cancer in elderly men / L. G. Sigurdardottir, S. C. Markt, J. R. Rider [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 191–194.
48. Song, Y. Putative melatonin receptors in the male guinea pig kidney / Y. Song, A. M. Poon, P. P. Lee, S. F. Pang // *J. Pineal Res.* – 1993. – Vol. 15. – P. 153–160.
49. Stacchiotti, A. Tubular stress proteins and nitric oxide synthase expression in rat kidney exposed to mercuric chloride and melatonin / A. Stacchiotti, F. Ricci, R. Rezzani [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1149–1157.
50. Stacchiotti, A. Mitochondrial and metabolic dysfunction in renal convoluted tubules of obese mice: protective role of melatonin / A. Stacchiotti, G. Favero, L. Giugno [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. 111–141.
51. Tasdemir, S. Combined usage of estrogen and melatonin restores bladder contractility and reduces kidney and bladder damage in ovariectomized and pinealectomized rat / S. Tasdemir, C. Tasdemir, N. Vardi [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2014. – Vol. 115. – P. 345–351.
52. Tsuda, T. Influences of season and of temperature, photoperiod, and subcutaneous melatonin infusion on the glo-

- merular filtration rate of ewes / T. Tsuda, M. Ide, M. Iigo // *J. Pineal Res.* – 1995. – Vol. 19. – P. 166–172.
53. Winiarska, K. Diabetes-induced changes in glucose synthesis, intracellular glutathione status and hydroxyl free radical generation in rabbit kidney-cortex tubules / K. Winiarska, J. Drozak, M. Wegrzynowicz [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2004. – Vol. 261. – P. 91–98.
54. Winiarska, K. NADPH oxidase inhibitor, apocynin, improves renal glutathione status in Zucker diabetic fatty rats: a comparison with melatonin / K. Winiarska, D. Focht, B. Sierakowski [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2014. – Vol. 218. – P. 12–19.
55. Wu, C. C. Melatonin enhances endogenous heme oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental murine membranous nephropathy / C. C. Wu, K. C. Lu, G. J. Lin [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 52. – P. 460–469.
56. Yousef, J. M. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats / J. M. Yousef, G. Chen, P. A. Hill [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4044–4049.

References

1. Arushanian E. B. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmacologiya.* – *Exp. Clin. Pharmacol.* 2012;75(5):44-49.
2. Arushanian E. B. *Problemi Endocrinologii.* – *Problems of Endocrinology.* 2012;58(3):35-41.
3. Arushanian E. B. *Clinicheskaya Medicina.* – *Clinical Medicine.* 2013;91(2):4-8.
4. Arushanian E. B. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmacologiya.* – *Exp. Clin. Pharmacol.* 2015;78(3):40-43.
5. Arushanian E. B. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2011;6(1):69-73.
6. Arushanian E. B., Beyler E. V. Melatonin: biologiya, farmakologiya, klinika. Stavropol: «Stavropol State Med. Univ. Publ.»; 2015. 396 p.
7. Mitsiev A. K. *Patologicheskaya fiziologiya i experimentalnaya terapiya.* – *Patol. Fiziol. and Exp. Ther.* 2015;59(2):65-69.
8. Pishak V. P., Kokoshuk N. I. *Fiziologicheski zhurnal.* – *Physiol. J.* 1995;41(5):23-26.
9. Pirig L. A., Melman N. Y., Krimkevith E. I. *Hronobiologiya i hronomedicina. M.: «Medicina», 1989. P. 294-307.*
10. Abraham P., Kolli V. K., Rabi S. *Cell. Biochem. Funct.* 2010;28:426-433.
11. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014;71:2997-3025.
12. Akakin D., Kran D., Ozkan N. *Acta Histochem.* 2013;115:827-834.
13. Aperis G., Prakash P., Paliouras C. *J. Ren. Care.* 2012;38:86-92.
14. Bizzarri M., Proietti S., Cucina A., Reiter R. J. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013;17:1483-1496.
15. Chan C. W., Song Y., Ailenberg M. *Endocrinology.* 1997;138:4732-4739.
16. Chen H. H., Lin K. C., Wallace C. G. *J. Pineal Res.* 2014;57:16-32.
17. Cook J. S., Sauder C. L., Ray C. A. *Am. J. Physiol. Heart Circ.* 2011;300:670-674.
18. Crespo E., Macías M., Pozo D. *FASEB J.* 1999;13:1537-1546.
19. Derlacz R. A., Poplawski P., Napierala M. *J. Pineal Res.* 2005;38:164-169.
20. Derlacz R. A., Sliwinska M., Piekutowska A. *J. Pineal Res.* 2007;42:203-209.
21. Drew J. E., Williams L. M., Hannah L. T. *J. Endocrinol.* 1998;156:261-267.
22. De Souza A. V., Golim M. A., Deffune E. *Transplant. Proc.* 2014;46:1591-1593.
23. Eşrefoğlu M., Iraz M., Ateş B., Gül M. *Ultrastruct. Pathol.* 2012;36:244-251.
24. Fariás J. G., Zepeda A. B., Calaf G. M. *Biol. Res.* 2012;45:81-85.
25. Ha H., Yu M. R., Kim K. H. *Free Radic. Biol. Med.* 1999;26:944-950.
26. Hara M., Yoshida M., Nishijima H. *J. Pineal Res.* 2001;30:129-138.
27. Hrenák J., Arendášová K., Rajkovičová R. *Physiol. Res.* 2013;62:181-189.
28. Hrenak J., Paulis L., Repova K. *Curr. Pharm. Des.* 2015;21:936-949.
29. Kapić D., Mornjaković Z., Čosović E., Šahinović M. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014;14:30-34.
30. Kashiara N., Haruna Y., Kondeti V. K., Kanwar Y. S. *Curr. Med. Chem.* 2010;17:4256-4269.
31. Kvetnoi I. M. *Histochem. J.* 1999;31:1-12.
32. Lee I. C., Kim S. H., Lee S. M. *Arch. Toxicol.* 2012;86:1527-1536.
33. Lin Y. W., Lee L. M., Lee W. J. *J. Pineal Res.* 2016;60:277-290.
34. Min K. J., Kim H. S., Park E. J., Kwon T. K. *J. Pineal Res.* 2012;53:99-106.
35. Montilla P. L., Túnez I. F., Muñoz de Agueda C. *J. Pineal Res.* 1998;25:86-93.
36. Moretti R. M., Marelli M. M., Maggi R. *Oncol. Rep.* 2000;7:347-351.
37. Pang S. F., Dubocovich M. L., Brown G. M. *Biol. Signals.* 1993;2:177-180.
38. Parlakpınar H., Ozer M. K., Sahna E. *J. Pineal Res.* 2003;35:85-90.
39. Patschan D., Hildebrandt A., Rinneburger J. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012;302:1305-1312.
40. Qiao Y. F., Guo W. J., Li L. *Mol. Med. Rep.* 2016;13:21-26.
41. Ramírez-Rodríguez G., Meza I., Hernández M. E. *Kidney Int.* 2003;63:1356-1364.
42. Ramírez-Zambrano E., Zambrano E., Rojas G. *Invest. Clin.* 2007;48:81-89.
43. Russcher M., Koch B., Nagtegaal E. *Front. Biosci.* 2012;17:2644-2656.
44. Sezgin G., Oztürk G., Güney S. *Ren. Fail.* 2013;35:374-379.
45. Shifow A. A., Kumar K. V., Naidu M. U., Ratnakar K. S. *Nephron.* 2000;85:167-174.
46. Shiu S. Y., Pang B., Tam C. W., Yao K. M. *J. Pineal Res.* 2010;49:301-311.
47. Sigurdardottir L. G., Markt S. C., Rider J. R. *Eur. Urol.* 2015;67:191-194.
48. Song Y., Poon A. M., Lee P. P., Pang S. F. *J. Pineal Res.* 1993;15:153-160.
49. Stacchiotti A., Ricci F., Rezzani R. J. *Histochem. Cytochem.* 2006;54:1149-1157.
50. Stacchiotti A., Favero G., Giugno L. *PLoS One.* 2014;9:111-141.
51. Tasdemir S., Tasdemir C., Vardi N. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014;115:345-351.
52. Tsuda T., Ide M., Iigo M. *J. Pineal Res.* 1995;19:166-172.
53. Winiarska K., Drozak J., Wegrzynowicz M. *Mol. Cell. Biochem.* 2004;261:91-98.
54. Winiarska K., Focht D., Sierakowski B. *Chem. Biol. Interact.* 2014;218:12-19.
55. Wu C. C., Lu K. C., Lin G. J. *J. Pineal Res.* 2012;52:460-469.
56. Yousef J. M., Chen G., Hill P. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;52:4044-4049.