

УДК 616–092.11
EDN: BWCGAB
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904399>

Обзор

НАРУШЕНИЕ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ОБЗОР)

Ю. В. Быков

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

IMPAIRMENT OF THE MELATONERGIC SYSTEM IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY (REVIEW)

Yu. V. Bykov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Для цитирования: Быков Ю. В. Нарушение мелатонинергической системы в патофизиологии диабетической энцефалопатии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 399–403. EDN: BWCGAB. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904399>

Аннотация. Цель: провести анализ научной литературы для выявления основных патофизиологических механизмов нарушения мелатонинергической системы в формировании диабетической энцефалопатии и осветить возможную терапевтическую эффективность мелатонина (МЛТ). Методика написания обзора. Проанализированы 50 научных работ, размещенных в базах данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape. Период электронного поиска — 2011–2023 гг., проводили с использованием комбинации ключевых слов: «*diabetes mellitus*», «*melatonergic system*», «*melatonin*» и «*diabetic encephalopathy*». Заключение. Патофизиология диабетической энцефалопатии до конца не изучена, продолжается поиск новых механизмов развития, среди которых нарушение мелатонинергической системы рассматривается как перспективная гипотеза в развитии данного осложнения. Оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление, нарушение активации пути передачи инсулина и увеличение апоптоза клеток головного мозга могут нарушать выработку МЛТ и запускать процесс дисфункции мелатонинергической системы. МЛТ обладает ярко выраженными нейротропными эффектами и недостаточность его выработки может усиливать когнитивные нарушения при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, мелатонин, диабетическая энцефалопатия, оксидативный стресс, воспаление, апоптоз

For citation: Bykov YuV. Impairment of the melatonergic system in the pathophysiology of diabetic encephalopathy (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 399–403. EDN: BWCGAB. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904399> (In Russ.)

Abstract. Objective: to analyze the scientific literature to identify the main pathophysiological mechanisms of melatonergic system disorders in the formation of diabetic encephalopathy and to highlight the possible therapeutic efficacy of melatonin (MLT). Review writing methodology. A total of 50 scientific papers were found using the Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape, and analyzed. Database search had been performed for papers published from 2011 to 2023 using the keyword combination “*diabetes mellitus*”, “*melatonergic system*”, “*melatonin*” and “*diabetic encephalopathy*”. Conclusion. The pathophysiology of diabetic encephalopathy is not yet fully understood, and search is ongoing for novel mechanisms underlying its development, with melatonergic system dysfunction seen as a promising hypothetical mechanism. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, disruption of the insulin signal transduction pathway and increased brain cell apoptosis may impair the production of MLT and trigger the melatonergic system dysfunction process. MLT is known for its marked neurotrophic effects, and its insufficiency may exacerbate cognitive impairment in *diabetes mellitus*.

Keywords: *diabetes mellitus*, melatonin, diabetic encephalopathy, oxidative stress, inflammation, apoptosis

Введение. Сахарный диабет (СД) — распространенное хроническое заболевание, которое характеризуется гипергликемией, вызванной либо резистентностью к инсулину, либо снижением его секреции [1]. Согласно многочисленным современным данным, в последние годы отмечается резкое увеличение заболеваемостью СД [2–4]. Данная эндокринопатия — одна из ведущих причин смертности во всем мире, а по прогнозам Международной федерации сахарного диабета, к 2035 г. заболеваемость СД превысит значение 600 млн человек [5].

СД связан с возникновением достаточно тяжелых макро- и микрососудистых осложнений по ходу течения заболевания, включая диабетическую ретинопатию, нефро-, кардиомиопатию и периферическую невропатию, которые являются основными причинами летальности и снижением качества жизни у этих пациентов [2, 4]. В последние годы именно поражение центральной нервной системы (ЦНС) при СД вызывает пристальное внимание со стороны исследователей

в связи с высокой распространенностью и тяжестью данного осложнения [2, 3, 6]. Показано, что развитие дисфункции ЦНС на фоне СД зависит от продолжительности заболевания, а также от качества гликемического контроля, но может быть только частично предотвращено экзогенной инсулинотерапией и, по мнению некоторых авторов, является необратимым процессом [6].

Согласно современным представлениям, именно диабетическая энцефалопатия (ДЭ) — наиболее распространенная форма поражения ЦНС при СД, которая характеризуется специфическими изменениями в структуре, функции и метаболическом состоянии головного мозга, вызванные длительно сохраняющейся гипергликемией, которая в конечном итоге приводит к клиническим проявлениям церебральной недостаточности [2, 3, 6]. Для ДЭ характерны электрофизиологические, структурные и нейрохимические нарушения работы головного мозга [7, 8]. Например, показано, что при ДЭ на фоне СД, в головном мозге происходит несколько структурных изменений и функций, таких как уменьшение размера гиппокампа, снижение нейрогенеза, атрофия мозговой ткани и др. [9]. Клинически ДЭ проявляется когнитивной

Ответственный автор — Юрий Витальевич Быков
Corresponding author — Yuri V. Bykov
Тел.: +7 (962) 4430492
E-mail: yubykov@gmail.com

дисфункцией, снижением обучаемости и скорости обработки информации, мнестическими расстройствами и высоким риском развития деменции [2, 7, 8]. Таким образом, ДЭ на фоне СД характеризуется медленно прогрессирующими клинически выраженными когнитивными нарушениями, сопровождающимися нейрофизиологическими и структурными нарушениями головного мозга [6].

Несмотря на большое количество исследуемых патофизиологических механизмов в развитии данного осложнения, четкий патогенез ДЭ до конца не выяснен [7]. Выдвигаются основные гипотезы, согласно которым патофизиология ДЭ в первую очередь может быть связана с глюкозотоксичностью, резистентностью к инсулину, апоптозом нервных клеток, оксидативным стрессом (ОС), митохондриальной дисфункцией (МД), воспалительной реакцией, отложением амилоида и нарушением нейропластичности [7, 10, 11]. В последние годы особое внимание в патогенезе ДЭ при СД уделяется именно нарушению в выработке некоторых нейромедиаторов (глутамина, ацетилхолина, дофамина) и нейропептидов [4, 6, 11]. Среди нейропептидов наиболее обсуждаемым является гормон пенальной железы — мелатонин (МЛТ), который, согласно последним научным данным, может быть задействован в патофизиологии церебральной недостаточности при СД [4]. С одной стороны, показано, что уровни МЛТ были значительно снижены у пациентов с СД как 1-го, так и 2-го типа [12]. С другой стороны, низкие уровни этого гормона являются маркерами когнитивной дисфункции различного генеза, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях и СД [13]. Таким образом, дисфункция мелатонинергической системы (МЛТС) может быть актуальным направлением в изучении патофизиологии ДЭ, тем более, что лучшее понимание лежащих в основе этих механизмов нарушения, может позволить оспорить концепцию о том, что ускоренное снижение когнитивных функций у этих пациентов является необратимым процессом [6].

Цель — провести анализ научной литературы, для выявления основных патофизиологических механизмов нарушения мелатонинергической системы в формировании диабетической энцефалопатии и обосновать возможную терапевтическую эффективность мелатонина.

Методика написания обзора. Проанализированы 50 научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape. Период электронного поиска составил 2011–2023 гг. с использованием комбинации ключевых слов: «diabetes mellitus», «melatonergic system», «melatonin» и «diabetic encephalopathy». Изначально просмотрено и проанализировано 144 публикации, из которых отобрано 50 исследований, соответствующих критериям включения в обзор. Критериями включения в обзор являлись работы, изданные не позднее 2010 г. и освещающие вопросы дисфункции МЛТС только при ДЭ. Критериями исключения из обзора были работы по проблематике нарушения МЛТС при иных формах энцефалопатии (печеночной, сосудистой и др.), а также изданные ранее 2010 г.

Мелатонинергическая система и мелатонин: общая характеристика

Известно, что МЛТС регулирует множество важнейших физиологических процессов, что позволяет ей быть неотъемлемым патофизиологическим аспектом большинства заболеваний [14]. Физиология мелатонинергической передачи сигналов выяснена только частично, но четко доказано, что основным

компонентом МЛТС является гормон эпифиза — МЛТ [15]. МЛТ представляет собой нейропептид, который имеет первостепенные физиологические функции в регулировании сна, циркадных ритмов, иммунной регуляции, процессов воспаления и антиоксидантной защиты [2, 16, 17]. Помимо того, МЛТ играет ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы и энергетического обмена, что может быть особенно важно в свете рассматриваемых в данной работе патофизиологических механизмов ДЭ [16, 18]. МЛТ — уникальная хронобиотическая молекула, которая не просто ограничивается указанными функциями, а имеет возможность прямого воздействия на ЦНС (нейротропный эффект) [16, 19]. Известно, что МЛТ инициирует сигнальные пути, связываясь со специфическими мелатониновыми рецепторами трех подтипов: МЛТ₁, МЛТ₂ и МЛТ₃ [16, 20]. МЛТ₁- и МЛТ₂-рецепторы преимущественно расположены в головном мозге и других экстрапищевых тканях (печени, кости и сетчатке) [16, 20]. МЛТ₃ рецепторы в первую очередь идентифицируются в печени, почках, сердце и жировой ткани [16, 20].

Известно, что активированные МЛТ-рецепторы как компоненты МЛТС запускают различные сигнальные и транскрипционные пути и оказывают нейропротекторный эффект при многих заболеваниях ЦНС [16, 20]. Сам МЛТ может непосредственно проникать через гематоэнцефалический барьер и защищать от повреждения головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, травмах и гипоксических состояниях [21].

Показано, что в основе нейропротективного и прокогнитивного эффекта МЛТ могут лежать механизмы уменьшения ОС, МД и воспаления, предотвращении апоптоза нейронов и активации пути передачи сигналов инсулина [2]. В связи с этим именно данные патофизиологические процессы могут вызывать нарушения в МЛТС и дефицит выработки самого МЛТ, что и может являться одной из причин развития ДЭ [2].

Основные патофизиологические механизмы, приводящие к дисфункции мелатонинергической системы при диабетической энцефалопатии.

Оксидативный стресс. ОС рассматривается как один из главных патофизиологических механизмов развития ДЭ [4, 7, 11, 22]. ОС представляет собой дисбаланс между производством активных форм кислорода (АФК) и/или активных форм азота (АФА), и параллельным снижением ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем организма [7]. Избыточное образование АФК и/или АФА вызывает окислительное повреждение клеточных белков, липидов или ДНК, что нарушает гомеостаз внутри нейронов и в конечном итоге приводит к апоптозу клеток головного мозга [11]. Усиление ОС при СД способствует окислительному повреждению во многих областях головного мозга, в первую очередь в гиппокампе, который напрямую задействован в процессах формирования памяти [4]. Показано, что ОС провоцирует дефицит МЛТ и вызывает нарушения МЛТС, что приводит к мозговой дисфункции и клиническим проявлениям церебральной недостаточности [23, 24].

Известно также, что МЛТ — очень мощный антиоксидант, частично из-за структуры его молекулы, которая одновременно липо- и гидрофильная, поэтому может легко преодолевать все биобарьеры и накапливаться в больших количествах в субклеточных органеллах, включая митохондрии, которые являются основными местами для производства АФК [4]. В связи с этим МЛТ уменьшает проявления ОС, нейтрализуя свободные радикалы и индуцируя производство основных антиоксидантных ферментов,

включая глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, каталазу и супероксиддисмутаза [25].

МЛТ также ингибирует экспрессию прооксидантных ферментов, таких как синтаза оксида азота, циклооксигеназа-2, миело- и пероксидаза и др. [26]. Ингибирование вызванной ОС активации каскада поли (АДФ-рибоза) — полимеразы — фермента, катализирующего поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков, является еще одним механизмом, с помощью которого МЛТ может улучшать вызванные высоким уровнем глюкозы изменения уровней глутамата и снижать проявления эксайтотоксичности [27].

Таким образом, нарушения в МЛТС, снижение синтеза МЛТ в результате ОС может являться триггером ДЭ, в то время как сам МЛТ обладает выраженной антиоксидантной активностью, способствуя повышению уровня антиоксидантов в мозге, снижению АФК/АФА, а также ингибированию апоптоза астроцитов, играющему важную роль в гомеостазе ЦНС [16, 28].

Митохондриальная дисфункция. «Здоровые» митохондрии имеют решающее значение для обеспечения необходимой энергии при поддержании эндогенных нейропротекторных механизмов в головном мозге, в то время как МД характеризуется нарушением работы нейронов, связанными в первую очередь с избыточной продукцией свободных радикалов на фоне ОС [29], то есть ОС еще больше усугубляет МД, что в конечном итоге ускоряет дисфункцию нейронов, нейродегенерацию и когнитивные нарушения, в том числе и при СД [29]. Показано, что проявления МД снижают концентрацию МЛТ в митохондриях, что усиливает дисфункцию МЛТС [30].

Как мы уже указывали выше, МЛТ очень легко проникает в клетки головного мозга, особенно в митохондрии, и достаточно активно участвует в митохондриальном энергетическом метаболизме, чтобы уменьшить повреждение митохондрий, вызванное ОС [31]. Некоторые исследования показали, что МЛТ может непрямо взаимодействовать с митохондриями и индуцировать выработку антиоксидантных ферментов, чтобы уменьшить повреждение окислительной дыхательной цепи, улучшить функцию митохондрий и уменьшить ОС и клеточный апоптоз [32]. Следовательно, МД может являться одной из причин нарушения МЛТС и снижения выработки МЛТ, что провоцирует развитие ДЭ, в то время как сам МЛТ способствует улучшению функций митохондрий.

Воспаление. Воспаление (а в первую очередь — нейровоспаление) может лежать в основе патогенеза когнитивного дефицита, связанного с СД [22]. Фактически хроническая гипергликемия может активировать основной воспалительный сигнальный путь транскрипционного фактора NF-κB и приводить к развитию ДЭ [33]. Показано, что именно путь NF-κB участвует в патологическом воспалении головного мозга и связан с экспрессией провоспалительных цитокинов [34]. Так, провоспалительные цитокины были повышены у пациентов с СД 2-го типа с проявлениями ДЭ, включая С-реактивный белок [35]. По данным некоторых авторов, именно низкие уровни МЛТ могут быть связаны с повышенными показателями хронического воспаления [36], следовательно, воспалительная реакция может усугублять дисфункцию МЛТС.

МЛТ имеет функцию ингибирования активации провоспалительных цитокинов в путях MAPK и NF-κB [4], а также может улучшать противовоспалительную активность, снижая, например, экспрессию циклооксигеназы-2 [37]. МЛТ ингибирует экспрессию мРНК фактора некроза опухоли α и ядерного

фактора, связанного с эритроидом-2, фактора 2 (Nrf2) [9, 38, 39]. Это указывает на то, что МЛТ является эффективным противовоспалительным нейропептидом и потенциально может бороться с систематической воспалительной реакцией при СД, в то время как снижение его выработки усиливает воспалительную реакцию и дисфункцию МЛТС [40, 41]. Таким образом, ингибирование нейровоспаления со стороны МЛТ может ослаблять когнитивные нарушения, вызванные различными патологическими состояниями, в том числе и при СД [42, 43].

Нарушение активации пути передачи сигналов инсулина. Инсулин секретируется периферическими β-клетками поджелудочной железы, при этом он играет важную роль в регуляции когнитивной функции [44]. Все больше данных свидетельствует о том, что передача сигналов инсулина в головном мозге необходима для поддержания физиологии нейронных клеток, улучшения обучения и памяти, снижения ОС и, как следствие, повышения выживаемости нейронов [44]. Обнаружено, что нарушение передачи сигналов инсулина имеет отношение к патофизиологическим механизмам ДЭ [44]. У пациентов с данной эндокринопатией наблюдалось снижение уровня МЛТ и функциональная взаимосвязь между низким содержанием этого нейропептида и инсулиновой недостаточностью, что указывает на то, что нарушения в пути передачи инсулина могут быть триггером дисфункции МЛТС [45].

В доклинических исследованиях авторами представлено то, что МЛТ может уменьшить нарушение нейро- и синаптогенеза в гиппокампе с сопутствующим нарушением памяти, пусковым механизмом которых являлись нарушения в пути передачи инсулина [46]. Недавно доказано, что введение МЛТ улучшает нарушения памяти у крыс с СД за счет восстановления передачи сигналов инсулина [47]. В целом это указывает на то, нарушения индукции пути передачи сигналов инсулина может вызывать дисфункцию МЛТС и что МЛТ может обладать потенциалом предотвращения когнитивных нарушений, вызванных СД [22].

Апоптоз. Апоптоз — морфологическая, запрограммированная и генетически кодируемая форма гибели клеток [6]. Апоптоз может произойти как при нормальных физиологических условиях, так и при патологических состояниях, в том числе и при СД [6]. Увеличение апоптоза играет ключевую роль в прогрессировании ряда неврологических заболеваний с когнитивным дефицитом, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона и боковой амиотрофический склероз [48]. Показано увеличение уровня апоптоза в нейронах гиппокампа головного мозга, что частично отражает влияние СД на нарушения обучения и памяти, наблюдаемые у пациентов с данной эндокринопатией и экспериментальных животных [6]. Недостаточность МЛТ может быть связана с активацией процессов апоптоза, что еще больше усиливает дисфункцию МЛТС [17].

Текущие данные показывают, что МЛТ может защищать целостность и функционирование митохондрий и модулировать белки, регулирующие апоптоз, благодаря антиоксидантным и антиапоптотическим свойствам [49]. МЛТ может улучшить обучение и память у экспериментальных животных с СД 2-го типа, активируя аутофагию через путь TLR4/Akt/mTOR, тем самым подавляя нейровоспаление и апоптоз микроглии, что свидетельствует о том, что блокирование данного пути может лежать в основе противовоспалительных и антиапоптотических эффектов МЛТ [22].

Основные патофизиологические механизмы в дисфункции мелатонинергической системы при диабетической энцефалопатии и возможная эффективность мелатонина

Патофизиологический механизм	Окислительный стресс	Митохондриальная дисфункция	Воспаление	Нарушение активации пути передачи сигналов инсулина	Апоптоз
Вовлечение в формирование ДЭ	ОС провоцирует дефицит МЛТ и вызывает нарушения МЛТС, что приводит к мозговой дисфункции	МД снижает концентрацию МЛТ в митохондриях, что усиливает дисфункцию МЛТС	Низкие уровни МЛТ связаны с повышенными показателями хронического воспаления, а воспалительная реакция усугубляет дисфункцию МЛТС	Функциональная взаимосвязь между низким содержанием МЛТ и инсулиновой недостаточностью	Недостаточность МЛТ связана с активацией процессов апоптоза, что играет ключевую роль в прогрессировании ДЭ
Эффективность МЛТ	МЛТ индуцирует производство основных антиоксидантных ферментов и ингибирует экспрессию прооксидантных ферментов	МЛТ индуцирует выработку антиоксидантных ферментов, за счет чего уменьшается повреждение окислительной дыхательной цепи и улучшается функция митохондрий	МЛТ ингибирует активацию провоспалительных цитокинов и улучшает противовоспалительную активность	МЛТ уменьшает нарушение нейрональной синаптогенеза, восстанавливает нарушение передачи инсулина в головном мозге	МЛТ модулирует белки, регулирующие апоптоз, за счет антиоксидантных и антиапоптотических свойств

Кроме того, МЛТ повышает уровни антиапоптотического белка Bcl-2 в головном мозге крыс с СД, что указывает на его способность стабилизировать мембраны митохондрий [50]. Интересно, что Bcl-2 играет защитную роль против развития апоптоза, регулируя окислительно-восстановительный потенциал клеток и высвобождение цитокина из митохондрий [49]. Таким образом, апоптоз может усиливать дефицит МЛТ и нарушения в МЛТС, что усиливает проявления ДЭ.

Основные патофизиологические механизмы в дисфункции МЛТС при ДЭ и возможная эффективность МЛТ, выявленные в результате анализа литературы, представлены в таблице.

Заключение. Проведенный анализ научной литературы показал, что в патогенезе ДЭ может лежать дисфункция МЛТС, в основе которой могут находиться ОС, МД, воспалительные реакции, усиление апоптоза в нейронах и нарушение в пути передачи сигналов инсулина. Данные механизмы могут быть обусловлены снижением продукции МЛТ на фоне СД. МЛТ обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектом, улучшает синапто- и нейрогенез, снижает проявления апоптоза. Описанные функции МЛТ могут приводить к уменьшению ДЭ при СД.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References (Список источников)

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (Suppl. 1): S81-S90. DOI:10.2337/dc14-S081
2. Xiong L, Liu S, Liu C, et al. The protective effects of melatonin in high glucose environment by alleviating autophagy and apoptosis on primary cortical neurons. *Mol Cell Biochem*. 2023; 478 (7): 1415–25. DOI:10.1007/s11010-022-04596-w
3. Bykov YuV. Type I diabetes mellitus in pediatric practice and damage of the central nervous system. *Tavrisheskij Mediko-Biologicheskij Vestnik*. 2020; 4 (23): 91–8. (In Russ.) Быков Ю. В. Сахарный диабет I типа в педиатрической практике и поражения центральной нервной системы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 4 (23): 91–8.
4. Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E et al. Melatonin: New insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12: 30. DOI:10.1186/s13098-020-00537-z

5. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103 (2): 137–49. DOI:10.1016/j.diabres.2013.11.002

6. Sadeghi A, Hami J, Razavi S, et al. The effect of diabetes mellitus on apoptosis in hippocampus: Cellular and molecular aspects. *Int J Prev Med*. 2016; 7: 57. DOI:10.4103/2008-7802.178531

7. Bykov YuV. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological mechanisms. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 6–2: 39. (In Russ.) Быков Ю. В. Окислительный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 6–2: 39. DOI:10.17513/spno.32314

8. Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic encephalopathy in diabetes mellitus in childhood: pathophysiology and clinical manifestations (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2022; 18 (1): 46–9. (In Russ.) Быков Ю. В., Батурин В. А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022; 18 (1): 46–9.

9. Ramos-Rodriguez JJ, Molina-Gil S, Ortiz-Barajas O, et al. Central proliferation and neurogenesis is impaired in type 2 diabetes and prediabetes animal models. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89229. DOI:10.1371/journal.pone.0089229

10. Vieira LL, de Lima Soares RG, Da Silva Felipe SM, et al. Physiological targets for the treatment of diabetic encephalopathy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2017; 17 (1): 78–86. PMID: 27121380

11. Amin SN, Sharawy N, El Tablawy N, et al. Melatonin-Pretreated Mesenchymal Stem Cells Improved Cognition in a Diabetic Murine Model. *Front Physiol*. 2021; 12: 628107. DOI:10.3389/fphys.2021.628107

12. Kor Y, Geyikli I, Keskin M, Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18 (4): 565–8. DOI:10.4103/2230-8210.137521

13. Shen QH, Li HF, Zhou XY, et al. Relation of serum melatonin levels to postoperative delirium in older patients undergoing major abdominal surgery. *J Int Med Res*. 2020; 48 (3): 300060520910642. DOI:10.1177/0300060520910642

14. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15 (2): 105–25. DOI:10.1038/s41574-018-0130-1

15. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al. The melatoninergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2013; 14 (6): 12458–83. DOI:10.3390/ijms140612458

16. Michurina SV, Vasendin DV, Ishchenko DYU. Physiological and biological effect of melatonin: some results and prospects of studying. *Russian Journal of Physiology*. 2018; 104 (3): 257–71. (In Russ.) Мичурина С. В., Васендин Д. В., Ищенко Д. Ю. Физиологические и биологические эффекты

мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2018; 104 (3): 257–71.

17. Yu X, Li Z, Zheng H, et al. Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells. *Cell Prolif.* 2017; 50: e12323. DOI:10.1111/cpr.12323

18. Wu J, Tan Z, Li H, et al. Melatonin reduces proliferation and promotes apoptosis of bladder cancer cells by suppressing O-GlcNAcylation of cyclin-dependent-like kinase 5. *J Pineal Res.* 2021; 71 (3): e12765. DOI:10.1111/jpi.12765

19. Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. Role and therapeutic potential of melatonin in the central nervous system and cancers. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (6): 1567. DOI:10.3390/cancers12061567

20. Arjunan A, Sah DK, Jung YD, Song J. Hepatic encephalopathy and melatonin. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (5): 837. DOI:10.3390/antiox11050837

21. Hsu MH, Chen YC, Sheen JM, et al. Melatonin prevented spatial deficits and increases in brain asymmetric dimethylarginine in young bile duct ligation rats. *Neuroreport.* 2018; 29: 541–6. DOI:10.1097/WNR.0000000000000972

22. Cui Y, Yang M, Wang Y, et al. Melatonin prevents diabetes-associated cognitive dysfunction from microglia-mediated neuroinflammation by activating autophagy via TLR4/Akt/mTOR pathway. *FASEB J.* 2021; 35 (4): e21485. DOI:10.1096/fj.202002247RR

23. Tchekalarova J, Nenchovska Z, Kortenska L, et al. Impact of melatonin deficit on emotional status and oxidative stress-induced changes in sphingomyelin and cholesterol level in young adult, mature, and aged rats. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (5): 2809. DOI:10.3390/ijms23052809

24. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S, et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020; 161: 105210. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105210

25. Mirza-Aghazadeh-Attari M, Mohammadzadeh A, Mostavafi S, et al. Melatonin: An important anticancer agent in colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2020; 235 (2): 804–17. DOI:10.1002/jcp.29049

26. Maiocchi SL, Morris JC, Rees MD, Thomas SR. Regulation of the nitric oxide oxidase activity of myeloperoxidase by pharmacological agents. *Biochem Pharmacol.* 2017; 135: 90–115. DOI:10.1016/j.bcp.2017.03.016

27. Jangra A, Datusalia AK, Khandwe S, Sharma SS. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress — PARP pathway. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; 114–115: 43–51. DOI:10.1016/j.pbb.2013.10.021

28. Hajam YA, Rai S, Roy A, et al. Repossession of brain complications in a streptozotocin induced diabetic rat by exogenous melatonin administration. *Int J Zool Res.* 2017; 13 (2): 64–73. DOI:10.3923/ijzr.2017.64.73

29. Sharma C, Kim S, Nam Y, et al. Mitochondrial dysfunction as a driver of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4850. DOI:10.3390/ijms22094850

30. Reiter RJ, Ma Q, Sharma R, et al. Melatonin in mitochondria: Mitigating clear and present dangers. *Physiology (Bethesda).* 2020; 35 (2): 86–95. DOI:10.1152/physiol.00034.2019

31. Chen WR, Liu HB, Chen YD, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy via an AMPK/mTOR signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 47 (5): 2067–76. DOI:10.1159/000491474

32. Ganie SA, Dar TA, Bhat AH, et al. Melatonin: A potential anti-oxidant therapeutic agent for mitochondrial dysfunctions and related disorders. *Rejuvenation Res.* 2016; 19 (1): 21–40. DOI:10.1089/rej.2015.1704

33. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the brain: Oxidative stress, inflammation,

and autophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:102158. DOI:10.1155/2014/102158

34. Chen L, Hu L, Zhao J, et al. Chotosan improves Aβ 1–42-induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses through the inhibition of TLR-4/NF-κB signaling in mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 2016; 191: 398–407. DOI:10.1016/j.jep.2016.03.038

35. Duman TT, Aktas G, Atak BM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *African Health Sciences.* 2019; 19 (1): 1602–6. DOI:10.4314/ahs.v19i1.35

36. Sundberg I, Rasmusson AJ, Ramklint M, et al. Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2020; 112: 104514. DOI:10.1016/j.psyneuen.2019.104514

37. Ortiz F, Acuna-Castroviejo D, Doerrier C, et al. Melatonin blunts the mitochondrial/NLRP3 connection and protects against radiation-induced oral mucositis. *J Pineal Res.* 2015; 58 (1): 34–49. DOI:10.1111/jpi.12191

38. Permpoonputtana K, Govitrapong P. The anti-inflammatory effect of melatonin on methamphetamine-induced proinflammatory mediators in human neuroblastoma dopamine SH-SY5Y cell lines. *Neurotox Res.* 2013; 23: 189–99. DOI:10.1007/s12640-012-9350-7

39. Zarezaadeh M, Khorshidi M, Emami M, et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Nutrition.* 2020; 59 (5): 1803–13. DOI:10.1007/s00394-019-02123-0

40. Maher AM, Saleh SR, Elguindy NM, et al. Exogenous melatonin restrains neuroinflammation in high fat diet induced diabetic rats through attenuating indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 expression. *Life Sciences.* 2020; (247): 117427. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117427

41. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5): 1223. DOI:10.3390/ijms20051223

42. Yuan H, Wu G, Zhai X, et al. Melatonin and rapamycin attenuate isoflurane-induced cognitive impairment through inhibition of neuroinflammation by suppressing the mTOR signaling in the hippocampus of aged mice. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 314. DOI:10.3389/fnagi.2019.00314

43. Yang B, Zhang LY, Chen Y, et al. Melatonin alleviates intestinal injury, neuroinflammation and cognitive dysfunction caused by intestinal ischemia/reperfusion. *Int Immunopharmacol.* 2020; 85: 106596. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106596

44. Bloemer J, Bhattacharya S, Amin R, Suppiramaniam V. Impaired insulin signaling and mechanisms of memory loss. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014; 121: 413–49. DOI:10.1016/B978-0-12-800101-1.00013-2

45. Sharma S, Singh H, Ahmad N, et al. The role of melatonin in diabetes: Therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59 (5): 391–9. DOI:10.1590/2359-3997000000098

46. Wongchitrat P, Lansubsakul N, Kamsrijai U, et al. Melatonin attenuates the high-fat diet and streptozotocin-induced reduction in rat hippocampal neurogenesis. *Neurochem Int.* 2016; 100: 97–109. DOI:10.1016/j.neuint.2016.09.006

47. Kamsrijai U, Wongchitrat P, Nopparat C, et al. Melatonin attenuates streptozotocin-induced Alzheimer-like features in hyperglycemic rats. *Neurochem Int.* 2020; 132: 104601. DOI:10.1016/j.neuint.2019.104601

48. Radi E, Formichi P, Battisti C, Federico A. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 Suppl. 3: S125–52. DOI:10.3233/JAD-132738

49. Amer ME, Otham AI, El-Missiry MA. Melatonin ameliorates diabetes-induced brain injury in rats. *Acta Histochem.* 2021; 123 (2): 151677. DOI:10.1016/j.acthis.2020.151677

50. Carrasco C, Rodriguez AB, Pariente JA. Melatonin as a stabilizer of mitochondrial function: Role in diseases and aging. *Turk J Biol.* 2015; 39 (6): 822–31. DOI:10.3906/biy-1504-26

Статья поступила в редакцию 13.06.2023; одобрена после рецензирования 10.09.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 13.06.2023; approved after reviewing 10.09.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторе:

Юрий Витальевич Быков — кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи с курсом ДПО, кандидат медицинских наук, yubikov@gmail.com, ORCID 0000-0003-4705-3823.

Information about the author:

Yuri V. Bykov — Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care with a Course of Additional Professional Education, PhD, yubikov@gmail.com, ORCID 0000-0003-4705-3823.