

Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения

Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В., Прудникова М.А., Ищенко И.Ю.

ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск
(директор — академик РАМН В.И. Коненков)

Гормон эпифиза мелатонин обеспечивает синхронизацию секреции инсулина и гомеостаза глюкозы с чередованием светлого и темного времени суток. Нарушение альянса между опосредованными мелатонином циркадными ритмами и секрецией инсулина наблюдается при сахарном диабете (СД) 1 и 2 типа (СД1 и СД2). Дефицит инсулина при СД1 сопровождается повышением продукции мелатонина в эпифизе. СД2, напротив, характеризуется снижением секреции мелатонина. В полногеномных исследованиях варианты гена рецептора мелатонина MT2 (rs1387153 и rs10830963) ассоциированы с уровнем гликемии натощак, функцией β -клеток и СД2. Мелатонин увеличивает пролиферацию и неогенез β -клеток, улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает окислительный стресс в сетчатке и почках в экспериментальных моделях СД. Для оценки терапевтической ценности данного гормона у больных СД необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет, мелатонин, циркадные ритмы, инсулин, эпифиз

Melatonin and diabetes: from pathophysiology to the treatment perspectives

Konenkov V.I., Klimontov V.V., Michurina S.V., Prudnikova M.A., Ishenko I.Ju.

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

Pineal hormone melatonin synchronizes insulin secretion and glucose homeostasis with solar periods. Misalliance between melatonin-mediated circadian rhythms and insulin secretion characterizes diabetes mellitus type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM). Insulin deficiency in T1DM is accompanied by increased melatonin production. Conversely, T2DM is characterized by diminished melatonin secretion. In genome-wide association studies the variants of melatonin receptor MT2 gene (rs1387153 and rs10830963) were associated with fasting glucose, beta-cell function and T2DM. In experimental models of diabetes melatonin enhanced beta-cell proliferation and neogenesis, improved insulin resistance and alleviated oxidative stress in retina and kidneys. However, further investigation is required to assess the therapeutic value of melatonin in diabetic patients.

Keywords: diabetes, melatonin, circadian rhythms, insulin, epiphysis

Биоритмы эндокринной системы, а также их изменения в условиях патологии, привлекают внимание исследователей в течение нескольких десятилетий. Объектом особого интереса в изучении сахарного диабета (СД) с позиций хрономедицины является гормон эпифиза мелатонин. Данный гормон играет ведущую роль в синхронизации гормональных стимулов и метаболических процессов с чередованием светлого и темного времени суток [1]. В последние годы получены принципиально новые данные о роли мелатонина в регуляции секреции инсулина и патофизиологии нарушений углеводного обмена, обсуждаются перспективы применения мелатонина для лечения СД. Обобщение этих сведений стало целью данного обзора.

Секреция и основные физиологические эффекты мелатонина

Гормон мелатонин был выделен из материала бычьих эпифизов в 1958 г. Образуется мелатонин из L-триптофана через серотонин с участием арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы (AA-NAT; ключевой регуляторный фермент) и гидроксиндол-O-метилтрансферазы. У взрослого человека за сутки синтезируется около 30 мкг

мелатонина, его концентрация в сыворотке крови ночью в 20 раз больше, чем днем. Циркадный ритм синтеза мелатонина контролируется супрахиазматическим ядром (СХЯ) гипоталамуса. Получая информацию об изменении освещенности от сетчатки, СХЯ передает сигналы через верхний шейный симпатический ганглий и норадренергические волокна в эпифиз. Активация эпифизарных β 1-адренорецепторов ингибирует расщепление AA-NAT и увеличивает синтез мелатонина [2].

Помимо эпифиза, продукция мелатонина обнаружена в нейроэндокринных клетках сетчатки глаза, энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (ЕС-клетки), клетках воздухоносных путей, тимуса, надпочечников, параганглиев, поджелудочной железы и других типах клеток, относящихся к диффузной нейроэндокринной системе. Лейкоциты, тромбоциты, эндотелиоциты, клетки коркового вещества почек и другие неэндокринные клетки также способны вырабатывать мелатонин. Основным источником циркулирующего мелатонина является эпифиз. Ритмы секреции мелатонина, совпадающие с ритмом «свет-темнота», свойственны лишь эпифизу и сетчатке глаза [3].

Физиологические эффекты мелатонина опосредованы через мембранные и ядерные рецепторы. У чело-

века обнаружено 2 типа рецепторов к мелатонину: MT1 (MTNR1A) и MT2 (MTNR1B). Рецепторы MT2 обнаружены в сетчатке глаза, различных отделах мозга, и считается, что именно через них устанавливаются циркадные ритмы [4]. Основной функцией мелатонина является синхронизация физиологических и метаболических процессов с суточными и сезонными ритмами [5, 6]. В частности, секреция мелатонина влияет на ритмы сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной систем [7].

Влияние мелатонина на секрецию инсулина и гомеостаз глюкозы

Очевидное несовпадение суточных ритмов секреции мелатонина и инсулина связано с различиями биологических функций данных гормонов. В противоположность мелатонину, минимальный уровень инсулина у человека наблюдается в ночные часы, поскольку основная функция инсулина — контроль метаболизма в состоянии после еды, не должна реализовываться ночью. Показано, что нарушение нормального альянса между едой и временем суток со сдвигом обычных приемов пищи на 12 ч сопровождается повышением продукции инсулина у добровольцев [8]. Мелатонин обеспечивает синхронизацию метаболических процессов с ночным периодом, т.е. временем, запрограммированным у человека на голодание, и может оказывать тормозящий эффект на секрецию инсулина [9].

Установлен факт экспрессии MT-1- и MT-2-рецепторов мелатонина в островках поджелудочной железы у крыс [10] и мышей [11]. В островках человека экспрессируются MT1- и, в меньшей степени, MT2-рецепторы [12, 13]. Экспрессия MT1-рецепторов свойственна главным образом α -клеткам [11, 12], MT2-рецепторы обнаружены в β -клетках [11, 13, 14]. Опыты *in vitro* демонстрируют ингибирующий эффект мелатонина на секрецию инсулина в β -клетках [13], клетках инсулиномы мышей (MIN-6) [12] и крыс (INS-1) [15]. Однако в условиях целостного организма влияние мелатонина может быть не столь однозначным. Показано, что в перфузируемых островках человека мелатонин стимулирует секрецию и глюкагона, и инсулина [12]. Сообщалось об отсутствии эффекта мелатонина на секрецию инсулина в островках мышей линии ob/ob (модель ожирения и СД 2 типа (СД2)) [16]. Неоднозначность влияния мелатонина, по-видимому, объясняется многообразием сигнальных путей, через которые опосредуются его эффекты. Тормозящее влияние мелатонина на продукцию инсулина связано с ингибированием цАМФ- и цГМФ-зависимых путей, а стимулирующее влияние опосредовано через G(q)-протеины, фосфолипазу C и IP [17].

Изменения секреции инсулина и гомеостаза глюкозы обнаружены у животных с удаленным эпифизом. Показано, что пинеалэктомия у крыс приводит к инсулинорезистентности печени, активации глюконеогенеза [18] и повышению уровня гликемии ночью [19]. Увеличение глюкозо-стимулированной секреции инсулина и нару-

шение амплитуды ее ритмов выявлено в культивируемых β -клетках крыс, подвергнутых пинеалэктомии [20]. Удаление эпифиза у крыс с моделью СД2 (линия OLETF) приводит к гиперинсулинемии и аккумуляции триглицеридов в печени [21]. Выдвинуто предположение, что материнский мелатонин может программировать циркадные ритмы энергетического обмена во внутриутробном периоде. У потомства мышей, подвергнутых пинеалэктомии, выявлено снижение глюкозо-стимулированной секреции инсулина, инсулинорезистентность печени и, как следствие, нарушенная толерантность к глюкозе в конце светлого периода суток [22].

У пациентов с артериальной гипертензией снижение ночной секреции мелатонина ассоциировано с повышением уровнем инсулина натощак и с индексом инсулинорезистентности НОМА [23].

Таким образом, представляется вероятным, что мелатонин способствует созданию наиболее оптимального режима энергетического обмена в условиях низкой секреции и высокой чувствительности к инсулину в ночные часы.

Полиморфизм генов рецепторов мелатонина и риск развития СД2

Результаты молекулярно-генетических исследований показали связь между полиморфными вариантами генов рецепторов мелатонина и развитием СД2. Два варианта однонуклеотидного полиморфизма гена MT2 (*MTNR1B*): rs1387153 и rs10830963 ассоциированы с гликемией натощак, секрецией инсулина и СД2 в европейских популяциях. Установлено, что наличие аллеля T локуса rs1387153 ассоциировано с уровнем глюкозы плазмы натощак ($\beta=0,06$ ммоль/л) и риском развития гипергликемии или СД2 (OR=1,2) [14]. Данные анализа десяти полногеномных исследований свидетельствуют, что наличие каждого аллеля G локуса rs10830963 гена *MTNR1B* ассоциировано с повышением уровня гликемии натощак на 0,07 ммоль/л, а также со снижением функции β -клеток, оцененной по индексу НОМА-B. Мета-анализ 13 исследований с дизайном «случай-контроль» показал, что наличие аллеля G в данном локусе повышает риск развития СД2 (OR=1,09) [24].

Таким образом, ген *MTNR1B* можно рассматривать как новый локус генетической предрасположенности к СД2. Степень влияния гена *MTNR1B* на риск развития заболевания довольно скромная, однако она вполне сопоставима с эффектом других «диабетогенных» генов. Более тесно связаны с риском СД комбинации генетических признаков, включающие *MTNR1B* и другие гены, ассоциированные с уровнем глюкозы натощак: *GCK*, *GCKR*, *G6PC2* [25, 26].

Изменения секреции мелатонина при СД

Нарушения секреции мелатонина обнаружены при старении и ряде заболеваний человека, в числе которых сезонные аффективные и биполярные расстрой-

ства, деменция, нарушения сна, болевые синдромы, злокачественные новообразования [3]. Сложными изменениями секреции мелатонина характеризуется СД. В моделях СД1 у животных показано повышение уровня мелатонина в крови, а также увеличение экспрессии регуляторного фермента AA-NAT в эпифизе [17, 27, 28]. В эпифизах животных с абсолютной инсулиновой недостаточностью повышается экспрессия рецепторов инсулина, β 1-адренорецепторов, а также циркадных генов *PER1* и *BMAL1* [17]. Введение инсулина в данной модели СД способствует нормализации уровня мелатонина в крови и экспрессии генов в эпифизе [27].

Иные изменения продукции мелатонина обнаружены при СД2. У крыс линии Goto Kakizaki (генетическая модель СД2) обнаружено снижение экспрессии рецептора инсулина и активности AA-NAT в эпифизе. Больные с СД2 имеют сниженный уровень мелатонина в крови [29]. Исследования с почасовым забором крови выявили резкое снижение ночной секреции мелатонина у мужчин с СД2 [30]. У больных с метаболическим синдромом выявлены нарушения секреции мелатонина, проявляющиеся отсутствием физиологических подъемов экскреции метаболита мелатонина 6-гидроксимелатонин-сульфата (6-COMT) с мочой в ночные часы [31]. Другие авторы, напротив, выявили гиперэкскрецию 6-COMT у пациентов с метаболическим синдромом [32]. Соотношение мелатонин/инсулин в плазме крови, забранной в 3 ч ночи, у пациентов с метаболическим синдромом оказалось пониженным. Различие ночных и дневных концентраций мелатонина обратно коррелировало с уровнем гликемии натощак [33].

Об изменениях экстрапинеальной продукции мелатонина при СД известно не много. Показано, что у крыс со стрептозотоциновым СД уровень мелатонина и активность AA-NAT в сетчатке снижаются, причем введение инсулина ликвидирует данные нарушения [34]. Изменения синтеза мелатонина в сетчатке при диабетической ретинопатии не изучены. Концентрация мелатонина в плазме у больных СД2 с пролиферативной диабетической ретинопатией оказалась достоверно ниже, чем у больных без данного осложнения [35].

Таким образом, основные типы СД характеризуются разнонаправленными изменениями секреции мелатонина в эпифизе и концентрации мелатонина в крови. При обоих типах СД обнаруживается обратная взаимосвязь между продукцией инсулина и мелатонина, что позволяет предполагать наличие реципрокных отношений между этими гормонами.

Перспективы применения мелатонина при СД

Влияние мелатонина на развитие СД1 изучено в экспериментах. Установлено, что мелатонин способствует повышению пролиферации β -клеток и уровня инсулина в крови у крыс со стрептозотоциновым СД [36]. Помимо стимуляции пролиферации β -клеток, мелатонин подавляет их апоптоз, а также стимулирует образование новых

островков из протокового эпителия поджелудочной железы [27]. В модели СД, индуцированного стрептозотоцином у крыс в неонатальный период, мелатонин не влиял на секрецию инсулина, однако повышал чувствительность к инсулину и снижал уровень гликемии [37]. Протективное действие мелатонина на β -клетки может быть обусловлено, по крайней мере частично, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом. Доказано, что у животных с СД мелатонин оказывает отчетливое антиоксидантное действие и способствует восстановлению нарушенного баланса антиоксидантов [38]. Подавляющее действие мелатонина на Th1-лимфоциты позволяет двукратно продлить срок жизни пересаженных островков у мышей линии NOD [39].

Применение мелатонина в модели СД2 и метаболического синдрома (крысы линии Zucker) сопровождалось снижением уровня гликемии натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), свободных жирных кислот, инсулина, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и концентрации провоспалительных цитокинов в крови. Кроме того, мелатонин снижал уровень лептина и повышал уровень адипонектина. Эти данные позволяют предполагать, что мелатонин оказывает благоприятный эффект на функцию жировой ткани, хроническое воспаление, чувствительность к инсулину, углеводный и жировой обмен [40, 41]. Мелатонин способствует снижению веса в моделях ожирения у животных [42]. По данным нерандомизированных исследований, прием мелатонина у пациентов с метаболическим синдромом сопровождается снижением артериального давления, маркеров окислительного стресса [43], НОМА-IR и уровня холестерина [23]. Назначение мелатонина пролонгированного действия для лечения бессонницы у больных СД2 не оказывало влияния на уровень инсулина и С-пептида и сопровождалось достоверным снижением HbA_{1c} через 5 мес. терапии [44].

Имеются данные о влиянии мелатонина на развитие сосудистых осложнений СД. Мелатонин препятствует активации процессов перекисного окисления липидов в сетчатке [45, 46], улучшает электрофизиологические свойства и снижает продукцию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в сетчатке в условиях гипергликемии [47]. Введение мелатонина крысам со стрептозотоциновым СД препятствует росту мочевого экскреции альбумина [47, 48]. В почках животных с СД мелатонин уменьшает окислительный стресс [48] и препятствует активации синтеза фиброгенных факторов: ТФР- β , фибронектина [47]. В условиях окислительного стресса и воспаления гормон оказывает защитный эффект на эндотелий [49]. Мелатонин восстанавливает эндотелий-зависимую дилатацию аорты, нарушенную в условиях гипергликемии [50]. Антиоксидантный эффект мелатонина в костном мозге сопровождается повышением уровня циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у крыс со стрептозотоциновым СД [51]. Эти данные представляют несомненный интерес, поскольку СД характеризуется нарушением мобилизации данных клеток из костного мозга [52].

У больных СД1 мелатонин повышает степень ночного снижения диастолического АД [53]. Последний эффект может иметь благоприятное значение при диабетической автономной нейропатии, ассоциированной с уменьшением степени физиологического снижения АД в ночные часы [54].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о ключевой роли мелатонина в регуляции суточных ритмов секреции

инсулина и гомеостаза глюкозы. Для СД характерны нарушения циркадной продукции мелатонина в эпифизе и концентрации мелатонина в крови. Экспериментальные данные позволяют предполагать, что мелатонин может уменьшать дисфункцию β -клеток, задерживать развитие СД и его осложнений. Патофизиологическая роль нарушений секреции мелатонина при СД и возможности терапевтического применения данного гормона заслуживают дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

- Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349(1):13–9.
- Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*. 2003;55(2):325–95.
- Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scientific World Journal*. 2012;640389.
- Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(2):152–66.
- Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиологических наук* 2008;39(4):40–65.
- Арушанян Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций. *Успехи физиологических наук* 2011;42(4):39–58.
- Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурлыгина А.В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012:208.
- Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(11):4453–8.
- Bailey CJ, Atkins TW, Matty AJ. Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse. *Horm Res*. 1974;5(1):21–8.
- Mühlbauer E, Peschke E. Evidence for the expression of both the MT1- and in addition, the MT2-melatonin receptor, in the rat pancreas, islet and beta-cell. *J Pineal Res*. 2007;42(1): 105–6.
- Nagorny CL, Sathanoori R, Voss U, Mulder H, Wierup N. Distribution of melatonin receptors in murine pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2011;50(4):412–7.
- Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008;44(3):273–9.
- Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégel P, Bugliani M, Saxena R, Fex M, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Nilsson P, Kuusisto J, Tuomilehto J, Boehnke M, Altshuler D, Sundler F, Eriksson JG, Jackson AU, Laakso M, Marchetti P, Watanabe RM, Mulder H, Groop L. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet*. 2009;41(1):82–8.
- Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C, Sparsø T, Holmkvist J, Marchand M, Delplanque J, Lobbens S, Rocheleau G, Durand E, De Graeve F, Chèvre JC, Borch-Johnsen K, Hartikainen AL, Ruokonen A, Tichet J, Marre M, Weill J., Heude B, Tauber M, Lemaire K, Schuit F, Elliott P, Jørgensen T, Charpentier G, Hadjadj S, Cauchi S, Vaxillaire M, Sladek R, Visvikis-Siest S, Balkau B, Lévy-Marchal C, Pattou F, Meyre D, Blakemore AI, Jarvelin MR, Walley AJ, Hansen T, Dina C, Pedersen O, Froguel P. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet*. 2009;41(1):89–94.
- Mühlbauer E, Albrecht E, Hofmann K, Bazwinsky-Wutschke I, Peschke E. Melatonin inhibits insulin secretion in rat insulinoma β -cells (INS-1) heterologously expressing the human melatonin receptor isoform MT2. *J Pineal Res*. 2011;51(3):361–72.
- Frankel BJ, Strandberg MJ. Insulin release from isolated mouse islets in vitro: no effect of physiological levels of melatonin or arginine vasotocin. *J Pineal Res*. 1991;11(3–4):145–8.
- Peschke E, Wolgast S, Bazwinsky I, Pgnick K, Muhlbauer E. Increased melatonin synthesis in pineal glands of rats in streptozotocin induced type 1 diabetes. *J Pineal Res*. 2008;45(4): 439–48.
- Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, Taneda M, Rodrigues SC, Amaral FG, Lopes AM, Cipolla-Neto J, Bordin S, Anhe GF. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology* 2011;152(4):1253–63.
- la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, van der Vliet J, Buijs RM. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(12):1025–32.
- Picinato MC, Haber EP, Carpinelli AR, Cipolla-Neto J. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat. *J Pineal Res*. 2002;33(3):172–7.
- Nishida S, Sato R, Murai I, Nakagawa S. Effect of pinealectomy on plasma levels of insulin and leptin and on hepatic lipids in type 2 diabetic rats. *J Pineal Res*. 2003;35(4):251–6.
- Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC, Barbosa AP, Lellis-Santos C, Turati AO, Santos LR, Sollon CS, Gomes PR, Faria JA, Cipolla-Neto J, Bordin S, Anhe GF. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS One* 2012;7(6):e38795.
- Шатило ВБ, Бондаренко ЕВ, Антонюк-Щеглова ИА. Метаболические нарушения у пожилых больных с гипертонической болезнью и их коррекция мелатонином. *Успехи геронтол*. 2012;25(1):84–89.

24. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, Loos RJ, Manning AK, Jackson AU, Aulchenko Y, Potter SC, Erdos MR, Sanna S, Hottenga JJ, Wheeler E, Kaakinen M, Lyssenko V, Chen WM, Ahmadi K, Beckmann JS, Bergman RN, Bochud M, Bonnycastle LL, Buchanan TA, Cao A, Cervino A, Coin L, Collins FS, Crisponi L, de Geus EJ, Dehghan A, Deloukas P, Doney AS, Elliott P, Freimer N, Gateva V, Herder C, Hofman A, Hughes TE, Hunt S, Illig T, Inouye M, Isomaa B, Johnson T, Kong A, Krestyaninova M, Kuusisto J, Laakso M, Lim N, Lindblad U, Lindgren CM, McCann OT, Mohlke KL, Morris AD, Naitza S, Orrù M, Palmer CN, Pouta A, Randall J, Rathmann W, Saranien J, Scheet P, Scott LJ, Scuteri A, Sharp S, Sijbrands E, Smit JH, Song K, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Tuomi T, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Voight BF, Waterworth D, Wichmann HE, Willemssen G, Witteman JC, Yuan X, Zhao JH, Zeggini E, Schlessinger D, Sandhu M, Boomsma DI, Uda M, Spector TD, Penninx BW, Altshuler D, Vollenweider P, Jarvelin MR, Lakatta E, Waeber G, Fox CS, Peltonen L, Groop LC, Mooser V, Cupples LA, Thorsteinsdottir U, Boehnke M, Barroso I, Van Duijn C, Dupuis J, Watanabe RM, Stefansson K, McCarthy MI, Wareham NJ, Meigs JB, Abecasis GR. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet.* 2009;41(1):77–81.
25. Kellany C, Ekelund U, Andersen L.B., Brage S., Loos R.J., Wareham N.J., Langenberg C. Common genetic determinants of glucose homeostasis in healthy children: the European Youth Heart Study. *Diabetes* 2009; 58 (12): 2939–45.
26. Reiling E, van 't Riet E, Groenewoud MJ, Welschen LM, van Hove EC, Nijpels G, Maassen JA, Dekker JM, 't Hart LM. Combined effects of single-nucleotide polymorphisms in GCK, GSKR, G6PC2 and MTNR1B on fasting plasma glucose and type 2 diabetes risk. *Diabetologia* 2009;52(9):1866–70.
27. Peschke E, Hofmann K, Bähr I, Streck S, Albrecht E, Wedekind D, Mühlbauer E. The insulin-melatonin antagonism: studies in the LEW.1AR1-iddm rat (an animal model of human type 1 diabetes mellitus). *Diabetologia* 2011;54(7):1831–40.
28. Simsek N, Kaya M, Kara A, Can I, Karadeniz A, Kalkan Y. Effects of melatonin on islet neogenesis and beta cell apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats: an immunohistochemical study. *Domest Anim Endocrinol.* 2012;43(1):47–57.
29. Peschke E, Frese T, Chankiewicz E, Peschke D, Preiss U, Schneyer U, Spessert R, Mühlbauer E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. *J Pineal Res.* 2006;40(2):135–43.
30. Mäntele S, Otway DT, Middleton B, Bretschneider S, Wright J, Robertson MD, Skene DJ, Johnston JD. Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men. *PLoS One* 2012;7(5):e37123.
31. Джериева И.С., Рапопорт С.И., Волкова Н.И. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина* 2011;6:46–9.
32. Гриненко Т.Н., Баллюзек М.Ф., Кветная Т.В. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина* 2012;2:30–4.
33. Robeva R, Kirilov G, Tomova A, Kumanov Ph. Melatonin–insulin interactions in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* 2008;44(1):52–56.
34. do Carmo Buonfiglio D, Pelicari-Garcia RA, do Amaral FG, Peres R, Nogueira TC, Afeche SC, Cipolla-Neto J. Early-stage retinal melatonin synthesis impairment in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(10):7416–22.
35. Hikichi T, Tateda N, Miura T. Alteration of melatonin secretion in patients with type 2 diabetes and proliferative diabetic retinopathy. *Clin. Ophthalmol.* 2011;5:655–60. doi: 10.2147/OPHTH.S19559.
36. Kanter M, Uysal H, Karaca T, Sagmanligil HO. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic beta-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Toxicol.* 2006;80(6):362–9.
37. de Oliveira AC, Andreotti S, Farias Tda S, Torres-Leal FL, de Proença AR, Campaña AB, de Souza AH, Sertié RA, Carpinelli AR, Cipolla-Neto J, Lima FB. Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment. *Endocrinology* 2012;153(5):2178–88.
38. Anwar MM, Meki AR. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003;135(4):539–47.
39. Lin GJ, Huang SH, Chen YW, Hueng DY, Chien MW, Chia WT, Chang DM, Sytwu HK. Melatonin prolongs islet graft survival in diabetic NOD mice. *J Pineal Res.* 2009;47(3):284–92.
40. Agil A, Rosado I, Ruiz R, Figueroa A, Zen N, Fernández-Vázquez G. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2012;52(2):203–10.
41. Agil A, Reiter RJ, Jiménez-Aranda A, Ibán-Arias R, Navarro-Alarcón M, Marchal JA, Adem A, Fernández-Vázquez G. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2012 In press. doi: 10.1111/jpi.12012.
42. Nduhirabandi F, du Toit EF, Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol (Oxf).* 2012 Jun;205(2):209–223. doi: 10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x.
43. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res.* 2011 Apr;50(3):261–266. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00835.x.
44. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:307–13.
45. Baydas G, Tuzcu M, Yasar A, Baydas B. Early changes in glial reactivity and lipid peroxidation in diabetic rat retina: effects of melatonin. *Acta Diabetol.* 2004;41(3):123–8.
46. Salido EM, Bordone M, De Laurentiis A, Chianelli M, Keller Sarmiento MI, Dorfman D, Rosenstein RE. Therapeutic efficacy of melatonin in reducing retinal damage in an experimental model of early type 2 diabetes in rats. *J Pineal Res.* 2012. doi: 10.1111/jpi.12008.
47. Ha H, Yu MR, Kim KH. Melatonin and taurine reduce early glomerulopathy in diabetic rats. *Free Radic. Biol. Med.* 1999;26(7–8):944–50.
48. Oktem F, Ozguner F, Yilmaz HR, Uz E, Dindar B. Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(1–2):95–101.
49. Dayoub JC, Ortiz F, López LC, Venegas C, Del Pino-Zumaquero A, Roda O, Sánchez-Montesinos I, Acuña-Castroviejo D,

- Escames G. Synergism between melatonin and atorvastatin against endothelial cell damage induced by lipopolysaccharide. *J Pineal Res.* 2011;51(3):324–30.
50. Reyes-Toso CF, Linares LM, Ricci CR, Obaya-Naredo D, Pinto JE, Rodríguez RR, Cardinali DP. Melatonin restores endothelium-dependent relaxation in aortic rings of pancreatectomized rats. *J Pineal Res.* 2005;39(4):386–91.
51. Qiu XF, Li XX, Chen Y, Lin HC, Yu W, Wang R, Dai YT. Mobilisation of endothelial progenitor cells: one of the possible mechanisms involved in the chronic administration of melatonin preventing erectile dysfunction in diabetic rats. *Asian J Androl.* 2012;14(3):481–6.
52. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Сахарный диабет* 2012;4:17–27.
53. Cavallo A, Daniels SR, Dolan LM, Khoury JC, Bean JA. Blood pressure response to melatonin in type 1 diabetes. Blood pressure response to melatonin in type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2004;5(1):26–31.
54. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Королева Е.А., Желтова Л.И. Суточная динамика артериального давления у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией. *Проблемы эндокринологии* 2003; 49(5):5–10.

Коненков Владимир Иосифович

академик РАМН, д.м.н., проф., директор, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Климонтов Вадим Валерьевич

д.м.н., зав. лабораторией эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

E-mail: klimontov@mail.ru

Мичурина Светлана Викторовна

д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории функциональной морфологии лимфатической системы, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Прудникова Марина Алексеевна

м.н.с. лаборатории эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Ищенко Ирина Юрьевна

к.б.н., с.н.с. лаборатории функциональной морфологии лимфатической системы, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск