

MELATONINE (DEEL2): INTERACTIES, BIJWERKINGEN, MECHANISMEN EN IN SAMENHANG HIERMEE AANWIJZINGEN VOOR NOG MEER THERAPEUTISCHE EFFECTEN

Inleiding

In deel 1 heb ik de RCT's besproken aangaande allerlei medische kwalen/problemen. Mechanismen, interacties en bijwerkingen bespreek ik hier.

Mechanismen (en enkele nieuw gekende effecten)

Melatonine verlengt van muizen, die leiden aan het Venozolaanse paardvirus, door vermindering van de oxydatieve stress, het leven (11). Vermindering van oxydatieve stress door melatonine gaat bij ratten deels nierschade door hypertensie tegen (25). Bij proefdieren gaat melatonine ook nierschade door contrastvloeistof tegen (95), maar ook nierschade door formaldehyde (101) en sigarettenrook (102). Bij proefdieren gaat melatonine, net als vitamine C nierschade door alcoholmisbruik tegen (122). Melatonine beschermt in een modelsysteem neuronen tegen apoptose, die getriggert wordt door singlet oxygen (40). Zou hier de inductie van glutathionperoxydase in hersenweefsel door melatonine iets mee te maken hebben (41)? Glutathion neutraliseert immers juist expliciet hydroxylradicalen die makkelijk uit singlet oxygen kunnen ontstaan. In lijn hiermee is ook de lagere oxydatieve schade dankzij melatonine, in een muizenmodel van ALS (132).

Hierbij past ook dat melatonine bij proefdieren de reperfusieschade na een hartinfarct vermindert (82) en bij muizen hepatotoxiciteit van een hoog cholesterol dieet bij muizen vermindert (83).

In vivo gaat melatonine bij proefdieren ook oxydatieve schade door delta-aminolevulinezuur tegen ; ook gaat melatonine de prooxydatieve werking van vele haemzymen tegen (48). In lijn met dit alles is ook dat melatonine bij ratten prooxydatieve schade aan lever en nieren door ochratoxine vermindert (69). Melatonine beschermt bij proefdieren ook tegen lever- en longschade door nicotine (123,124)

Bij borstkankercellen gaat melatonine in vitro stimulatie van de groei door oestrogenen tegen (13). Melatonine is zeker ook van belang dat melatonine een aromataseremmer is (66).

Melatonine heeft effect op membraanpotentialen met name in het mitochondrion (het effect is prooxydatief) en aldaar met calcium erbij ook invloed op de membraanpermeabiliteit samenhangend met cytochrome-C en de apoptose-inducing-factor =AIF (15). In dopaminerge cellen onder andere is het netto resultaat dat een slechter functionerend mitochondrion beter gaat werken en zo juist apoptose (Parkinson!) wordt tegengegaan (134).

Het blijkt dat melatonine op velerlei manieren apoptose in kankercellen juist kan bevorderen (64). Melatonine blijkt ook de suikeropname door kankercellen te remmen (63).

Modelmatig onderzoek wijst er ook op dat melatonine door z'n ontstekingsremmende werking hersenoedeem tegen gaat (18).

Melatonine bevordert bij proefdieren via SIRT-1 de werking van mesenchymale stamcellen afkomstig uit het vetweefsel, die weefsel van een hartinfarct kunnen herstellen (21), maar in osteosarcomacellen remt het de tumorgroei door dit SIRT-1 juist te remmen (96). Melatonine blijkt de door sigaretten bevorderde restenose bij de carotiden van de rat tegen te gaan ; vermoedelijk door een antioxydantwerking (113). Verder vermindert melatonine bij geïsoleerde coronairvaten de ontwikkeling van tolerantie voor nitroglycerine, wat in vivo natuurlijk gunstig zou zijn (128). Via een interferentie met de NO-pathway (meer stikstofmonoxide) blijkt melatonine bij muizen ook een anticonvulsief effect te hebben (129). Verder blijkt melatonine in hoge doses bij muizen de anticonvulsieve werking van phenobarbital en carbamazepine te versterken (130).

Melatonine blijkt de antilichaamaanmaak via een opiaatachtig mechanisme te stimuleren ; naltrexon gaat dit name-lijk tegen. Daarnaast blijkt melatonine het immunosuppressieve effect van corticosteroiden te verminderen (23). De analgetische werking van melatonine gaat overigens niet via binding aan opiaatreceptoren, maar door stimulering van lichaamseigen productie van endorfinen (53). Melatonine stimuleert ook de aanmaak van groeihormoon, maar ook dit gaat naltrexon tegen (24). Ook de productie van leptine door vetcellen wordt in modelsystemen door melatonine gestimuleerd (52). De vorming van corticotropin-releasing hormone, dat de afgifte van ACTH stimuleert blijkt bij gezonden de vorming van melatonine te remmen (135) ; niet onlogisch als je van ACTH zelf via de bijnier een hogere alertheid bij het dier verwacht.

Melatonine heeft zoals ik in deel 1 van dit duo-artikel heb laten zien, duidelijke anti-kankereigenschappen, onder andere bij longkanker. Nu blijkt dat ingeval van longkanker de melatonine-productie van het lichaam progressief daalt (50).

Maakt melatonine extra bij longkanker nog logischer.

In deel 1 gaf ik ook aan dat melatonine de glucosetolerantie verbetert. Welnu dit zou wel eens ten dele kunnen komen doordat melatonine de glucotoxische werking van glucose op de eilandjes van Langerhans vermindert (79). Ook vermindert melatonine in de eilandjes van Langerhans de proteïnkine-A-activiteit, waardoor er minder insuline wordt afgegeven (81) en mogelijk zo ook minder vet gevormd wordt.

Dagelijks melatoninesuppletie doet de centrale lichaamstemperatuur iets dalen (56).

Interacties

Melatonine in relatie tot zware metalen, slangengif.

Bij muizen blijkt melatonine beschadiging van de testis door hoge doses cadmium tegen te gaan (1). In dierexperimenten blijkt melatonine ook de cardiotoxiciteit van kwik, lood en cadmium te verminderen (2). Melatonine blijkt ook koper te kunnen cheleren en zo de oxydatieve stress te verlagen (68).

Door een antioxydantwerking vermindert melatonine bij proefdieren ook enorm de schade van slangenbeten (107,108). Zeer opmerkelijk is ook de werking van melatonine tegen vele zenuwgassen (117).

Andere interacties/werkingsmechanismen

Glucocorticoiden in overdosis veroorzaken bij proefdieren ; moeilijker aankomen in gewicht; regressie van thymus en bijnieren, een verhoogd cholesterol etc. Melatonine blijkt deze effecten in belangrijke mate tegen te gaan (20). Melatonine gaat ook steatose van de lever door glucocorticoiden tegen, door verhoging van de leptine-expressie (65).

Bevallen vindt naar verhouding vaak 's-nachts plaats ; interessant is nu dat melatonine de gevoeligheid van hartspiercellen in vitro voor oxytocine vergroot (86).

Interessant is dat melatonine net als methylprednisolon in staat is om schade door experimentele ruggemergbeschadiging te beperken (78) ; het is overigens bekend dat de acute schade van dwarslaesies bij de mens met zeer hoge doses prednison te beperken valt (78).

Melatonine blijkt in vitro groeistimulatie van MCF-7-borstkankercellen door oestrogeen te blokkeren, echter niet wanneer in het medium ook tamoxifen aanwezig is (49).

Melatonine gaat bij proefdieren hepatotoxiciteit van letrozole tegen (104).

Melatonine blijkt ook kankergroei te kunnen remmen door remming van het telomerase (77). Melatonine blijkt in vitro synergetisch met vitamine D via TGFbeta-1 de groei van borstkanker te remmen (90).

Bij mannen blijkt melatonine de door lichaamsbeweging gestimuleerde vasopressinesecretie te remmen, maar niet de door angiotensine-2 gestimuleerde secretie (58).

Bij muizen blijken 9-cisretinoïnezuur en melatonine synergetisch het ontstaan van borstkanker tegen te gaan (46,47).

Melatonine gaat door een ontstekingsremmend effect mastitis door LPS bij muizen tegen (22). Melatonine gaat ook het hyperthermische effect van LPS bij de Syrische hamster tegen (131). In een dubbelblind onderzoek bij colitispatiënten bleek de relevantie van melatonine bij ontstekingen nog duidelijker : 5 mg melatonine per dag deed de remissie door voorgaande therapie langer duren.

Alcoholmisbruik met als gevolg Wernicke-Korsakoff (en dus een B1-tekort) gaat samen met een verlaagde aanmaak van melatonine (28). Wel bij normalen, maar niet bij alcoholisten ging 12 mg melatonine per dag de door groeihormoon geïnduceerde hypoglycemie tegen (30). Voorts vermindert melatonine bij ratten oxydatieve leverschade door methanol (99). Melatonine gaat reactieve gliosis in rattehersenen door verfverdunder met tolueen tegen (71).

Melatonine gaat het immunosuppressieve effect van cyclosporine op de rattethymus tegen (51), maar gaat afstoting van een getransplanteerd hart in een model samen met cyclosporine synergetisch tegen (67). Tevens blijkt melatonine bij ratten de nephrotoxiciteit van cyclosporine te verminderen (70).

Meditatie verhoogt de melatoninespiegel in het bloed, al daalt het weer iets bij langere meditatie, het blijft toch hoger dan bij de controle-groep (80).

Melatonine en roken

Bij ratten vermindert melatonine schade aan de testikels door roken (5).

Melatonine meer expliciet in relatie tot cytostatica

Bij muizen gaat melatonine longfibrose als bijwerking van bleomycine in belangrijke mate tegen (3). Melatonine maakt in vitro baarmoederkankercellen gevoeliger voor apoptose en andere cytotoxische effecten van cisplatin (4). Melatonine vermindert bij ratten hartschade door adriamycine (73).

Bij muizen gaat melatonine beschadiging van de gehoorscortex door cisplatin tegen (91). Melatonine gaat bij ratten ook beschadiging van de testis door cisplatin tegen (97). Beschadiging van de rattetestis door procarbazine wordt door melatonine eveneens tegengegaan (111). Melatonine blijkt de genotoxiciteit van melphalan in vitro voor lymphocyten te verminderen (93). Melatonine blijkt bij ratten ook de blaasbeschadiging door ciclofosfamide te verminderen (94).

In een modelsysteem remt melatonine de groei van borstkanker in fysiologische doses al zeker zo goed als 5-FU. 5-FU werkt echter melatonine tegen ; andersom niet ; de vraag is natuurlijk wat er bij hogere doses melatonine gebeurt (14). Interessant is dat melatonine de werking van de moederverbinding van 5-FU , capecitabine juist versterkt (121) ; kenmerkend is de interactie bij hogere doses wederzijds gunstig. Melatonine blijkt in vitro verder de werking van arsenicumtrioxide tegen borstkanker te versterken (45), maar gaat bij proefdieren tegelijk neurotoxiciteit door arseniet tegen (103).

Melatonine plus irinotecan was voor kankercellen in vitro schadelijker dan irinotecan alleen ; dit gold echter in het geheel niet met betrekking tot humane lymfocyten (31). Daarbij komt dat melatonine in een RCT de bijwerkingen van irinotecan vermindert en in overeenstemming met het voorafgaande dan juist ook de efficiëntie van irinotecan tegen kanker vergroot (32). Melatonine vermindert bij ratten de bijwerkingen van methotrexaat op de darmen (75).

Melatonine blijkt bij proefdieren de borstkankerpreventieve werking van pravastatine te versterken (112).

Zie ook onder 'Andere effecten van melatonine'.

Melatonine en bestraling/magnetische velden/licht

Melatonine gaat bij ratten mucositis door bestraling tegen (6), maar het gaat ook hersenbeschadiging door bestraling tegen (98).

De melatoninespiegel blijkt bij mensen die voor hun slaap gevoelig zijn voor magnetische velden in het speeksel niet lager dan bij niet gevoeligen (16) ; twee RCT's blijken verder bij de mens geen invloed van het magnetisch veld op de melatoninespiegel te laten zien (26,27).

In celkweek blijkt een 60 HZ-veld wel de antikankerwerking van melatonine bij een bepaalde cellijn te neutraliseren (38). Verder onderzoek is dus wel nodig!

Er zijn aanwijzingen dat bij personen met een bipolaire affectieve stoornis dan wel een seizoensafhankelijke affectieve stoornis, de melatoninespiegel sterker reageert op licht dat wil zeggen sneller zakt (60).

Melatonine blijkt door z'n antioxydantwerking beschadiging van de lever door microgolven te beperken (62).

Andere effecten van melatonine

In een gerandomiseerd onderzoek blijkt melatonine bij kinderen met constitutioneel eczeem niet alleen bestaande slaapklachten te verminderen, maar ook de dermatitis (92). Interessant is dat bij patiënten met veel neuspoliepen zowel het circadiaanse ritme van cortisol als van melatonine verstoord is (100).

Melatonine verbetert bij de werking van L-DOPA bij muizen met parkinsonisme (7). In deel 1 van dit duoartikel gaf ik al aan dat melatonine gunstig is bij Parkinson ; nu blijkt melatonine de apoptosisebevorderende werking van 6-hydroxydopamine in neuronen tegen te gaan (57). Opmerkelijk is ook dat melatonine, maar ook silymarine bij proefdieren Parkinson door de pesticiden paraquat en maneb tegengaan (116). Melatonine vermindert bij proefdieren ook leverschade door apoptosise onder invloed van aflatoxine-B1 (74). Melatonine gaat net als vitamine E en NAC bij muizen de toxiciteit van paracetamol tegen (72) ; zie ook 87.

Dagelijks 3 mg melatonine lijkt de progressie van leeftijdsafhankelijke maculadegeneratie te vertragen (84). Interessant is dat onderzoek op een gunstig effect van melatonine bij glaucoom wijst (105). Bij proefdieren gaat melatonine prooxydatie door seleniet en zo cataract tegen door z'n antioxydatieve effect (133). Observationeel onderzoek wijst ook op een gunstig effect van melatonine bij systemische sclerose (85).

In deel 1 van dit duo-artikel gaf ik al aan dat melatonine het geheugen ondersteunt, het lijkt er nu op dat het ook bij Alzheimer van belang is : het versterkt namelijk in een model de werking van resveratrol tegen de neurodegeneratie-inducerende werking van beta-amyloid (88). Melatonine herstelt ook de mitochondriale werking in hersenweefsel bij Alzheimermuizen (89). Met dit alles in lijn is dat continu licht bij proefdieren Alzheimerachtige veranderingen geeft, welke door melatonine tegengegaan worden (114).

Melatonine al dan niet met progesteron vermindert bij vrouwen de ovulatiekans (54).

Caffeïne remt tijdens de luteale fase de produktie van melatonine ; echter in het algemeen niet bij vrouwen, die de pil slikken (55).

Bij ratten gaat melatonine DNA-schade van spermacellen door bisphenol-A in belangrijke mate tegen (115).

Melatonine gaat bij muizen leverbeschadiging door overdoses EGCG tegen, maar vermindert de gunstige effecten van EGCG tegen de gluconeogenese en lipogenese van de lever niet (8).

Melatonine gaat fibrosering lever door tetrachloride tegen door necroptose van levercellen te remmen (9). Remming van de vorming van lipidperoxiden speelt hierbij een belangrijke rol (34). Vrije radicaalschade door de meest uiteenlopende verbindingen wordt (het moet nog maar eens gezegd worden) door melatonine tegengegaan, zo ook die van het insecticide endosulfan in met name nier en lever (109).

Melatonine blijkt in een RCT met placebo het afbouwen van een benzodiazepine-verslaving te bevorderen (36).

Bij muizen blijkt melatonine na een trauma of ernstige bloeding het herstel van het immuunsysteem te bevorderen (37). Interessant is ook dat na een verwonding er een toename van de melatonineproduktie in immuuncompetente fagocyten optreedt (42).

Melatonine gaat bij proefdieren ototoxiciteit door gentamycine tegen (12,35).

Melatonine gaat de nephrotoxiciteit van cisplatin bij proefdieren in belangrijke mate tegen (43). In dierproeven gaat melatonine ook de ototoxiciteit van cisplatin tegen (59).

Melatonine versterkt in vitro de anti-kankerwerking van berberine (17) .

Melatonine vermindert bij muizen de bijwerkingen van bestraling (19).

Het heat shock-protein gaat in experimentele situaties (hitte-)schade door ultraviolette straling tegen ; bij uitschakeling van dit eiwit blijkt melatonine dit effect van het heat shockprotein in belangrijke mate te kunnen overnemen (106).

Melatonine gaat in vitro de borstkankergroei stimulerende werking van prolactine tegen (29). Interessant is ook dat melatonine in endotheelcellen althans niet alleen een aromataseremmende werking heeft, maar ook de expressie van het aromatasegen remt (33).

Melatonine gaat door een antioxydantwerking de nephrotoxiciteit van cyclosporine bij proefdieren tegen (39). Door een antioxydantwerking is melatonine bij muizen ook een goed antigif tegen methylnitros (44).

Melatonine gaat bij proefdieren door wegvangen van hydroxylradicalen het ontstaan van maagzweren tegen en verhoogt de effectiviteit van ranitidine en omeprazol tegen dergelijke zweren (76). In deel 1 vermeldde ik nog dat melatonine bij mensen in ieder geval ook nog refluxklachten tegengaat.

Melatonine blijkt bij schizofreniepatiënten de bijwerkingen van tweede generatie antipsychotica in vergelijking met placebo te verminderen (110).

In een modelsysteem blijkt melatonine de deling van Schwann-cellen te bevorderen (120) ; mogelijk dat melatonine langs deze weg regeneratie van zenuwen kan bevorderen. Xiong et al (125) vonden dat axonopathie in een celweekmodel door calyculine A met melatonine wordt gereduceerd.

Een bijzonder effect van melatonine lijkt het feit dat in vitro pluripotente stamcellen van het rund efficiënter hergeprogrammeerd worden en hun proliferatie bevordert wordt (61).

Bij proefdieren blijkt melatonine voortijdige geboorte door LPS tegen te gaan en zo de overleving van het kroost te verbeteren (118). In een celweekmodel bleken melatonine en atorvastatine synergetisch endotheliale schade door LPS te verminderen (126).

Bijzonder is ook dat melatonine bij proefdieren aanpassing van gewrichten (met intra articulaire collagenase) en spieren aan zware arbeid bevordert (119).

Bijwerkingen van sec melatonine

Melatonine heeft incidenteel als bijwerking diarree ; de literatuur geeft dit ook aan (10).

Een enkeling blijft door melatonine juist wakker.

Samenvatting

Lees eerst nog eens deel 1 voor de vele gunstige effecten van melatonine in RCT's. In dit artikel is dit verder aangevuld : zo blijkt melatonine bij colitis ulcerosa de remissietijd door eerdere therapie te verlengen en constitutioneel eczeem te verminderen. Melatonine vermindert ook in een RCT de bijwerkingen van 2e generatie anti-psychotica. Het is ook erg waarschijnlijk dat melatonine de leeftijdsafhankelijke maculadegeneratie vertraagt, alsmede ook systemische sclerose. In een modelsysteem blijkt melatonine tolerantie voor nitroglycerine tegen te gaan, wat naadloos aansluit bij de gunstige werking van melatonine, zoals die in deel 1 ten aanzien van hart- en vaatziekten beschreven is.

Melatonine lijkt ook het immuunsysteem te versterken en heeft vele gunstige wisselwerkingen met hormonen. Melatonine blijkt in modelsystemen ook veelbelovend om de schade bij dwarslaesies te beperken, maar melatonine gaat bij proefdieren ook staetose van de lever door glucocorticoiden tegen.

De nadruk in dit tweede artikel ligt op interacties. Melatonine blijkt de schadelijkheid van zeer vele toxische invloeden te verminderen (ik ben echt niet compleet), zij het dat dit vaak slechts in dierexperimenten is aangetoond. Zo vermindert melatonine bij proefdieren de cardiotoxiciteit van cadmium, lood en kwik door deze te cheleren. Melatonine vermindert ook schade door roken of methanol, maar ook de schade die tolueen in rattehersenen aanricht, gaat de bijwerkingen van ciclosporine tegen; melatonine vermindert de bijwerkingen van chemo en bestraling plus verhoogt de effectiviteit van deze kankerbehandelingen (zie ook deel 1), etc. etc.. Het geeft vooral ook aan hoe belangrijk die restoratieve fase slaap is die met melatonineproductie samen gaat ; extra melatonine is daarenboven gericht ook nog eens zinvol. Soms evenwel (iets van 1 op de 100) werkt melatonine paradoxaal : het gaat de slaap tegen. Een heel enkele keer bevordert melatonine diarree, maar de gunstige werking bij slaapklachten en bij tal van ziekten (zie deel 1) rechtvaardigt een zeer algemene toepassing van dit middel.

Literatuurlijst

- 1) Li R et al ; Biol Trace Elem Res 2015 Jul 30; PMID 26224376.
- 2) Mitsiev AK ; Med Tr Prom Ekol 2015;(5):39-43 ; PMID 26336734.
- 3) Karimfar MH et al; J Biol Regul Hmeost Agents 2015 Apr-Jun;29(2):327-34 ; PMID : 26122220.
- 4) Pariente G et al; J Pineal Res 2015 Oct 14 ; PMID 26462739.
- 5) Asiani H et al; Turk J Med Sci 2015;45(1):11-7 ; PMID 25790524.
- 6) Ortiz F et al ; J Pineal Res 2015 Jan;58(1):34-49; PMID 25388914.
- 7) Naskar A et al ; J Pineal Res 2015 Apr;58(3):262-74; PMID 25626558.
- 8) Wang D et al; J Pineal Res 2015 Nov;59(4):497-507 ; PMID 26426126.
- 9) Choi HS et al; Transl Res. 2015 Sep;166(3):292-303 ; PMID 25936762.
- 10) Grilo-Bensusan I et al; Rev Esp Enferm Dig 2015 Feb; 107(2):119-20 ; PMID 25659397.
- 11) Valero N et al ; Brain Res 2015 Oct 5 ; 1622:368-76 ; PMID 26168898.
- 12) Ye LF et al ; J Laryngol Otol 2009 Jun;123(6):598-602 ; PMID 18957160.
- 13) Hill SM et al ; Cancer Lett 1992 Jul 10;64(3):249-56 ; PMID 1638517.
- 14) Furuya UY et al; Cancer Lett 1994 Jun 15;81(1):95-8; PMID 8019993.
- 15) Martinis P et al; Amino Acids 2012 May;42(5):1827-37; PMID 21476076.
- 16) Adianome S et al ; Bioelectromagnetics 2016 Mar 10 ; PMID 26969907.
- 17) Lu JJ et al ; Oncotarget 2016 Jan 19;7(3):2985-3001 ; PMID 26672764.
- 18) Deng YY et al; Mioni Rev Med Chem 2016 Mar 4 ; PMID 26948324.
- 19) Khan S et al ; Environ Toxicol 2016 Mar 7 ; PMID 26948951.
- 20) Aoyama H et al ; Acta Pathol Jpn 1987 Jul;37(7):1143-8; PMID 3661196.
- 21) Han D et al ; J Pineal Res 2016 Mar;60(2):178-92; PMID 26607398.
- 22) Shao G et al ; Int Immunopharmacol 2015 Dec;29(2):263-8 ; PMID 26590117.
- 23) Maestroni GJ et al ; Clin Exp Immunol 1987 May;68(2):384-91 ; PMID 3308215.
- 24) Esposti D et al; J Endocrinol Invest 1988 Feb;11(2):103-6; PMID 3361078.
- 25) Qiao YF et al; Mol Med Rep 2016 Jan;13(1):21-6; PMID 26531807.
- 26) Graham C et al ; Bioelectromagnetics 1997 ;18920:166-71 ; PMID 9084867.
- 27) Graham C et al ; Bioelectromagnetics 1996;17(4):263-73; PMID 8891185.
- 28) Wikner J et al ; J Intern Med 1995 Jun;237(6):571-5 ; PMID 7782729.
- 29) Lemus-Wilson A et al ; Br J Cancer 1995 Dec; 72(6):1435-40; PMID 8519656
- 30) Coiro V en Vescovi PP; Neuropeptides 1998 Jun;32(3):211-4 ; PMID 10189054.
- 31) Kontek R en Nowicka H ; Drug Chem Toxicol 2013 Jul;36(3):335-42 ; PMID 23126525.
- 32) Cerea G et al; Anticancer Res 2003 Mar-Apr;23(2C):1951-4; PMID 12820485.
- 33) Alvarez-Garcia V et al; Oncol Rep 2013 May;29(5):2058-64; PMID 23450505.
- 34) Ohta Y et al; J Pineal Res 2000 Mar;28(2):119-26; PMID 10709974.
- 35) Lopez-Gonzalez MA et al; J Pineal Res 2000 Jan;28(1):26-33; PMID 10626598.
- 36) Garfinkel D et al; Arch Intern Med. 1999 Nov 8; 159(20):2456-60; PMID 10665894.
- 37) Wichmann MW et al; J Surg Res 1966 Jun;63(10):256-62; PMID 8661207.
- 38) Liburdy RP et al ; J Pineal Res 1993 Mar;14(2):89-97; PMID 8320637.
- 39) Kumar KV et al; Transplantation 1999 Apr 15;67(70):1065-8; PMID 10221495.
- 40) Cagnoli CM et al ; J Pineal Res 1995 May ;18(4):222-6; PMID 8531053.
- 41) Barlow-Walden LR et al; Neurochem Int 1995 May;26(5):497-502 ; PMID 7492947.
- 42) Pontes GN et al ; J Pineal Res 2000 Sep;41(2): 136-41; PMID 16879319.
- 43) Sener G et al ; Fundam Clin Pharmacol 2000 Nov-Dec;14(6):553-60; PMID 11206705.
- 44) Kim CY et al ; Tohoku J Exp Med. 2000 Aug;191(4):241-6 ; PMID 11038016.
- 45) Yun SM et al; Mol Cell Endocrinol 2016 Feb 15 ;422:64-73 ; PMID 26607805.
- 46) Teplitzky SR et al; Cancer Lett. 2001 Jul 26;168(2):155-63 ; PMID 11403920.
- 47) Nowfar S et al; Breast Cancer Res Treat 2002 Mar;72(1):33-43; PMID 12004806.
- 48) Princ FG et al; J Pineal Res 1998 Jan ;24(1):1-8; PMID 9468112.
- 49) Hill SM et al; Cancer Lett 1992 Jul 10;64(3):249-56 ; PMID 1638517.
- 50) Mazzocchi G et al ; Med Sci Monit 2005 Jun;11(6):CR248-8 ; PMID 15917719.
- 51) Rezzani R et al; Int Immunopharmacol 2001 Aug;1(8):1615-9; PMID 11515824.
- 52) Alonso-Vale MI et al; Am J Physiol Endocrinol Metab 2005 Apr;288(4):E805-12; PMID 15572654.
- 53) Shavali S et al; Brain Res Bull. 2005 Jan 30;64(6): 471-9; PMID 15639542.
- 54) Voordouw BC et al ; J Clin Endocrinol Metab 1992 Jan; 74(10):108-17 ; PMID 1727807.
- 55) Wright KP Jr et al ; Brain Res 2000 Aug 11; 873(2):310-7; PMID 10930561.
- 56) Gilbert SS et al ; Physiol Behav 1999 Apr;66(2):365-70 ; PMID 10336166.
- 57) Mayo JC et al; J Pineal Res 1998 Apr;24(3):179-92 ; PMID 9551855.
- 58) Chiodera P et al ; Neuropeptides 1998 Apr;32(20):125-9 ; PMID 9639250.
- 59) Lopez-Gonzalez MA et al; J Pineal Res 2000 Mar;28(2):73-80 ; PMID 10709968.
- 60) Nathan PJ et al; Neuropharmacology 1999 Sep;21(3):408-13; PMID 10457538.
- 61) Bai C et al; J Pineal Res 2016 Apr 19; PMID 27090494.
- 62) Djordjevic B et al; Bratisl Lek Listy 2015 ;116(20):96-100 ; PMID 25665474.
- 63) Hevia D et al; J pineal Res 2015 Mar;58(2):234-50; PMID 25612238.
- 64) Wei JY et al; J Pineal Res. 2015 May;58(4):429-38; 25752481.

- 65)Tiao MM et al ; Biomed Res Int 2014;2014:942172;PMID24822223.
- 66)Chottanapund S et al; Toxicol in vitro ;2014 Oct;28(7):1215-21;PMID 24929094.
- 67)LiuC et al; Mol Med Rep 2014 Sep;10(3):1323-8 : PMID 25059226.
- 68)Galano A et al; J Pineal Res 2015 Jan;58(1):107-16;PMID 25424557.
- 69)Meki AR en Hussein AA; Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.2001 Nov;130(3):305-13;PMID 11701387.
- 70)Esrefoglu M et al; J Int Med Res 2003 jan-feb;31(1):42-4 ;PMID 12635533.
- 71)Baydas G et al ; Toxicol Lett 2003 Feb 3;137(3):169-74;PMID 12523959.
- 72)Sener G et al ; J Pineal res 2003 Aug;35(1):61-8;PMID 1283615.
- 73)Kocak G et al; Can J Cardiol 2003 Apr;19(5):535-41;PMID 12717489.
- 74)El-Gibaly I et al; Int J Oharm 2003 Jul 9;260(1):5-22;PMID 12818806.
- 75)Jahovic N et al; Cell Biochem Funct 2004 May-Jun;22(3): 169-78 ; PMID 15124182.
- 76)Bandyopadhyay D et al ; J Pineal Res 2002 Aug;33(1):1-7; PMID 12121479.
- 77)Leon-Blanco MM et al; J Pineal Res 2003 Oct;35(3):204-11; PMID12932205.
- 78)Cayli SR et al ; Eur Spine j. 2004 Dec;13(8):724-32;PMID 15232723.
- 79)Park JH et al; J Pineal Res 2014 Mar;56920;143-53;PMID24168371 .
- 80)Solberg EE et al; Med Sci Monit 2004 Mar;10(3);CR96-101;PMID 14976457.
- 81)PicinatoMC et al ; J Pineal Res 2002 Oct;33(3):156-60;PMID 12220330.
- 82)Lee YM et al; J Pineal Res 2002 sep;33(2):72-80;PMID 12153440.
- 83)Balkan J et al; Int J Vitam Nutr Res 2004 Sep;74(5):349-54; PMID 15628673.
- 84)Yi C et al ; Ann N Y Acad Sci 2005 Dec;1057:384-92;PMID 16399908.
- 85)Todisco M ; Am J Ther 2006 Jan-Feb;13(10):84-7; PMID 16428927.
- 86)Sharkey JT et al ; JK Clin Endocrin Metab 2010 jun;95(6):2902-8;PMID20382690.
- 87)Kanno S et al ; Biol Pharm Bull 2006 Mar;29(3):472-6;PMID 16508148.
- 88)Kwon KJ et al ; J Clin Neurol 2010 sep;6(30):127-37;PMID 20944813.
- 89)Dragivec N et al; J Pineal Res 2011 aug;51(1):75-86;PMID 21355879.
- 90)Proietti S et al; J Pineal Res 2011 Mar;150-8;PMID21091766.
- 91)Huang MD et al; zhongguo Ying Yong sheng Li Xue za Zhi 2009 Nov;25(4):539-42;PMID 21158053.
- 92)Chang YS et al ; JAMA Pediatr 2016 Jan;170(1):35-42;PMID 26569624.
- 93)Lialiaris T et al; Mutagenesis 2008 Sep;23(5):347-54;PMID 18502769.
- 94)Topal T et al; J Pineal Res 2005 May;38(4):272-7;PMID 15813904.
- 95)Gazi S et al ; J Pineal Res 2006 aug;41(1):53-7;PMID16842541.
- 96)Cheng Y et al; Eur J Pharmacol 2013 Sep 5;715(1-3):219-29 ; PMID 23726949.
- 97)Atessahin A et al ; J Pineal Res 2006 Aug ; 41(10):21-7;PMID 16842537.
- 98)Erol FS et al; Neurosurg rev 2004 Jan;27(1):65-9;PMID 12955582.
- 99)Kurcer Z et al; J Pineal Res 2007 Aug;43(1):42-9;PMID 17614834.
- 100)Fidan V et al ; Am J Otolaryngol 2013 Jan-Feb;34(1):61-4; PMID 23084428.
- 101)Zararsiz Ind Health 2007 nov;23(10):573-9;PMID 18717515.
- 102)Ozan E et al ; Toxicol Ind Health 2007 Sep;23(8):479-85;PMID 18669169.
- 103)Lin AM et al ; J Pineal Res 2009 Jan ; 4691):64-70;PMID 18715270.
- 104)Aydin M et al ; Gynecol Endocrinol 2011 Apr;27(40):209-15;PMID 20528203.
- 105)Rosenstein RE et al; j Pineal res 2010 aug;4991);1-13; PMID 20492443.
- 106)Kieszczyński K et al; JPineal res 2015 jan;58(1);117-26;PMID 25424643.
- 107)Abdel Moneim AE et al; Acta Trop. 2015 Mar;143:58-65; PMID 25542296.
- 108)Sharma RD et al; J Pineal res 2015 sep;59(20):240-54;PMID 26103459.
- 109)Omurtag GZ et al; J Pineal Res 2008 May;44(4):432-8;PMID 18205731.
- 110)Romo-Nava F et al; Bipolar Disord 2014 Jun;16(4):410-21; PMID 24636483.
- 111)Alp BF et al ;Syst Biol Reprod Med 2014 Dec;60(6):323-8;PMID 25140409.
- 112)Orendas P et al; Int j Exp Pathol 2014 Dec ; 95(6):401-10;PMID 25270735.
- 113)Yang GH et al; J Pineal Res 2014 Nov;57(4):451-8;PMID 25251422.
- 114)Lino ZQ et al ; J Alzheimers Dis. 2009 ; 16(2):287-300 ; PMID 19221418.
- 115)Wu HJ et al; Mutat Res 2013 Apr 15;752(1-2):57-67;PMID 23402883.
- 116)Singhal NK et al; Mol Cell Biochem 2013 dec;384(1-2):47-58;PM ID 23963992.
- 117)Pita R et al; Chem Biol Interact 2013 Nov 25;206(2):134-42;PMID 24035908.
- 118)Dominguez Rubio AP et al; J Pineal Res 2014 Mar;56(2):154-62; PMID 24313220.
- 119)Hong Y et al; J Pineal Res 2014 Mar;56(2):175-88;PMID 24313305.
- 120)Chang HM et al J Pineal Res 2014 Apr;56(3):322-32;PMID 24499296.
- 121)Ruiz-Rabelo J et al; Pancreas 2011 Apr;40(3):410-4;PMID 21178648.
- 122)Sonmez ME et al; Ren Fail. 2012;34(4):480-6;PMID 22260528.
- 123)Mertcan S en Eren B ; Toxicol Ind Health 2013 Nov;29(10):888-96;PMID22585936.
- 124)El-Sokkary GH et al; Toxicology 2007 Sep 24;239(1-2):60-7; PMID 17692451.
- 125)Xiong YF et al ; J Pineal res 2011 Apr;50(3):319-27;PMID 21244478.
- 126)Dayoub JC et al ; J Pineal Res 2011 Oct;51(3):324-30;PMID 21585521.
- 127)Chojnacki C et al; J Physiol Pharmacol 2011 jun;62(3):327-34;PMID 21893693.

- 128)O'Rourke ST et al; Br J Pharmacol 2003 Aug;139(7):1326-32 ; PMID 12890712.
- 129)Yahyavi-Firouz-Abadi N et al; Epilepsy Res2006 Feb;68(2):103-13; PMID 16406488.
- 130)Borowicz KK et al;Eur Neuropsychopharmacol 1999 Mar;9(3):185-90;PMID 10208286
- 131)Bruno VA et al; Neurosci Lett 2005 dec 9;389(3):169-72 ;PMID 16112457.
- 132)Weishaupt JH et al; J Pineal Res 2006 Nov;41(4):313-23;PMID 17014688.
- 133)Yagci R et al; Curr eye Res. 2006 Oct;31(10):845-50; PMID 17050276.
- 134)Leon J et al; J Pineal Res 2005 Jan;38(1):1-9;PMID 15617531.
- 135)Kellner M et al; Neuroendocrinology 1997 Apr;65(4):284-90;PMID 9143000