

**ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭПИФАМИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, РАЗВИВАЮЩИМСЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

С.С. ПОПОВ\*, А.Н. ПАШКОВ\*, А.А. АГАРКОВ\*\*, В.А. ЗОЛОЕДОВ\*, К.К. ШУЛЬГИН\*\*

\*ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»,  
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, Россия, 394036

\*\*ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»,  
Университетская площадь, 1, г. Воронеж, Россия, 394006

**Аннотация.** Проведено исследование влияния эпифамина на показатели углеводного и липидного обмена, иммунного статуса в крови, а также содержание 6-сульфатоксимелатонина – основного метаболита мелатонина, в моче у больных с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся на фоне сахарного диабета 2 типа. Показано, что уровень глюкозы натощак, постпрандиальный уровень глюкозы, а также содержание гликированного гемоглобина в крови пациентов снижались более существенно при проведении комбинированного лечения с эпифамином по сравнению с базисной терапией. При приеме эпифамина наблюдалась и более выраженная нормализация показателей липидного обмена: содержания  $\beta$ -липопротеидов, холестерина, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности, а также индекса атерогенности по сравнению с результатами, полученными после базисного лечения. Полученные результаты свидетельствуют о положительном воздействии эпифамина на показатели иммунного статуса пациентов: уровень циркулирующих иммунных комплексов, основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG. В ходе исследований было установлено, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся на фоне сахарного диабета 2 типа, уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче был снижен в среднем в 1,2 раза по сравнению с контролем. После проведения базисного лечения достоверных изменений содержания 6-сульфатоксимелатонина у больных не было выявлено. После комбинированной терапии с эпифамином содержание 6-сульфатоксимелатонина у пациентов возрастало в среднем на 13,9%. Исходя из полученных результатов, можно сделать заключение о коррекции под действием эпифамина содержания мелатонина – гормона, способного участвовать в регуляции углеводного и липидного обмена и обладающего иммуномодулирующим действием. Таким образом, применение эпифамина в ходе базисного лечения оказывало благоприятное влияние на иммунный статус, показатели углеводного и липидного обмена в крови пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся на фоне сахарного диабета 2 типа, что, по-видимому, было связано с мелатонин-корректирующим действием данного препарата.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, эпифамин, углеводный и липидный обмен, иммунный статус, 6-сульфатоксимелатонин.

**THE EPIFAMIN EFFECT ON VALUES OF IMMUNE STATUS, CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN THE PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS DEVELOPING AT TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

S.S.POPOV\*, A.N.PASHKOV\*, A.A.AGARKOV\*\*, V.A.ZOLOEDOV\*, K.K.SHULGIN\*\*

\*Voronezh State N.N.Burdenko Medical Academy, Studencheskaya str., 10, Voronezh, Russia, 394036

\*\*Voronezh State University, Universitetskaya pl., 1, Voronezh, Russia, 394006

**Abstract.** The study is devoted to the Epifamin effect on values of carbohydrate and lipid metabolism, immune status in blood, and also content of 6-sulfatohymelatonin as the main metabolite of melatonin, in urine of the patients with non-alcoholic steatohepatitis developing at type 2 diabetes mellitus. It is shown that fasting glucose, postprandial glucose level and glycated hemoglobin content in the blood of patients decreased significantly during combined treatment with the Epifamin compared to the basic therapy. The results of the Epifamin reception are as follows: more expressed normalization of lipid metabolism, and content of  $\beta$ -lipoproteins, cholesterol, lipoproteins of low density and high density lipoprotein, and atherogenic index in comparison with the results obtained after basic treatment. The obtained results testify to positive Epifamin effect on values of the immune status of patients: level of circulating immune complexes, the main classes of immunoglobulins – IgA, IgM, IgG. It was established that in the patients with non-alcoholic steatohepatitis developing at type 2 diabetes mellitus, 6-sulfatohymelatonin level in urine was lowered on the average by 1,2 times in comparison with control. After basic treatment the reliable changes of the 6-sulfatohymelatonin content in the patients didn't reveal. After the combined therapy with the Epifamin, the 6-sulfatohymelatonin content in the patients increased on the average for 13.9%. The obtained results allow to conclude about correction the Epifamin effect on melatonin content as a hormone, which able to participate

in regulation of carbohydrate and lipid metabolism and to have immune modulating action. The Epifamin use in basic treatment had favorable influence on the immune status, values of carbohydrate and lipid metabolism in blood in the patients with non-alcoholic steatohepatitis developing at type 2 diabetes mellitus that was apparently due to melatonin-corrective effect of this drug.

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, the Epifamin, carbohydrate and lipid metabolism, immune status, 6-sulfatoxymelatonin.

Существенную роль в патогенезе *сахарного диабета 2 типа* (СД2) играют нарушения в функционировании иммунной системы организма. Это подтверждается тем, что у больных СД2, как правило, выявляется гиперактивация В-системы иммунитета, которая сопровождается возрастанием в крови количества В-лимфоцитов, повышением числа плазматических клеток, уровня иммуноглобулинов (Ig) и *циркулирующих иммунных комплексов* (ЦИК) [3, 7, 8]. Кроме того, в ряде работ отмечено наличие корреляционной связи между содержанием в крови ЦИК, системой комплемента и тяжестью течения метаболических заболеваний [15]. Представление о сахарном диабете как иммунодефицитном состоянии в настоящее время получает все большее признание, тем не менее, литературные данные об изменениях параметров клеточного и гуморального иммунитета при этой патологии достаточно противоречивы.

По современным представлениям гормону эпифиза и экстрапинеальных тканей – мелатонину, отводится важная роль в качестве фактора неспецифической защиты организма. Имеются данные, которые указывают на стимулирующее влияние мелатонина на функции иммунной системы. В некоторых работах отмечается, что в условиях иммунной дисрегуляции мелатонин проявляет иммуностропные свойства, разнонаправленно вмешиваясь в течение патологического процесса [1]. Существуют предположения, что секреция мелатонина непосредственно влияет на ритмы секреции не только эндокринной, но и иммунной систем [8]. Также имеется ряд данных об экспрессии рецепторов мелатонина в  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы, главным образом МТ2-рецепторов. Предполагается, что мелатонин может способствовать оптимизации углеводного обмена в условиях низкой секреции инсулина [11]. Вместе с тем, существует точка зрения, что при сахарном диабете наблюдается разнонаправленное физиологическое действие гормонов – инсулина и мелатонина. Активность первого имеет наиболее низкий уровень ночью, однако концентрация второго при данной патологии – повышается.

Немаловажная роль в патогенезе сахарного диабета отводится окислительному стрессу, индуцирование которого сопряжено с возрастанием генерирования *активных форм кислорода* (АФК) и недостаточностью механизмов *антиоксидантной системы* (АОС) организма. Свободные радикалы образуются за счет окисления глюкозы, неферментативного гликозилирования белков и их последующей окислительной деструкции [17]. Аномально высокий уровень АФК и одновременное снижение антиоксидантной защиты приводит к повреждению клеточных органелл и ферментов, интенсификации *пероксидного окисления липидов* (ПОЛ) и развитию резистентности к инсулину [10].

При сопутствующих СД2 патологиях возрастает степень нарушений углеводного обмена, деятельности иммунной системы и функционирования АОС организма. Так, при *неалкогольном стеатогепатите* (НАСГ), развивающемся на фоне СД2, наблюдается нарушение липидного обмена, сопровождающееся активацией синтеза свободных жирных кислот, что ведет к стимуляции ПОЛ и, как следствие, воспалительно-некротическим и фибротическим изменениям в гепатоцитах [2].

**Цель исследования.** В связи с данными, которые были изложены выше, нами было проведено исследование влияния эпифамина на показатели липидного и углеводного обмена, иммунного статуса в крови, а также содержание 6-сульфатоксимелатонин – основного метаболита мелатонина, в моче у больных с НАСГ, развивающимся на фоне СД2.

**Материалы и методы исследования.** В клиническое исследование было включено 61 человек с неалкогольным гепатитом, возникшим вследствие развития СД2. Из них 20 мужчин (32,8%) и 41 женщина (67,2%). Возраст больных составлял от 45 до 80 лет: средний возраст –  $62,5 \pm 17,5$  года. Средняя продолжительность длительности СД2 составила  $8,3 \pm 1,7$  лет. Диагноз неалкогольного стеатогепатита был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались следующие: ожирение – 61 больной (100%), дислипидемия – 61 больной (100%), гипертоническая болезнь – 51 больной (83,6%), хроническая сердечная недостаточность – 42 больных (68,9%), хронический гастрит – 30 больных (49,2%).

Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови, данных ультразвукового исследования печени.

Критериями исключения из исследования были: вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Работа поддержана этической комиссией Воронежской государственной академии им. Н.Н. Бурденко.

В соответствии с целями и задачами исследования больные были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов (33 человека) получала следующее базисное лечение: сахароснижающая терапия (таблетированные препараты сульфонилмочевины и бигуанидов), гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина 35 мг) по 2

таблетки 3 раза в день во время еды, эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды 300 мг) по 2 таблетки 3 раза в день, антигипертензивная терапия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл 10 мг) по 1 таблетке 1 раз в день, гиполипидемическая терапия (Симвастатин 10 мг) по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 10 дней. Вторая группа пациентов (28 человек) дополнительно к базисной терапии принимала эпифамин (ООО «Клиника Института биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; удостоверение качества и безопасности №103, регистрационное удостоверение № 004471.P.643.04.2003, биологически активная добавка) по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 10-15 минут до еды в течение 10 дней.

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных, находящихся на лечение в стационаре. Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время, натощак и после приема пищи (для определения постпрандиального уровня глюкозы), из локтевой вены. Моча собиралась утром в стерильный контейнер для сбора мочи.

Уровень  $\beta$ -липопротеидов, *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП), *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП), общего холестерина определяли наряду со стандартными параметрами биохимического анализа крови на биохимическом анализаторе Klima 15MC (Испания). Уровень глюкозы натощак и постпрандиальный уровень глюкозы оценивали с помощью глюкометра «Сателлит Плюс». Для определения уровня HbA1c применили: фотоколориметрический метод с использованием неполного гидролиза белка щавелевой кислотой (стандартизирован в России как «Диабет-тест»).

Содержание иммуноглобулинов класса A (IgA), M (IgM) и G (IgG) определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов Serazym® ELISA kits («Seramun Diagnostica GmbH», Германия; референтные значения: IgA – 0,7-4,0 г/л; IgM – 0,4-2,3 г/л; IgG – 7,0-16,0 г/л).

Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации их полиэтиленгликолем с молекулярным весом 6000 (фирма «Serva») с последующим измерением оптической плотности исследованных проб на спектрофотометре Hitachi U1900 (Япония) при 450 нм.

Определение 6-сульфатоксимелатонин в моче проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария).

Статистическая обработка материала включала в себя использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений (M), ошибка средних значений (m), t-критерия Стьюдента) и непараметрического теста Вилкоксона с использованием прикладных программ «STATISTICA 6.0». Достоверными считались различия при  $p \leq 0.05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Показано, что уровень глюкозы натощак и постпрандиальный уровень глюкозы в крови пациентов первой группы после базисного лечения уменьшались в среднем в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). При этом гликированный гемоглобин снижался в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). После комбинированной терапии с эпифамином уровень глюкозы натощак снижался в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а постпрандиальная гипергликемия – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень гликированного гемоглобина снижался в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными полученными до лечения. Известно, что мелатонин увеличивает пролиферацию и неогенез  $\beta$ -клеток, улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает окислительный стресс [4]. Таким образом, полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными и свидетельствуют о положительном влиянии эпифамина на динамику показателей углеводного обмена у пациентов с СД2, осложненным стеатогепатитом.

Таблица 1

**Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа при проведении базисной терапии и комбинированного лечения с эпифамином**

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=27)	1-ая группа (базисное лечение; n=28)		2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=20)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
HbA1c	%	5,2±0,9	8,9±0,8*	7,2±0,6**	8,7±0,8	6,4±0,3**
Глюкоза (натощак)	ммоль/л	4,8±0,8	11,7±1,6*	8,6±1,7	11,2±2,9	6,9±0,9**
Глюкоза (постпрандиальная)	ммоль/л	5,6±0,9	13,4±2,1*	9,6±2,4	13,1±2,8	8,7±1,6**

Примечание: достоверность значений  $p \leq 0.05$ ; \* – по сравнению с нормой; \*\* – по сравнению с патологией

В первой группе пациентов, находящихся на базисном лечении, включающем гепатопротекторы, происходило уменьшение уровня  $\beta$ -липопротеидов и холестерина в 1,2 и 1,3 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно

(табл. 2). При этом показатели ЛПНП и ЛПВП изменялись незначительно. Индекс атерогенности после проведения базисного лечения уменьшался в 1,4 ( $p < 0,05$ ) раза. Известно, что гепатопротекторы, в частности, силимарин, обладают положительным действием при дислипидемии [13, 14].

Таблица 2

**Динамика показателей липидного обмена у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа при проведении базисной терапии и комбинированного лечения с эпифамином**

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=27)	1-ая группа (базисное лечение; n=28)		2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=20)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин	ммоль/л	4,1±0,2	6,7±2,1*	5,3±1,5	6,6±2,3	4,9±1,2
ЛПНП	ммоль/л	3,0±0,3	3,3±0,2	3,2±0,3	3,6±0,2	3,4±0,1
ЛПВП	ммоль/л	1,8±0,2	1,3±0,2*	1,4±0,1	1,2±0,1	1,4±0,2
Индекс атерогенности		1,3±0,2	4,0±0,7*	2,8±0,3**	4,5±0,8	2,6±0,4**
β-липопротеиды	ммоль/л	1,7-4,5	12,7± 2,1	10,3±0,9	9,7±2,5	6,7± 1,2**

Примечание: достоверность значений  $p \leq 0,05$ ; \* – по сравнению с нормой; \*\* – по сравнению с патологией

Во второй группе больных после комбинированного лечения с эпифамином происходило уменьшение содержания β-липопротеидов в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и холестерина в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с результатами до лечения. Показатели ЛПНП и ЛПВП имели тенденцию к нормализации после комбинированного лечения с эпифамином, при этом индекс атерогенности снижался в 1,7 ( $p < 0,05$ ) раза. Известно, что мелатонин, уровень которого корректируется при приеме эпифамина, уменьшает содержание липопротеидов низкой плотности, вызывает снижение индекса атерогенности, а также ингибирует действие оксида азота, занимающее ведущее место в патогенезе атеросклероза [16].

Полученные в ходе наших исследований результаты свидетельствуют о повышенной по сравнению с нормой концентрации ЦИК в крови пациентов с НАСГ, развивающимся при СД2. Это согласуется с литературными данными о возрастании уровня ЦИК при сахарном диабете [9]. У больных первой группы содержание ЦИК превышало контрольный уровень в 3,0 ( $p \leq 0,05$ ) раза (табл. 3). После проведения базисного лечения концентрация ЦИК снижалась в среднем в 1,3 ( $p \leq 0,05$ ) раза, что, по-видимому, было связано с положительными сдвигами в протекании метаболических процессов в организме в результате компенсаторных изменений, происходящих под влиянием сахароснижающей терапии и гепатопротекторов. Во второй группе больных изменение содержания ЦИК характеризовались большим уменьшением соответствующего показателя, чем в первой группе пациентов. При включении эпифамина в базисную терапию уровень ЦИК уменьшался в среднем в 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ).

Полученные данные о положительном воздействии эпифамина свидетельствуют о возможности проявления мелатонином иммуномодулирующей активности, что соотносится с представлениями об адаптивной роли эпифиза в целом. В основе иммуномодулирующего влияния гормона, по-видимому, может лежать его воздействие через специфические рецепторы МТ1, МТ2, и МТ3 на функцию клеток лимфоидных органов и клеточных элементов крови [12].

В ходе проведенных исследований динамика изменений основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG, отмечена у 87% больных НАСГ, развивающегося на фоне СД2. (Табл.3). Применение различных способов лечения приводило к существенному изменению динамики уровня сывороточных иммуноглобулинов. Так, концентрация IgA, возрастающая при патологии в среднем в 1,6 ( $p \leq 0,05$ ) раза, снижалась после базисной терапии на 8,7%, а после применения эпифамина на фоне базисного лечения – на 15,6% ( $p \leq 0,05$ ). Содержание IgG, которое в патологическом состоянии возрастало в среднем в 1,3 ( $p \leq 0,05$ ) раза по сравнению с нормой, снижалось после базисного лечения – на 5,3%, а после комбинированной терапии с эпифамином – на 12,2% ( $p \leq 0,05$ ). Уровень IgM, повышающейся в условиях патологии в среднем в 1,2 ( $p \leq 0,05$ ) раза, уменьшался после базисного лечения – на 9,5% ( $p \leq 0,05$ ); после комбинированной терапии с эпифамином – на 14,3% ( $p \leq 0,05$ ).

Полученные данные соотносятся с представлениями о возможном участии мелатонина в регуляции функций иммунной системы организма человека [5]. Результаты проведенных исследований и имеющиеся литературные данные позволяют считать мелатонин универсальным эндогенным адаптером, способным участвовать в поддержании баланса иммунного статуса организма на определенном уровне. Имеются сведения, что основополагающую роль в иммунологическом распознавании чужеродных антигенов играют анти-

тела подклассов G1-G3, запускающих каскад молекулярных и клеточно-опосредованных механизмов защиты организма. Вместе с тем, секреция низкоавидных антител класса G с аномальной конформацией и, как следствие, низкой функциональной активностью приводит к негативным последствиям, включая формирование с антигеном растворимых длительно циркулирующих в крови иммунных комплексов, не способных активировать по классическому пути систему комплемента и, соответственно, включать клеточные механизмы защиты. Эти ЦИК, обладая цитотильностью, способны связываться с тканями. Полагают, что это может, в конечном счете, вести к гиперактивации В- и Т-звеньев иммунитета и супрессии антибактериальной активности макрофагальных клеток [9].

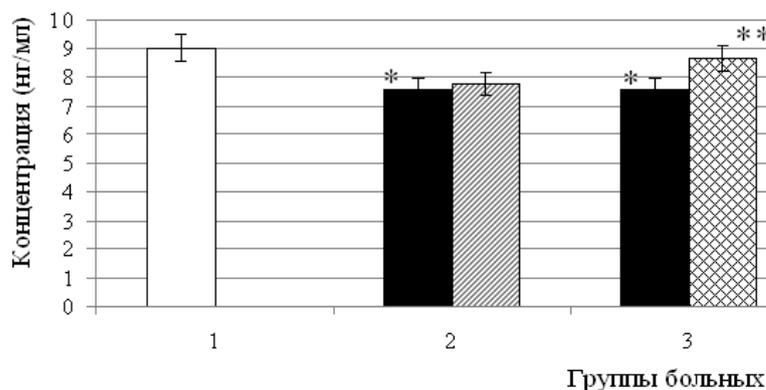
Таблица 3

**Динамика изменений содержания сывороточных иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающемся при СД2, при проведении базисного лечения и комбинированной терапии с эпифамином**

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=27)	1-ая группа (базисное лечение; n=28)		2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=20)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ig A	г/л	2,9±0,12	4,6±0,14*	4,2±0,12**	4,5±0,13**	3,8±0,08**
Ig M	г/л	1,8±0,05	2,1±0,06*	1,9±0,06**	2,1±0,07**	1,8±0,05**
Ig G	г/л	14,1±0,52	18,8±0,63*	17,8±1,92	18,9±0,58**	16,6±0,48**
ЦИК	усл. ед.	72,3±2,61	217,5±8,32*	166,4±7,13**	236,6±9,21**	158,8±6,84**

Примечание: достоверность значений  $p \leq 0.05$ ; \* – по сравнению с нормой; \*\* – по сравнению с патологией

Таким образом, полученные в ходе проведенных исследований результаты свидетельствуют, что применение эпифамина при лечении пациентов, страдающих НАСГ, возникающем на фоне СД2, оказывает благоприятное влияние на ряд показателей гуморального иммунитета организма.



*Рис.* Содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче в норме (1), у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающемся при сахарном диабете 2 типа, после базисного лечения (2) и комбинированной терапии с эпифамином (3): до лечения , после лечения

В ходе проведенных исследований было выявлено, что у пациентов с НАСГ, развивающемся на фоне СД2, уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче был снижен в среднем в 1,2 раза по сравнению с контролем. По-видимому, такое снижение содержания основного метаболита мелатонина связано с биотрансформацией гормона в ходе его взаимодействия с АФК и образованием его различных производных. Чрезмерная генерация АФК в условиях данной патологии, по-видимому, может быть сопряжена со снижением уровня мелатонина в связи с его участием в реакциях нейтрализации активных кислородных метаболитов [6, 7]. Как известно, мелатонин, выполняя функции перехватчика свободных радикалов, может трансформироваться с образованием ряда соединений, отличных по структуре от 6-сульфатоксимелатонина [16]. После проведения базисного лечения достоверных изменений содержания 6-сульфатоксимелатонина у больных с НАСГ, возникающем при СД2, выявлено не было, хотя в ряде случаев отмечалась тенденция к возрастанию уровня данного метаболита.

После комбинированного лечения с эпифамином содержание 6-сульфатоксимелатонина у пациентов возрастало в среднем на 13,9%. Поскольку профиль экскреции 6-сульфатоксимелатонина в моче позволяет судить об уровне мелатонина в организме, то, исходя из полученных результатов, можно сделать заключение о коррекции содержания гормона у больных с НАСГ, развивающимся на фоне СД2, при использовании в ходе лечения эпифамина (рис.).

**Выводы.** Таким образом, применение эпифамина в ходе базисного лечения оказывало благоприятное влияние на иммунный статус, а также показатели углеводного и липидного обмена в крови пациентов с НАСГ, развивающимся на фоне СД2. По-видимому, это было связано с мелатонин-корректирующим действием эпифамина, что подтверждалось оценкой содержания в моче 6-сульфатоксимелатонина – основного метаболита мелатонина, позволяющего судить об уровне данного гормона в организме.

### Литература

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина // Эксперим. и клинич. фармакология. 2002. Т.65. №5. С.73–80.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив. 2007. № 79(8). С. 1–4.
3. Воронцова З.А., Шишкина В.В. Иммунные эффекты на воздействие малых доз гамма-облучения в эксперименте // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 11. С. 80–81
4. Комбинированная терапия больных псориазом / Новиков А.И. [и др.] // Качество жизни. Медицина. 2005. №4. С.83–84.
5. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения // Сахарный диабет. 2013. № 2. С. 11-16.
6. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспятовых [и др.]; под ред. Рапопорта С.И., Голиченкова В.А. Москва, 2009. 99 с.
7. Антонишкис Ю.А., Лобзин Ю.В., Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Еськов В.М. Новые представления о механизме защитной реакции клеток крови на экстремальное воздействие // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 1. С. 24–28.
8. Попов С.С., Пашков А.Н., Есауленко И.Э., Шульгин К.К., Агарков А.А. Применение мелаксена на фоне базисного лечения при терапии хронического алкогольного гепатита в стадии обострения // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т.20. №2. С. 134–138.
9. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина / Ю.И. Бородин [и др.]. Новосибирск, 2012. 208 с.
10. Эфендиев А.М., Азизова Г.И., Гусейнова Г.Р. Взаимосвязь биохимических показателей и avidности антител у больных сахарным диабетом 2 типа // Бюлл. сибирской медицины. №3. 2009. С.74–79.
11. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion / V. Lyssenko [et al.] // Nat. Genet. 2009. V.41. №1. P. 82–88.
12. Different Expression of the Melatonin Receptor in Human Monocytes 1 / M. J. Barjavel [et al.] // The J.of Immunology. 1998. V.160. P. 1191–1197.
13. Fraschini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of silymarin. // Clin. Drug Invest. 2002. V.22. № 1. P. 51–65.
14. N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant / D.X. Tan [et al.] // Faseb J. 2001. V.15. № 12. P. 2294–2296.
15. Nicoloff G., Blazhev A., Petrovs C., Chistova P. Circulating immune complexes among diabetic children // Clin. Dev. Immunol. 2004. V.11. I.1. P.61–66
16. Oemar B.S. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis // Circulation. 1998. V.97. P. 2494–2498.
17. Rolo A.P., Palmeira C.M. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress // Toxicology and Applied Pharmacology. 2006. V. 212. P. 167–178.

### References

1. Arushanyan EB, Beyer EV. Immunotropnye svoystva epifizarnogo melatonina. Ekspirim. i klinich. farmakologiya. 2002;65(5):73-80. Russian.
2. Bueverov AO, Bogomolov PO, Maevskaya MV. Patogeneticheskoe lechenie nealkogol'nogo steatogepatita: obosnovanie, effektivnost', bezopasnost'. Terapevticheskiy arkhiv. 2007;79(8):1-4. Russian.
3. Vorontsova ZA, Shishkina VV. Immunnye efekty na vozdeystvie malykh doz gamma-oblucheniya v eksperimente. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2011;11:80-1. Russian.
4. Novikov AI, et al. Kombinirovannaya terapiya bol'nykh psoriazom. Kachestvo zhizni. Meditsina. 2005;4:83-4. Russian.

5. Konenkov VI, Klimontov VV, Michurina SV. Melatonin pri sakharnom diabete: ot patofiziologii k perspektivam lecheniya. Sakharnyy diabet. 2013;2:11-6. Russian.
6. Bespyatykh AYU, et al. Melatonin: teoriya i praktika; pod red. Rapoport S.I., Golichenkova V.A. Moscow; 2009. Russian.
7. Antonishkis YuA, Lobzin YuV, Nesmeyanov AA, Khadartsev AA, Es'kov VM. Novye predstavleniya o mekhanizme zashchitnoy reaktsii kletok krovi na ekstremal'noe vozdeystvie [New representations about the mechanism of protective reaction of blood cells on extreme influence]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):24-8. Russian.
8. Popov SS, Pashkov AN, Esaulenko IE, Shul'gin KK, Agarkov AA. Primenenie melaksena na fone bazisnogo lecheniya pri terapii khronicheskogo alkogol'nogo gepatita v stadii obostreniya [The use of melax-en on the basis treatment of a chronic alcoholic hepatitis in acute stage]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):134-8. Russian.
9. Borodin YuI, et al. Strukturno-vremennaya organizatsiya pecheni, limfaticeskoy, immunnoy, endokrinnoy sistem pri narushenii svetovogo rezhima i vvedenii melatonina. Novosibirsk; 2012. Russian.
10. Efendiev AM, Azizova GI, Guseynova GR. Vzaimosvyaz' biokhimicheskikh pokazateley i avidnosti antitel u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Byull. sibirskoy meditsiny. 2009;3:74-9. Russian.
11. Lyssenko V, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. Nat. Genet. 2009;41(1):82-8.
12. Barjavel MJ, et al. Different Expression of the Melatonin Receptor in Human Monocytes 1 // The J.of Immunology. 1998;160:1191-7.
13. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. Clin. Drug Invest. 2002;22(1):51-65.
14. Tan DX, et al. N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. Faseb J. 2001;15(12):2294-6.
15. Nicoloff G, Blazhev A, Petrovs C, Chistova P. Circulating immune complexes among diabetic children. Clin. Dev. Immunol. 2004;11(I.1):61-6.
16. Ocular BS. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. Circulation. 1998;97:2494-8.
17. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. Toxicology and Applied Pharmacology. 2006;212:167-78.