

УДК 615.35+616.12-008.331.1-085+577.125+616-008.3/.5+612.018+615.214.32
DOI: 10.56871/RBR.2023.32.88.007

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОТЕКТИВНУЮ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

© Василий Николаевич Цыган, Максим Александрович Антюхин, Александр Сергеевич Парцерняк

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Александр Сергеевич Парцерняк — к.м.н., преподаватель кафедры военно-полевой терапии.
E-mail: partsernyak@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9721-1319

Для цитирования: Цыган В.Н., Антюхин М.А., Парцерняк А.С. Новый взгляд на протективную роль мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 50–60. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.88.007>

Поступила: 22.05.2023

Одобрена: 17.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

Резюме. В прошедшие годы пристальное внимание мирового научного сообщества было направлено на основной гормон шишковидной железы — мелатонин. В ходе множества проведенных исследований были обнаружены протективные свойства данного гормона при различных патологических состояниях. Так, при хроническом воспалительном процессе мелатонин стимулирует продукцию противовоспалительных и подавляет активность провоспалительных цитокинов, нейрональных NO-синтаз и циклооксигеназы-2, участвует в удалении активных форм кислорода из клетки, а также оптимизирует митохондриальную функцию посредством митофузина-2. Антигипертензивную функцию мелатонин осуществляет за счет регуляции ренин-ангиотензиновой системы, подавления экспрессии эндотелина, усиления продукции нитрозил-радикала и эндотелиальной синтазы оксида азота и, кроме этого, благодаря взаимодействию с центральной нервной системой посредством модулирования активности мелатонина за счет ГАМК-эргической передачи сигналов в нейронах от супрахиазматического ядра к различным частям центральной нервной системы, в том числе и к вентролатеральной части продолговатого мозга. Кроме того, он моделирует путь SIRT1/митофузина-2 путем снижения продукции активных форм кислорода, деактивирует индуцированный липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) пироптоз в эндотелиальных клетках через ось MEG3/miR-223/NLRP3 и ингибирует абсорбцию и биосинтез холестерина в сыворотке, благодаря чему достигается гиполипидемический эффект. Еще одной значимой функцией мелатонина является участие в регуляции уровня гликемии и контроль инсулинемии. Он снижает секрецию инсулина через рецептор мелатонина-1, ингибируя путь аденилатциклазы — циклического аденозинмонофосфата, а через рецептор мелатонина-2 подавляет путь гуанилатциклазы — циклического гуанозинмонофосфата. В то же время мелатонин может также стимулировать секрецию инсулина за счет высвобождения инозитолтрифосфата — через взаимодействие с рецептором мелатонина-2. Нельзя не отметить антидепрессивное действие мелатонина, которое достигается путем модулирования нейропластических реакций в гиппокампе и стимуляции нейрогенеза, аксогенеза и дендритогенеза. Таким образом, мелатонин является важным защитным фактором при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии за счет положительного влияния на липидный обмен, ожирение и инсулинорезистентность, коррекции артериальной гипертензии, гликемии, а также антидепрессивного действия.

Ключевые слова: мелатонин; полиморбидная сердечно-сосудистая патология; липидный обмен; ожирение; инсулинорезистентность; коррекция артериальной гипертензии, гликемии; антидепрессивное действие.

A NEW LOOK AT THE PROTECTIVE ROLE OF MELATONIN IN CASE OF POLYMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

© Vasiliy N. Tsygan, Maksim A. Antyukhin, Aleksandr S. Parcernyak

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Aleksandr S. Parcernyak — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Military Field Therapy.
E-mail: partsernyak@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9721-1319



For citation: Tsygan VN, Antyukhin MA, Parcernyak AS. A new look at the protective role of melatonin in case of polymorbid cardiovascular pathology // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 50-60. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.88.007>

Received: 22.05.2023

Revised: 17.07.2023

Accepted: 21.09.2023

Abstract. Over the past years, close attention of the world scientific community has been directed to the main hormone of the pineal gland — melatonin. In the course of many studies, the protective properties of this hormone were found in various pathological conditions. Thus, in a chronic inflammatory process, melatonin stimulates the production of anti-inflammatory and suppresses the activity of pro-inflammatory cytokines and neuronal NO-synthases and cyclooxygenase-2, participates in the removal of reactive oxygen species from the cell, and also optimizes mitochondrial function through mitofusin-2. Melatonin performs its antihypertensive function by regulating the renin-angiotensin system, suppressing endothelin expression, enhancing the production of nitrosyl radical and endothelial nitric oxide synthase, and also by interacting with the central nervous system by modulating melatonin activity due to GABAergic signaling in neurons from the suprachiasmatic nucleus to various parts of the central nervous system, including the ventrolateral part of the medulla oblongata. In addition, it modulates the SIRT1/mitofusin 2 pathway by reducing the production of reactive oxygen species, deactivates LDL-induced pyroptosis in endothelial cells via the MEG3/miR-223/NLRP3 axis, and inhibits serum cholesterol absorption and biosynthesis, thereby achieving a lipid-lowering effect. Another significant function of melatonin is participation in the regulation of glycemia and control of insulinemia. It reduces insulin secretion through the melatonin 1 receptor by inhibiting the adenylate cyclase — cyclic adenosine monophosphate pathway, and through the melatonin 2 receptor it inhibits the guanylate cyclase — cyclic guanosine monophosphate pathway. On the other hand, melatonin can also stimulate insulin secretion by releasing inositol triphosphate through interaction with the melatonin 2 receptor. It should be noted that the antidepressant effect of melatonin is achieved by modulating neuroplastic reactions in the hippocampus and stimulating neurogenesis, axogenesis, and dendritogenesis. Thus, melatonin is an important protective factor in polymorbid cardiovascular pathology due to its positive effect on lipid metabolism, obesity and insulin resistance, correction of arterial hypertension level of glucose, as well as antidepressant action.

Key words: melatonin; polymorbid cardiovascular pathology; lipid metabolism; obesity; insulin resistance; correction of arterial hypertension, level of glucose; antidepressant effect.

В последнее десятилетие особое внимание научного сообщества приковано к широкому спектру биологической активности мелатонина (МТ) и его роли во внутри- и межклеточной регуляции, межсистемных взаимодействиях, поддержании гомеостаза и протекции организма при взаимодействии с постоянно изменяющимися факторами внешней среды [23]. Важным свойством МТ также является регуляция циркадных ритмов — высокоуровневых функций головного мозга, включающих физиологические, эндокринные и поведенческие изменения, возникающие в связи со сменой дневного цикла.

По своей структуре МТ, или N-ацетил-5-метокситриптамин, представляет собой высококонсервативную молекулу индоламина (рис. 1), которая встречается у всех растений, животных [45] и микроорганизмов [44]. В основном МТ образуется в эпифизе [12, 17], но также он способен синтезироваться в сетчатке, тимусе, селезенке, сердце, мышцах, печени, желудке, поджелудочной железе, кишечнике, плаценте, костном мозге, коже, волосных фолликулах, коре головного мозга и многих других отделах организма [4, 42, 49].

Субстратом для синтеза МТ является аминокислота триптофан, которая путем гидроксирования и декарбоксии-

лирования превращается в серотонин, из которого при помощи ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксиндоло-О-метилтрансферазы образуется МТ (рис. 2) [23]. Информация о свете от ганглиозных клеток сетчатки проходит через ретино-гипоталамический тракт к супрахиазматическому ядру (СХЯ), далее к верхним шейным ганглиям, а затем через симпатические норадренергические нервы достигает шишковидной железы и активирует пинеалоциты, подавляя

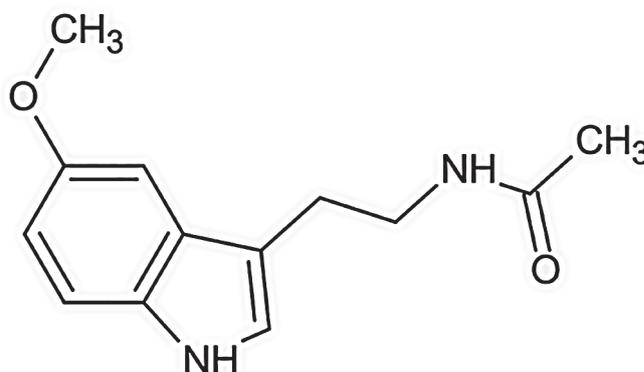


Рис. 1. Структурная формула молекулы мелатонина

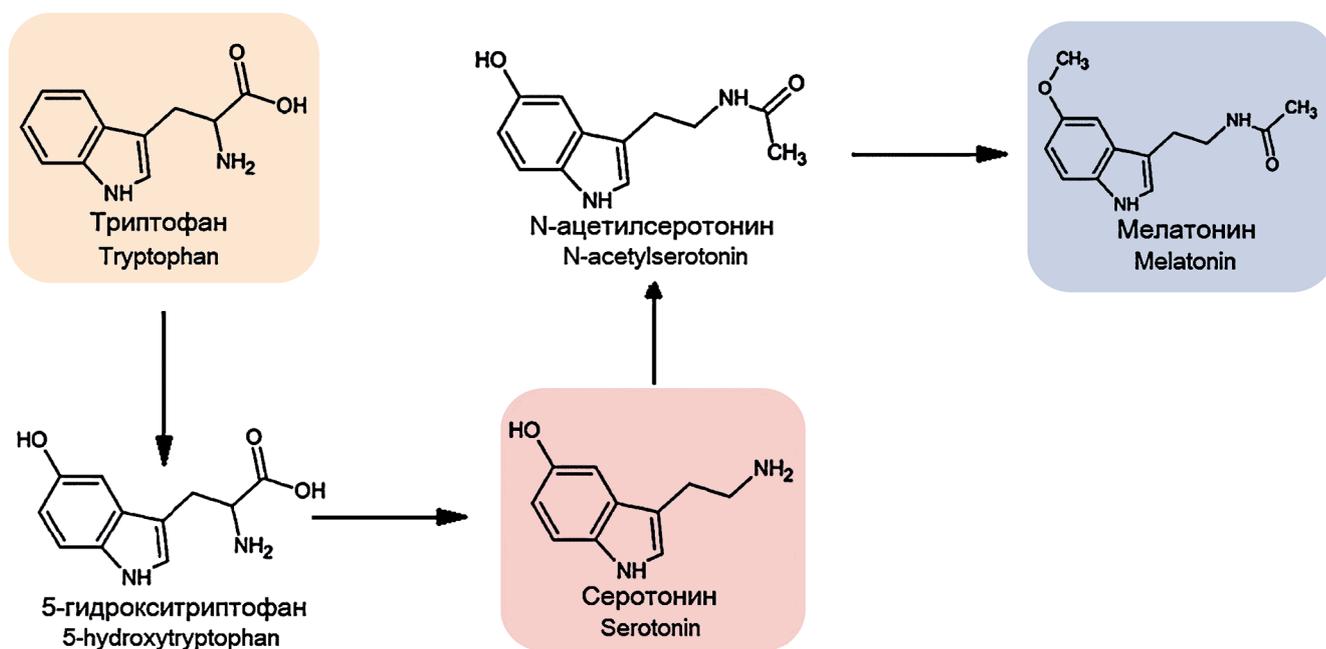


Рис. 2. Классический путь синтеза мелатонина у человека

продукцию и секрецию МТ. В связи с этим максимальный уровень МТ в эпифизе и крови человека наблюдается в полночь, а минимальный — в дневное время [30]. В свою очередь, дневная фракция МТ плазмы имеет периферическое происхождение [11]. МТ играет ключевую роль в регуляции сезонных, суточных ритмов, а также метаболизма, иммунного ответа, репродуктивной функции и других жизненно важных физиологических процессов [9].

Развитие технологий не всегда приводит к положительным последствиям. Так, повсеместное использование мобильных гаджетов, персональных компьютеров и прочей вычислительной техники в темное время суток оказывает негативное воздействие на организм, вызывая хронодеструкцию в связи со снижением синтеза МТ. Это в дальнейшем может приводить к негативным последствиям, таким как формирование различных видов онкопатологии (рак молочной железы, предстательной железы, эндометрия, яичников, толстой кишки, кожи и т.д.); возникновение сердечно-сосудистых заболеваний; нарушение пищеварения; сахарный диабет; ожирение; депрессия; депривация сна; когнитивные нарушения и преждевременное старение [8, 10, 36].

МТ обладает множеством функций, отличных от регуляции биологических ритмов [33]. Известно о его влиянии на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) через мембранные рецепторы, включающие рецепторы МТ (рецептор мелатонина тип 1 (МТ 1) и тип 2 (МТ 2)) и серотонина (5-НТ). На физиологических уровнях МТ действует как антагонист серотонина в регуляции перистальтики кишечника [46]. Иммуномодулирующий эффект МТ основан на эндокринной реакции циркулирующих иммунологических клеток и клеток-предшественников в костном мозге, которые экспрессируют

его рецепторы. Было выявлено, что ритмический синтез МТ необходим для модуляции как циркадных, так и сезонных колебаний иммунных функций, а также для эффективной работы иммунно-шишковидной оси [25]. МТ влияет на процессы роста и синтез гормонов щитовидной железы [38]. Важно отметить и его антиоксидантную функцию [23]. Он обладает способностью улавливать свободные радикалы, а также индуцирует экспрессию антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) с образованием не прямых антиоксидантных эффектов [3]. Далее в нашей статье мы рассмотрим роль МТ при различной соматической патологии.

МЕЛАТОНИН И ВОСПАЛЕНИЕ

Основное антифлогистическое действие МТ заключается в усилении активности противовоспалительных и подавлении продукции лептина и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [16]. Кроме того, подавление МТ провоспалительных цитокинов может привести к множественным антиоксидантным эффектам, удалению активных форм кислорода (АФК), подавлению нейрональных NO-синтаз и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибированию образования инфламмосомы Nod-подобного рецептора, содержащего пириновый домен 3 (NLRP3) [24]. Ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B) и NLRP3 ингибируются за счет активации зависимого от МТ гена белка NAD-зависимой деацетилазы сиртуин-1 (SIRT1) (рис. 3) [18].

Важно отметить, что противовоспалительное действие МТ связано также с его активностью как оптимизатора

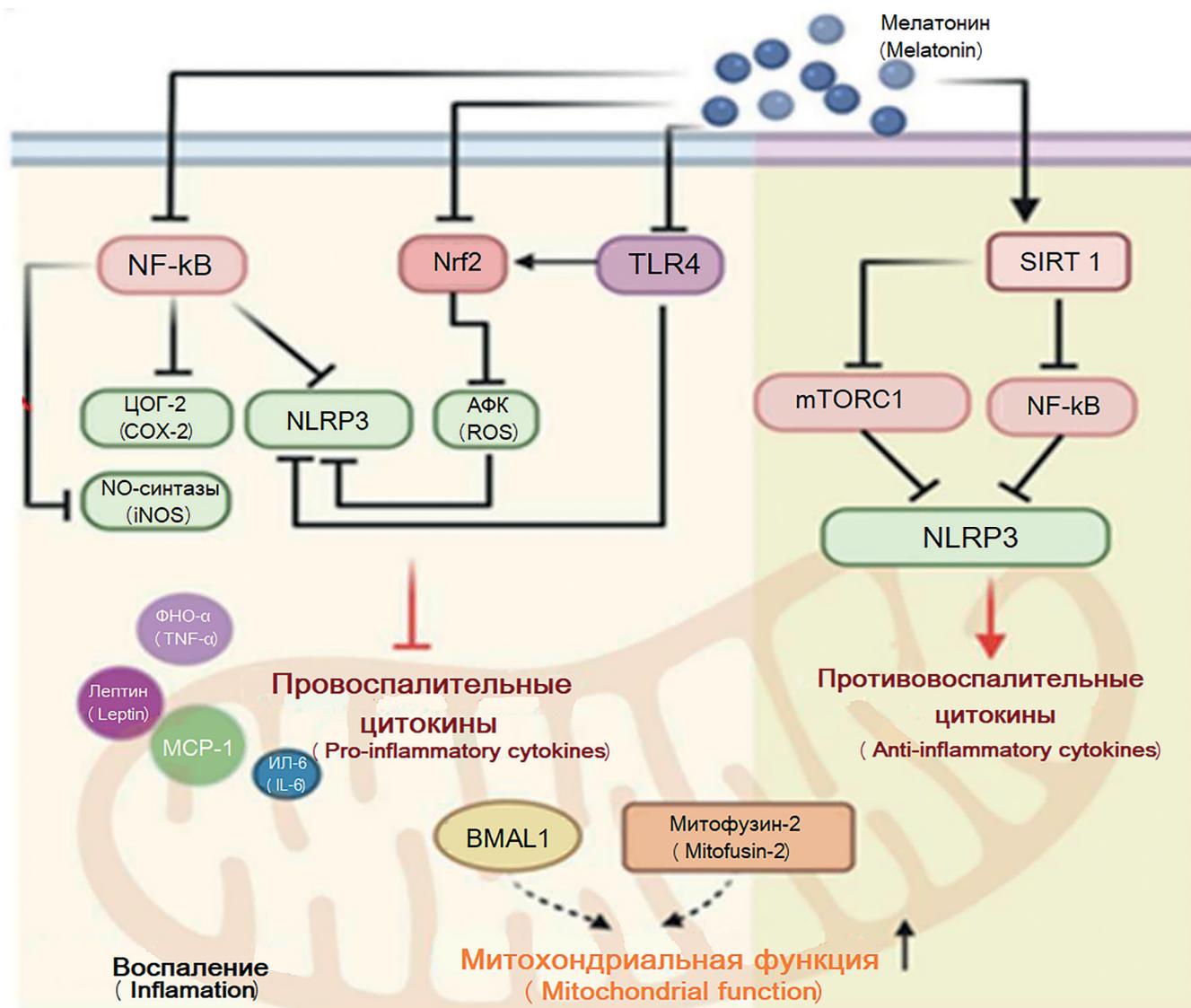


Рис. 3. Снижение активности воспаления мелатонином посредством ингибирования сигнальных путей NF-κB, NRF2, TLR4 и SIRT1, приводящее к подавлению провоспалительных и усилению противовоспалительных цитокинов. АФК — активные формы кислорода; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; BMAL1 — белок-1, подобный ядерному транслокатору ароматических углеводородов; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1; mTORC1 — сигнальный комплекс мишени рапамицина у млекопитающих; NF-κB — ядерный фактор «каппа-би»; NLRP3 — Nod-подобный рецептор, содержащий пириновый домен 3; Nrf2 — эритроид 2-зависимый ядерный фактор; SIRT1 — белок NAD-зависимой деацетилазы сиртуин-1; TLR4 — толл-подобный рецептор 4

митохондриальной функции. Он оказывает благоприятный эффект на митохондрии посредством митофузина-2 (рис. 4), который модулирует нейронную активность орексигенного агути-связанного белка (AgRP) и вызванное диетой ожирение, а также внутреннюю регуляцию апоптотического каскада [41].

Ряд экспериментов подтвердили противовоспалительные свойства МТ. Так, результаты клинического исследования, проведенного во Втором госпитале Цзилинского университета Китайской Народной Республики (КНР), продемонстрировали, что МТ у лабораторных мышей предотвращает по-

вреждение гепатоцитов, вызванное воспалением. Он снижает митохондриальный оксидативный стресс за счет активации пути Akt-SIRT3, участвующего в синтезе антиоксидантов, и в то же время регулирует образование АФК [34].

МЕЛАТОНИН И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гипертоническая болезнь (ГБ) — одна из самых распространенных причин смертности среди взрослого населения [2]. Постоянная артериальная гипертензия (АГ) приводит к хроническому напряжению стенок артерий, что, в свою очередь,

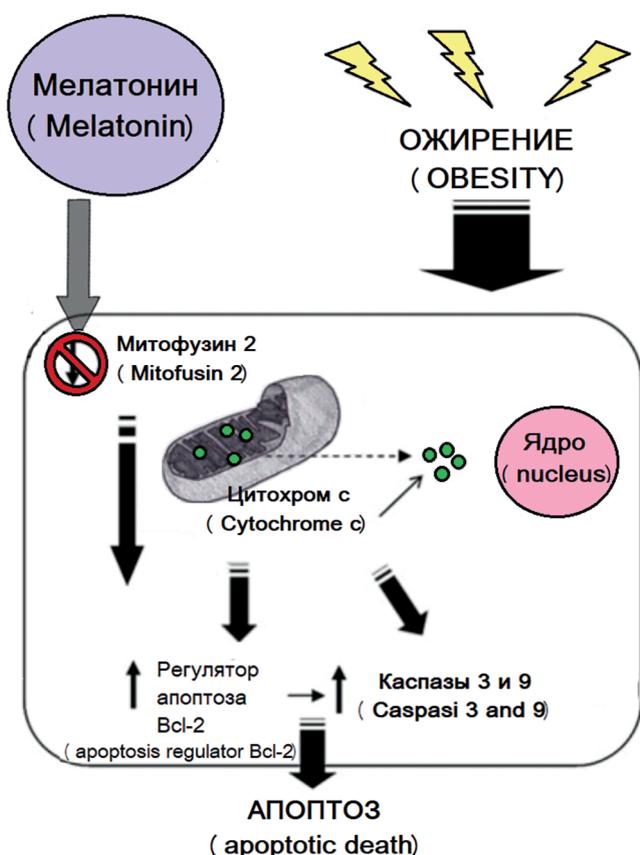


Рис. 4. Схематическое изображение ингибирующего действия мелатонина на внутренний, управляемый митохондриями, апоптотический каскад и пути апоптоза, вызванного изменениями в почках на фоне ожирения, посредством митофузина-2

взаимосвязано с повышением их жесткости, воспалительным процессом в интиме и атерогенезом.

О положительном влиянии МТ при ГБ известно давно. Так, в исследовании 1976 года, проведенном Департаментом лекарственных средств графства Хердфордшир (Великобритания), было выявлено, что пинеалэктомия у крыс приводила к выраженной АГ. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии эндогенного МТ на регуляцию артериального давления [19].

Было также выявлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с АГ, наблюдается снижение уровня МТ в сыворотке крови [51]. МТ может снижать гипертензию посредством регуляции вазоконстрикции и вазодилатации и взаимодействия с ренин-ангиотензиновой системой [7]. Исследование, проведенное в медицинском колледже Университета Сучжоу (КНР), продемонстрировало, что эндотелиальные клетки, культивируемые в условиях высокого артериального давления, экспрессировали значительно больше вазоактивных веществ, включая эндотелин и ангиотензин II [37]. Совместная инкубация МТ с этими клетками привела к подавлению эндотелина и ангиотензина II и усилению продукции нитрозил-радикала и экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота [51].

Необходимо подчеркнуть и антире моделирующее действие МТ. В исследовании университета имени Коменского в Братиславе (Словакия) МТ за счет снижения свободнорадикальной активности уменьшал активность фиброза у крыс со спонтанной гипертензией [40], гипертензией, индуцированной N-ω-нитро-L-аргинин-метиловым эфиром (L-NAME), и гипертензией, вызванной постоянным воздействием света (рис. 5) [39].

Помимо влияния на сосудистую систему, МТ может оказывать и антигипертензивное действие посредством взаимодействия с центральной нервной системой (ЦНС). С одной стороны, высвобождение МТ контролируется симпатической афферентацией к шишковидной железе, включающей взаимодействие света с сетчаткой, СХЯ, паравентрикулярным ядром и стимуляцией β1- и α1-адренорецепторов шишковидной железы [39]. С другой стороны, ГАМК-эргическая передача сигналов в нейронах от СХЯ к различным частям ЦНС, в том числе и к вентролатеральной части продолговатого мозга, может модулироваться активностью МТ, обеспечивая защитный механизм против чрезмерного симпатического возбуждения [31].

МЕЛАТОНИН И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Гиперлипидемия является следствием абберантного процесса увеличения уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ОХ), триглицеридов и снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Согласно данным Университетской клиники Канарских островов (Испания), у пациентов с атеросклерозом была выявлена обратная корреляция между сывороточными уровнями эндогенного МТ и ЛПНП [13]. Исследования *in vitro* также продемонстрировали положительное действие МТ в метаболической функции гепатоцитов посредством моделирования пути SIRT1/митофузина-2, путем снижения продукции АФК. Предварительная обработка МТ клеточной линии HepG2 показала улучшение потребления липидов и активацию PPARα и карнитин-пальмитоил-КоА-трансферазы 1, являющихся липолитическими генами, необходимыми для метаболизма [51].

По данным Харбинского медицинского университета (КНР) было обнаружено, что МТ деактивирует индуцированный ЛПНП пироптоз в эндотелиальных клетках через ось MEG3/miR-223/NLRP3 [52]. Необходимо добавить, что ЛПНП запускают активацию воспаления и секреции провоспалительного фактора, а МТ значительно снижает продукцию воспаления NLRP3-инфламмосом и секрецию ИЛ-1 в макрофагах [51]. В другом исследовании, проведенном государственным университетом Сан-Паулу (Бразилия), сравнивали здоровых лабораторных крыс с крысами, подвергшимися пинеалэктомии. Так, у животных после операции значительно снижался уровень ЛПВП в сыворотке крови, но при введении МТ отмечалась нормализация уровня данного липопротеина [14].

Исследователи из Гранадского университета (Испания) сообщили о положительном влиянии МТ на коррекцию избыточного веса и липидного профиля крыс с ожирением и диабетом [5]. Длительное стимулирование синтеза МТ способно

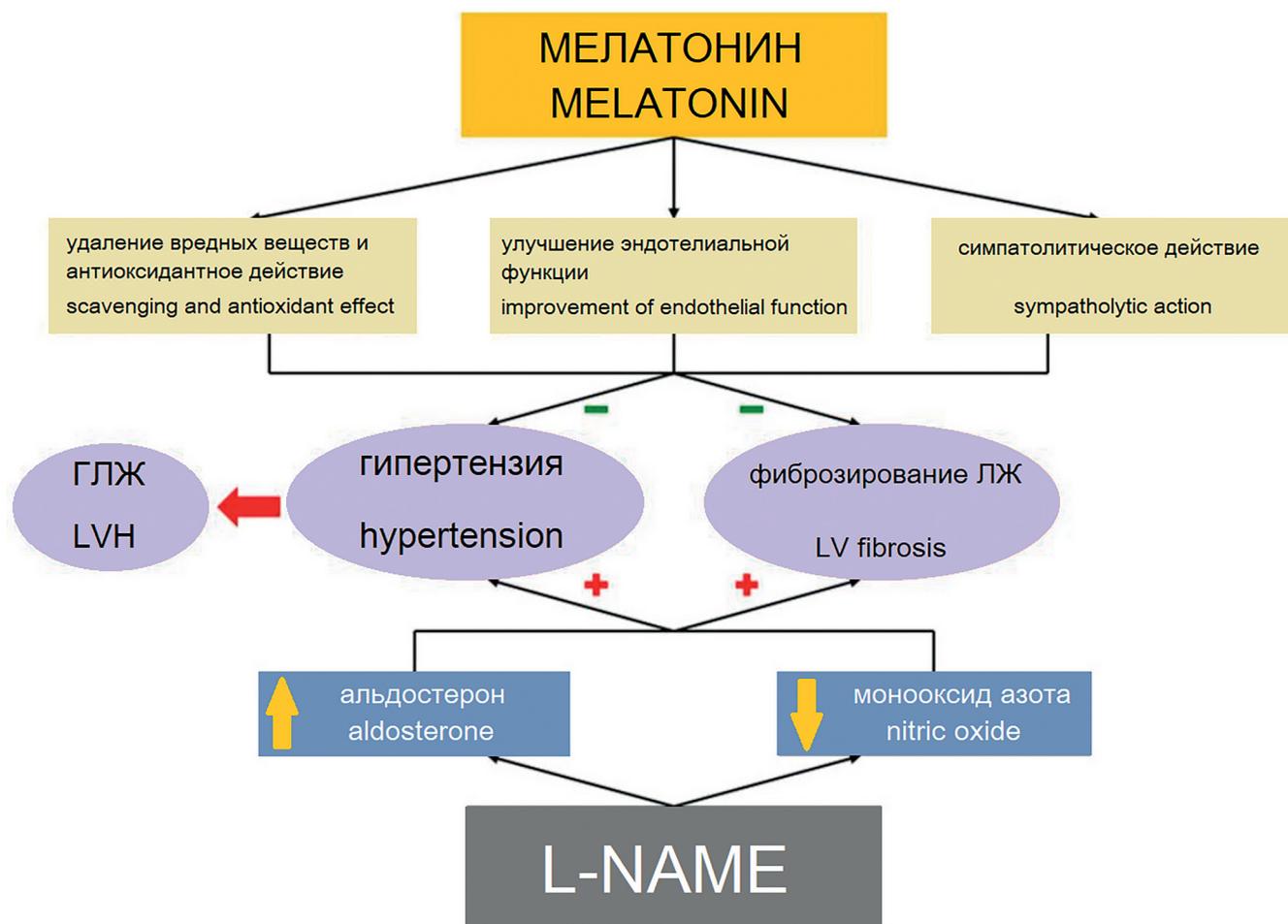


Рис. 5. Механизмы защитного действия мелатонина при гипертензии, вызванной N-ω-нитро-L-аргинин-метиловым эфиром. Хроническое введение L-NAME провоцирует развитие артериальной гипертензии, фиброза левого желудочка (ЛЖ), и как следствие увеличения гемодинамической нагрузки развивается гипертрофия левого желудочка. Мелатонин сокращает количество свободных радикалов благодаря своему антиоксидантному действию, улучшает функцию эндотелия и оказывает центральное симпатолитическое действие. Эти действия мелатонина приводят к нормализации артериального давления, предотвращению дальнейшего ремоделирования миокарда в левом желудочке

снизить прибавку в весе [47], ингибировать абсорбцию и биосинтез, и уровень ОХ в сыворотке крови [21], а также усилить его катаболизм [32]. Гипохолестеринемический эффект МТ достигается путем усиления механизмов клиренса эндогенного холестерина за счет синтеза билирубиновой кислоты и ингибирования активности рецепторов ЛПНП. Гиполипидемическое действие МТ обусловлено также повышением уровня циркулирующего иризина, усиливающего выведение ОХ путем его экскреции в желчь [16].

МЕЛАТОНИН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Результаты ряда зарубежных исследований доказывают, что нарушение циркадного ритма может способствовать развитию как диабета, так и сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Корреляция между секрецией МТ и инсулином в ночное время была описана у молодых пациентов с метаболическим

синдромом [1]. Масштабное исследование состояния здоровья медсестер (Nurses' Health Study) выявило связь между секрецией МТ, оцениваемую по уровню 6-сульфатоксимелатонина в моче, и последующим развитием сахарного диабета 2-го типа (СД 2). У лиц с самым низким уровнем секреции МТ риск развития СД 2 был в два раза больше в сравнении с испытуемыми с нормальным или высоким уровнем его секреции [26].

Кроме того, значимой функцией МТ является участие в регуляции уровня гликемии. Выдвигается несколько гипотез данного процесса. Так, «Гипотеза равновесия» предполагает, что как усиление, так и снижение передачи сигналов МТ могут вызывать углеводные нарушения [27]. Другая гипотеза предполагает функциональный антагонизм между секрецией МТ и приемом пищи. Низкий уровень МТ в течение дня потенцирует нормальную гликемическую толерантность после пищевой нагрузки, в то время как высокий уровень МТ

во время ночного голодания обеспечивает восстановление бета-клеток поджелудочной железы. При повышенных концентрациях МТ в периоды приема пищи возникают патологические изменения в метаболизме глюкозы как у людей, принимающих пищу ночью, так и у бодрствующих в темное время суток [15]. Несмотря на противоречивые данные и гипотезы, очевидно, что гормон шишковидной железы осуществляет точную настройку углеводного обмена через свои рецепторы в поджелудочной железе, печени и жировой ткани [28].

Экспериментальные исследования выявили, что в поджелудочной железе рецепторы МТ связаны с несколькими параллельными сигнальными путями, влияющими на секрецию инсулина. Так, МТ снижает секрецию инсулина через рецептор МТ 1, ингибируя путь аденилатциклазы — циклического аденозинмонофосфата, а через рецептор МТ 2 подавляет путь гуанилатциклазы — циклического гуанозинмонофосфата. Кроме того, МТ может также стимулировать секрецию инсулина за счет высвобождения инозитолтрифосфата — через взаимодействие с рецептором МТ 2 [28].

Было также обнаружено, что у пациентов с СД отмечается снижение количества рецепторов МТ1 и МТ2 в бета-клетках. По данным исследования Королевского колледжа Лондона, МТ стимулирует секрецию глюкагона альфа-клетками с последующим паракринно-опосредованным непрямым повышением уровня инсулина β -клетками. МТ также модулирует секрецию соматостатина дельта-клетками как у здоровых людей, так и у больных СД 2 [35].

Идентификация гена *MTNR1B*, кодирующего белок рецептора МТ2, как важного диабетического гена, связанного с дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы, десять лет назад дала огромный импульс исследованиям, сфокусированным на ассоциации между передачей сигналов гормонов шишковидной железы и полиморфизмом рецепторов, с одной стороны, и нарушением углеводного обмена, с другой. Вариант *MTNR1B* rs10830963 C>G был связан с повышенным уровнем глюкозы натощак в большой группе лиц европейского происхождения. Более того, наличие минорного аллеля G того же полиморфизма было связано с повышенным риском СД 2 в метаанализе 18 236 случаев из когорты 64 453 пациентов. Аллель rs10830963G определяет не только повышенный уровень глюкозы натощак, но и низкий ранний инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой [28].

Кроме того, несколько метаанализов доказали связь между вариантом *MTNR1B* rs10830963 и развитием гестационного сахарного диабета (ГСД). У носителей генотипа GG риск развития ГСД выше на 78% по сравнению с носителями CC независимо от этнической принадлежности [6, 20, 22].

Ряд других распространенных полиморфизмов гена *MTNR1B* также модулируют уровень глюкозы натощак и раннюю секрецию инсулина бета-клетками, тем самым влияя на риск развития СД 2 и ГСД в различных этнических группах. Более того, одни и те же полиморфизмы могут определять разные эффекты изменения образа жизни и/или медикаментозного лечения в случае нарушения обмена веществ [28].

Учитывая экспрессию рецепторов МТ во многих тканях, исследования выявили влияние передачи сигналов МТ на процессы метаболизма глюкозы в периферических тканях, таких как печень, скелетные мышцы и поджелудочная железа. МТ необходим для стимулируемой инсулином активности фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы B. В клетках гепатоцитов МТ опосредовал синтез гликогена через субстрат инсулинового рецептора 1 посредством белка Gi. В печени крыс МТ способствует экспрессии SIRT 1 и фосфорилированию преобразователя сигналов и активатора транскрипции 3 для регуляции глюконеогенеза. МТ активирует путь IRS1-PI3K-ПКC ζ , способствуя поглощению глюкозы в скелетных мышцах [16].

МЕЛАТОНИН И РАССТРОЙСТВА ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА

В обсервационном исследовании Упсальского университета (Швеция) была выявлена отрицательная корреляция между вечерним уровнем МТ и количественными показателями депрессивных симптомов у пациентов молодого возраста, обращающихся за психиатрической помощью. Также в проспективном исследовании пациенты с низким уровнем МТ демонстрировали ухудшение симптомов по шкале MADRS-S [43].

Возможным механизмом антидепрессивного действия МТ является его способность модулировать нейропластические реакции в гиппокампе. Широкий спектр метааналитических данных указывает на структурные и функциональные аномалии гиппокампа при депрессии. Кроме того, воспалительные процессы вносят существенный вклад в структурные изменения в гиппокампе при депрессивных расстройствах [50]. Доклинические данные показали, что гиппокамп является одной из основных мишеней для действия МТ в головном мозге, при этом МТ способствует разветвлению дистальных дендритов в слоях II/III пирамидальных клеток коры [48]. Было также выявлено, что МТ стимулирует нейрогенез, аксогенез и дендритогенез нейронов в лимбической области головного мозга. Нарушение экспрессии МТ, которое в дальнейшем способствует развитию метавоспаления и снижению цитопротекторного и нейропротекторного действия клеток гиппокампа, может быть одним из основных механизмов, лежащих в основе патофизиологии депрессии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мелатонин имеет широкий спектр протективных свойств при различных патологических процессах, оказывает положительное влияние на липидный обмен, способствует снижению веса при ожирении и, как следствие, степени выраженности инсулинорезистентности, нормализует артериальное давление и повышенный уровень гликемии, а также обладает антидепрессивными функциями, что, в свою очередь, обусловлено его ролью в регуляции циркадных ритмов, ренин-ангиотензиновой системы, уровня инсулина, а также липидного обмена и деактивацией хронического воспаления. Данные

механизмы интерактивны, а не полностью независимы. Несмотря на то что мелатонин является нейрогормоном, он играет ведущую роль в модуляции оксидативного стресса в организме как за счет прямого антиоксидантного действия, так и за счет индукции инфламмосом. Таким образом, регуляция уровня циркулирующего мелатонина может служить потенциальной мишенью для снижения интенсивности оксидативного стресса, ведущего, в том числе, к метавоспалению.

До сих пор нет единого мнения о возможной роли мелатонина в качестве вспомогательного препарата для лечения метаболических заболеваний, хотя во многих аспектах он демонстрирует большой потенциал. Широкий спектр положительных свойств мелатонина приводит нас к заключению о том, что необходимо изучить применение его экзогенной формы в качестве дополнения к основной терапии при различных заболеваниях, в первую очередь метаболических и расстройствах тревожно-депрессивного спектра. Экзогенный мелатонин так же, как и эндогенный, снижает уровень провоспалительных цитокинов и подавляет активность оксидативного стресса, что может использоваться для профилактики и адъювантного лечения полиморбидной патологии. Мелатонин относительно безопасен и имеет малое количество легких побочных эффектов, таких как головокружение, головная боль, тошнота, утренняя сонливость, что делает его отличным средством для профилактики многих патологических состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антюхин М.А., Парцерняк А.С. Изучение роли мелатонина и хронического воспаления в развитии и прогрессировании метаболического синдрома у лиц молодого возраста. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020; 39(1-1): 9–12.
2. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов. Клиническая медицина. 2016; 94(1): 52–6.
3. Парцерняк А.С., Крюков Е.В., Цыган В.Н. и др. Метаболический синдром и атеросклероз у молодых мужчин. Лечение и профилактика. 2021; 4: 5–11.
4. Acuna-Castroviejo D., Nogueira-Navarro M.T., Reiter R.J. Melatonin actions in the heart: more than a hormone. *Melatonin Res.* 2018; 1(1): 21–6.
5. Agil A., Navarro-Alarcon M., Ruiz R. et al. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2011; 50(2): 207–12.
6. Bai Y., Tang L., Li L. et al. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Gene.* 2020.
7. Baltatu O.C., Amaral F.G., Campos L.A. et al. Melatonin, mitochondria and hypertension. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(21): 395–64.
8. Bass J., Lazar M.A. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science.* 2016; 354(6315): 994–9.
9. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2013; 113(3): 387–97.
10. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J. et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15(12): 23448–500.
11. Chen C., Fichna J., Bashashati M. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World Journal of Gastroenterology.* 2011; 17(34): 3888–98.
12. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015; 61(2-3): 77–84.
13. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M. et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005; 180 (1): 101–5.
14. Dos Santos R.M., Marani F., Chiba F.Y. et al. Melatonin promotes reduction in TNF levels and improves the lipid profile and insulin sensitivity in pinealectomized rats with periodontal disease. *Life Sciences.* 2018; 213: 32–9.
15. Garaulet M., Qian J., Florez J.C. et al. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab.* 2020; 31 (3): 192–204.
16. Guan Q., Wang Z., Cao J. et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23 (1): 218.
17. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali Melatonin D.P. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2006; 38(3): 313–6.
18. Hardeland R. Melatonin and inflammation-story of a double-edged blade. *J Pineal Res.* 2018; 65 (4).
19. Holmes S.W., Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *British Journal of Pharmacology.* 1976; 56 (3): 360–1.

20. Huang B., Wang Y., Qin L. et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Bioscience Reports*. 2019; 39(12).
21. Hussain S. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res*. 2007; 42 (3): 267–71.
22. Jia G., Gao Y., Li C. et al. Effects of MTNR1B Genetic Variants on Individual Susceptibility to Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *American Journal of Perinatology*. 2020; 37(6): 607–12.
23. Kvetnoy I., Ivanov D., Mironova E. et al. Melatonin as the Cornerstone of Neuroimmunoendocrinology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(3): 1835.
24. Liu Z., Gan L., Xu Y. et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue. *J. Pineal Res*. 2017; 63 (1).
25. Markus R.P., Fernandes P.A., Kinker G.S. et al. Immune-pineal axis — acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3239–50.
26. McMullan C.J., Schernhammer E.S., Rimm E.B. et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 309(13): 1388–96.
27. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: too little, too much or just right? *Diabetologia*. 2017; 60 (5): 826–9.
28. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 471.
29. Otamas A., Grant P.J., Ajan R.A. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res*. 2020; 13(3).
30. Pandi-Peruual S.R., Cardinali D.P. Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease. CRC Press. 2005.
31. Pechanova O., Paulis L., Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10): 17920–37.
32. Pita M.L., Hoyos M., Martin-Lacave I. et al. Long-term melatonin administration increases polyunsaturated fatty acid percentage in plasma lipids of hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res*. 2002; 32 (3): 179–86.
33. Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M. et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Medicine*. 2018; 16 (1).
34. Qiu J., Liu D., Li P. et al. NADPH Oxidase Mediates Oxidative Stress and Ventricular Remodeling through SIRT3/FOXO3a Pathway in Diabetic Mice. *Antioxidants*. 2022; 11 (9): 1745.
35. Ramracheya R.D., Muller D.S., Squires P.E. et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008; 44 (3): 273–9.
36. Schlafer O., Wenzel V., Hognl B. Sleep disorders among physicians on shift work. *Anaesthetist*. 2014; 63 (11): 844–51.
37. Shao G., Zhang S., Nie J. et al. Effects of melatonin on mechanisms involved in hypertension using human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2017; 80 (23–24): 1342–8.
38. Shavali S.S., Haldar C. Effects of continuous light, continuous darkness and pinealectomy on pineal-thyroid-gonadal axis of the female Indian palm squirrel, *Funambulus pennant*. *Journal of Neural Transmission*. 1998; 105 (4–5): 407–13.
39. Simko F., Baka T., Krajcovicova K. et al. Effect of Melatonin on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in I-NAME-Induced Hypertension. *Molecules*. 2018; 23 (2): 265.
40. Simko F., Pechanova O., Pelouch V. et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl*. 2009; 27(6): 5–10.
41. Stacchiotti A., Favero G., Giugno L. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in renal convoluted tubules of obese mice: protective role of melatonin. *PLOS One*. 2014; 9 (10).
42. Stefulj J., Hortner M., Ghosh M. et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *Journal of Pineal Research*. 2001; 30(4): 243–7.
43. Sundberg I., Ramklint M., Stridsberg M. et al. Salivary Melatonin in Relation to Depressive Symptom Severity in Young Adults. *PLOS One*. 2016; 11(4).
44. Tan D., Zheng X., Kong J. et al. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(9): 15858–90.
45. Tan D.X., Hardeland R., Manchester L.C. et al. Functional roles of melatonin in plants, and perspectives in nutritional and agricultural science. *Journal of Experimental Botany*. 2012; 63(2): 577–97.
46. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007; 58: 97–103.
47. Tung Y., Chiang P., Chen Y. et al. Effects of Melatonin on Lipid Metabolism and Circulating Irisin in Sprague-Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Molecules*. 2020; 25(15): 3329.
48. Valdes-Tovar M., Estrada-Reyes R., Solis-Chagoyan H. et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3200–8.
49. Venegas C., Garcia J.A., Escames G. et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *Journal of Pineal Research*. 2012; 52(2): 217–27.
50. Won E., Na K., Kim Y. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 305.
51. Zhang R., Ni L., Di X. et al. Potential Role of Melatonin as an Adjuvant for Atherosclerotic Carotid Arterial Stenosis. *Molecules*. 2021; 26 (4).
52. Zhang Y., Liu X., Bai X. et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis. *J Pineal Res*. 2018; 64 (2).

REFERENCES

1. Antyukhin M.A., Partsernyak A.S. Izucheniye roli melatonina i khronicheskogo vospaleniya v razvitii i progressirovaniy metabolicheskoy



- go sindroma u lits mladogo vozrasta. [Study of the role of melatonin and chronic inflammation in the development and progression of the metabolic syndrome in young adults]. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2020; 39(1-1): 9–12. (in Russian).
- Kryukov Ye.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. i dr. Gipertonicheskiy kriz: sovremennyy vzglyad na problemu i optimizatsiya lechebno-diagnosticheskikh podkhodov. [Hypertensive crisis: a modern view on the problem and optimization of treatment and diagnostic approaches]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016; 94(1): 52–6. (in Russian).
 - Partsernyak A.S., Kryukov Ye.V., Tsygan V.N. i dr. Metabolicheskiy sindrom i ateroskleroz u molodykh muzhchin. Metabolic syndrome and atherosclerosis in young men. *Lecheniye i profilaktika*. 2021; 4: 5–11. (in Russian).
 - Acuna-Castroviejo D., Noguiera-Navarro M.T., Reiter R.J. Melatonin actions in the heart: more than a hormone. *Melatonin Res*. 2018; 1(1): 21–6.
 - Agil A., Navarro-Alarcon M., Ruiz R. et al. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*. 2011; 50(2): 207–12.
 - Bai Y., Tang L., Li L. et al. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Gene*. 2020.
 - Baltatu O.C., Amaral F.G., Campos L.A. et al. Melatonin, mitochondria and hypertension. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(21): 395–64.
 - Bass J., Lazar M.A. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016; 354(6315): 994–9.
 - Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2013; 113(3): 387–97.
 - Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J. et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(12): 23448–500.
 - Chen C., Fichna J., Bashashati M. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World Journal of Gastroenterology*. 2011; 17(34): 3888–98.
 - Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61(2–3): 77–84.
 - Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M. et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005; 180 (1): 101–5.
 - Dos Santos R.M., Marani F., Chiba F.Y. et al. Melatonin promotes reduction in TNF levels and improves the lipid profile and insulin sensitivity in pinealectomized rats with periodontal disease. *Life Sciences*. 2018; 213: 32–9.
 - Garaulet M., Qian J., Florez J.C. et al. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31 (3): 192–204.
 - Guan Q., Wang Z., Cao J. et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 218.
 - Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2006; 38(3): 313–6.
 - Hardeland R. Melatonin and inflammation-story of a double-edged blade. *J Pineal Res*. 2018; 65 (4).
 - Holmes S.W., Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *British Journal of Pharmacology*. 1976; 56 (3): 360–1.
 - Huang B., Wang Y., Qin L. et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Bioscience Reports*. 2019; 39(12).
 - Hussain S. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res*. 2007; 42 (3): 267–71.
 - Jia G., Gao Y., Li C. et al. Effects of MTNR1B Genetic Variants on Individual Susceptibility to Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *American Journal of Perinatology*. 2020; 37(6): 607–12.
 - Kvetnoy I., Ivanov D., Mironova E. et al. Melatonin as the Cornerstone of Neuroimmunoendocrinology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(3): 1835.
 - Liu Z., Gan L., Xu Y. et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue. *J. Pineal Res*. 2017; 63 (1).
 - Markus R.P., Fernandes P.A., Kinker G.S. et al. Immune-pineal axis — acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3239–50.
 - McMullan C.J., Schernhammer E.S., Rimm E.B. et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 309(13): 1388–96.
 - Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: too little, too much or just right? *Diabetologia*. 2017; 60 (5): 826–9.
 - Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 471.
 - Otamas A., Grant P.J., Ajjan R.A. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res*. 2020; 13(3).
 - Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease. CRC Press. 2005.
 - Pechanova O., Paulis L., Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10): 17920–37.
 - Pita M.L., Hoyos M., Martin-Lacave I. et al. Long-term melatonin administration increases polyunsaturated fatty acid percentage in plasma lipids of hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res*. 2002; 32 (3): 179–86.
 - Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M. et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Medicine*. 2018; 16 (1).
 - Qiu J., Liu D., Li P. et al. NADPH Oxidase Mediates Oxidative Stress and Ventricular Remodeling through SIRT3/FOXO3a Pathway in Diabetic Mice. *Antioxidants*. 2022; 11 (9): 1745.
 - Ramracheya R.D., Muller D.S., Squires P.E. et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008; 44 (3): 273–9.
 - Schlafer O., Wenzel V., Hogg B. Sleep disorders among physicians on shift work. *Anaesthetist*. 2014; 63 (11): 844–51.

37. Shao G., Zhang S., Nie J. et al. Effects of melatonin on mechanisms involved in hypertension using human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2017; 80 (23–24): 1342–8.
38. Shavali S.S., Haldar C. Effects of continuous light, continuous darkness and pinealectomy on pineal-thyroid-gonadal axis of the female Indian palm squirrel, *Funambulus pennant*. *Journal of Neural Transmission*. 1998; 105 (4–5): 407–13.
39. Simko F., Baka T., Krajcirovicova K. et al. Effect of Melatonin on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in I-NAME-Induced Hypertension. *Molecules*. 2018; 23 (2): 265.
40. Simko F., Pechanova O., Pelouch V. et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl*. 2009; 27(6): 5–10.
41. Stacchiotti A., Favero G., Giugno L. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in renal convoluted tubules of obese mice: protective role of melatonin. *PLOS One*. 2014; 9 (10).
42. Stefulj J., Hortner M., Ghosh M. et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *Journal of Pineal Research*. 2001; 30(4): 243–7.
43. Sundberg I., Ramklint M., Stridsberg M. et al. Salivary Melatonin in Relation to Depressive Symptom Severity in Young Adults. *PLOS One*. 2016; 11(4).
44. Tan D., Zheng X., Kong J. et al. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(9): 15858–90.
45. Tan D.X., Hardeland R., Manchester L.C. et al. Functional roles of melatonin in plants, and perspectives in nutritional and agricultural science. *Journal of Experimental Botany*. 2012; 63(2): 577–97.
46. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007; 58: 97–103.
47. Tung Y., Chiang P., Chen Y. et al. Effects of Melatonin on Lipid Metabolism and Circulating Irisin in Sprague-Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Molecules*. 2020; 25(15): 3329.
48. Valdes-Tovar M., Estrada-Reyes R., Solis-Chagoyan H. et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175 (16): 3200–8.
49. Venegas C., Garcia J.A., Escames G. et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *Journal of Pineal Research*. 2012; 52(2): 217–27.
50. Won E., Na K., Kim Y. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 305.
51. Zhang R., Ni L., Di X. et al. Potential Role of Melatonin as an Adjuvant for Atherosclerotic Carotid Arterial Stenosis. *Molecules*. 2021; 26 (4).
52. Zhang Y., Liu X., Bai X. et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis. *J Pineal Res*. 2018; 64 (2).