

## ОБЗОРЫ

© Быков Ю.В., 2023

УДК 616.43

**Быков Ю.В.**

### Дисфункция мелатонинергической системы в патогенезе сахарного диабета

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,

355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

ГБУЗ ГК «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского»,

355002, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

Сахарный диабет (СД) – распространенная эндокринопатия с высоким риском летальности и большим количеством осложнений. Патогенез данного заболевания остается до конца не изученным и является актуальным направлением современной эндокринологии. Дисфункция мелатонинергической системы рассматривается как один из возможных патофизиологических механизмов при СД. Мелатонин (МТ) – фундаментальный гормон этой системы, имеет большое физиологическое значение для организма, за счет регуляции многих функций: циркадных ритмов, нейроэндокринной системы, церебральной активности и др. Эффекты МТ опосредуются через МТ<sub>1</sub> и МТ<sub>2</sub> рецепторы, которые локализуются по всему организму, в том числе и в поджелудочной железе. МТ обладает выраженными антиоксидантными свойствами, в то время как оксидативный стресс может быть триггером развития СД и его осложнений. МТ играет важную роль в регуляции энергетического обмена и гомеостаза глюкозы, уровни этого гормона снижены у пациентов с СД. Генетические нарушения в мелатониновых рецепторах МТ<sub>1</sub> и МТ<sub>2</sub> могут являться причиной нарушения выработки инсулина и быть причиной развития СД. Диагностика дисфункции мелатонинергической системы, за счет выявления нарушений циркадной ритмики и выработки МТ, может являться важным профилактическим шагом при данной эндокринопатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; мелатонинергическая система; мелатонин

**Для цитирования:** Быков Ю.В. Дисфункция мелатонинергической системы в патогенезе сахарного диабета. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(4): 73-78.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.73-78

**Для корреспонденции:** Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubykov@gmail.com

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 27.01.2023

Принята в печать 19.10.2023

Опубликована 27.12.2023

**Bykov Yu.V.**

### Dysfunction of the melatonergic system in the pathogenesis of diabetes mellitus

Stavropol State Medical University,

Mira St. 310, Stavropol, 355017, Russian Federation;

Filippsky Children's City Clinical Hospital,

Ponomareva St. 5, Stavropol, 355002, Russian Federation

Diabetes mellitus (DM) is a widespread endocrine disorder with a high risk of death and numerous complications. The pathogenesis of DM has not been fully elucidated, and it is an important research topic in endocrinology. Melatonergic system dysfunction is considered a possible pathophysiological mechanism in DM. Melatonin (MT), the main hormone of this system, plays a very important physiological role by regulating numerous functions, including circadian rhythms, neuroendocrine system, and cerebral activity. MT's effects are mediated by the MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> receptors that are found in all parts of the body, including the pancreas. MT has strong antioxidant activity, which is relevant for DM since oxidative stress can trigger DM and its complications. MT plays an important role in the regulation of energy metabolism and maintenance of plasma glucose. MT concentration is decreased in DM patients. Genetic defects affecting the melatonin receptors, MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub>, may disrupt insulin production and provoke the development of DM. Diagnosis of melatonergic system dysfunction by detecting disorders of circadian rhythm and MT production may help taking timely prophylactic measures in DM.

**Keywords:** diabetes mellitus; melatonergic system; melatonin

**For citation:** Bykov Yu.V. Dysfunction of the melatonergic system in the pathogenesis of diabetes mellitus *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(4): 73-78. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.73-78

**For correspondence:** Yuri V. Bykov, e-mail: yubykov@gmail.com

**Information about the author:**

Bykov Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Received 27.01.2023

Accepted 19.10.2023

Published 27.12.2023

## Введение

Сахарный диабет (СД) является хроническим нарушением обмена веществ с растущей глобальной распространенностью, приближающейся к масштабам эпидемии [1-3]. СД – это эндокринопатия, характеризуется гипергликемией, вызванной либо резистентностью к инсулину, либо снижением его секреции [3, 4]. По данным на 2017 г. у 8,9% взрослых в возрасте 18 лет и старше был диагностирован СД, а на долю этого заболевания пришлось около 1,6 млн смертей [2]. По прогнозам к 2035 г., СД будут болеть около 592 млн человек, что станет седьмой по значимости причиной смерти среди всех нозологических единиц [2, 3, 5].

СД представляет собой сложную гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся гипергликемией, включающую СД 1-го и 2-го типа, гестационный СД и другие специфические типы СД [6]. Аутоиммунное поражение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ) индуцирует развитие СД 1-го типа, а выраженная инсулинорезистентность на фоне неадекватного компенсаторного инсулиносекреторного ответа вследствие дисфункции  $\beta$ -клеток ПЖ, приводит к СД 2-го типа [1, 6]. Среди пациентов СД наиболее часто встречается именно СД 2-го типа, на который приходится примерно 90% взрослых пациентов [1]. СД может вызывать различные осложнения: диабетическую невропатию, ретинопатию, нефропатию и др, которые могут быть основными причинами тяжести течения и летальности при данном заболевании [3, 4].

Патофизиология СД остается до конца не изученной и поиск новых патогенетических причин этого заболевания, является актуальной проблемой современной эндокринологии [3, 7]. Доказательства, демонстрирующие важность нарушения циркадных ритмов (ЦР) в развитии СД [8-11], отражают актуальность влияния мелатонина (МТ) и его рецепторов на этиологию и патогенез данного заболевания [2]. Целью данного обзора

являлся анализ современной научной литературы по вопросу вовлеченности нарушения мелатонинергической системы в патогенез СД.

**Мелатонинергическая система: общая характеристика.** Мелатонинергическая система регулирует множество важнейших физиологических процессов, что позволяет ей быть неотъемлемым патофизиологическим аспектом большинства заболеваний [12, 13]. Физиология мелатонинергической передачи сигналов выяснена лишь частично, но четко доказано, что основным компонентом этой системы является гормон эпифиза – МТ [14]. МТ оказывает основное действие на фазовый сдвиг, который отражает петлю обратной связи между шишковидной железой (ШЖ) и эндогенным циркадным водителем ритма – супрахиазменными ядрами гипоталамуса (СХЯ) [14].

**Мелатонин как основа мелатонинергической системы и его рецепторы.** МТ представляет собой индоламин, синтезируемый из триптофана, который в основном секретируется ШЖ [2, 15-18]. ШЖ является ритмическим синхронизатором, соединяющим нервную и эндокринную системы и главным источником синтеза МТ [19]. МТ также продуцируется некоторыми «внешишковидными» тканями и клетками: сетчаткой, ПЖ, кожей, яичниками, плацентой и др. [16, 20-22]. Секреция МТ регулируется центральными циркадными часами, находящимися в СХЯ, а также зависит от колебаний продолжительности светового дня: продукция МТ резко подавляется воздействием света, при этом повышенная секреция происходит ночью [2, 9, 15, 19,].

У человека были идентифицированы 2 основных мелатониновых рецептора, связанных с G-белком – МТ<sub>1</sub> (высокая аффинность) и МТ<sub>2</sub> (низкая аффинность), которые кодируются генами *MTNR1A* и *MTNR1B*, соответственно [9, 15, 17, 19, 23, 24]. Рецепторы

MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub> в основном локализованы в СХЯ и в нескольких областях ЦНС, включая кору головного мозга и мозжечка, а также средний мозг [25]. Идентифицирован и третий член семейства мелатониновых рецепторов — GPR50, который демонстрирует высокую гомологию последовательностей с MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub> [26]. Рецепторы MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub> экспрессируются по всему организму, где они регулируют ЦР, сон, артериальное давление и репродуктивные функции [27]. Известно, что MT также модулирует ритмичную секрецию инсулина через рецепторы MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub> [9, 15, 28], которые обильно экспрессируются в островках ПЖ [7].

**Основные функции мелатонина с позиций патогенеза сахарного диабета.** MT преодолевает все физиологические барьеры и оказывает важное регулирующее воздействие на многочисленные биологические и поведенческие процессы [2, 9, 15, 26]. MT выполняет несколько важных физиологических функций, таких как: поддержание гомеостаза организма, модуляция ЦР, контроль нейроэндокринной оси, антиоксидантное действие, регуляция репродуктивной системы и др. [29, 30]. В первую очередь MT является ключевым регулятором гомеостаза ЦР у людей, что имеет важное значение практически для всех системных физиологических процессов [1, 16, 19]. MT играет ключевую роль в замедлении старения, развитии онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, СД и его осложнений [3, 16, 31, 32]. MT выполняет важную функцию в нейрогенезе и нейропротекции [2]. Прямое действие MT на головной мозг снижает симпатический тонус и подавляет активность надпочечников [24]. MT также регулирует гемодинамическое равновесие: эти механизмы активируются мелатониновыми рецепторами сердечно-сосудистой системы [33].

MT обладает сильным антиоксидантным действием [9, 17, 21, 34, 35]. Этот факт особенно важен, с учетом того, что в последние годы именно оксидативный стресс (ОС) рассматривается как ключевое звено в патофизиологии СД и его осложнений [36, 37]. MT значительно снижает выработку активных форм кислорода и предотвращает развитие ОС, уменьшая перекисное окисление липидов [21, 38, 39]. MT связан с различными сигнальными антиоксидантными механизмами, включая пути ERK и MAPK, а также стимулирование сигнального пути SIRT1/Nrf2, за счет чего уменьшается образование активных форм кислорода, индуцированное липополисахаридами [40, 41]. Более того, MT ослабляет ОС посредством модуляции пути Akt/NFκB [42]. ОС на фоне СД, играет заметную роль в возникновении диабетических осложнений, которые, вероятно, можно облегчить с помощью антиоксидантного действия MT [43].

MT вырабатывается во всех клетках животных, имеющих митохондрии, а защитная функция митохондрий имеет решающее значение для цитопroteкции и антиапоптотических эффектов, в том числе и в патофизиологии СД [44]. Иммуномодуляция MT включает противовоспалительные эффекты, что приводит к увеличению продукции противовоспалительных цитокинов и снижению уровня провоспалительных цитокинов, что является важным фактором, в силу того, что в патогенезе СД рассматривается и воспалительная теория [45]. MT также обладает выраженной антиэксцитотоксической активностью, а сама эксцитотоксичность является частым проявлением при СД [17].

**Дисфункция мелатонинергической системы при СД. Мелатониновые рецепторы, поджелудочная железа и сахарный диабет.** Давно показано, что MT играет важную роль в регуляции энергетического обмена и гомеостаза глюкозы [46]. Оптимальные уровни MT необходимы для нормального углеводного обмена, в то время как сверхфизиологический, так и низкий уровень эндогенного MT могут оказывать негативное влияние на метаболизм глюкозы [9, 15, 47]. Известно, что ночная секреция MT способствует дневной чувствительности к инсулину и сохранению функции β-клеток ПЖ [48], а низкая секреция MT связана с более высоким риском развития СД [46].

MT осуществляет влияние на секрецию инсулина, углеводный обмен и уровень глюкозы в крови через свои рецепторы в ПЖ, печени и жировой ткани [3, 47]. Доказано, что MT ингибирует секрецию инсулина β-клетками ПЖ посредством его взаимодействия с рецепторами MT<sub>1</sub> и/или MT<sub>2</sub> [2]. MT снижает секрецию инсулина посредством ингибирования путей цАМФ и цГМФ [15, 28]. MT также снижает секрецию инсулина за счет высвобождения инозитолтрифосфата, опосредованного через MT<sub>2</sub> рецепторы [47]. MT может модулировать реакцию инсулина на глюкагоноподобный пептид 1, глюконеогенез в почечных канальцах и чувствительность печени к инсулину [9]. MT модулирует активность фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) — протеинкиназы B, за счет чего у этого гормона имеется способность ингибировать глюконеогенез в печени и стимулировать поглощение глюкозы клетками скелетных мышц [27]. Через свои рецепторы MT может регулировать экспрессию GLUT4 и инициировать фосфорилирование рецептора инсулина и его внутриклеточных субстратов, активизируя сигнальный путь инсулина [49].

Идентификация гена MTNR1B, кодирующего белок рецептора MT<sub>2</sub>, как важного диабетического гена, связанного с дисфункцией β-клеток ПЖ, дала огромный импульс исследованиям, сфокусированным на ассоциациях между передачей сигналов гормонов ШЖ

и полиморфизмом мелатониновых рецепторов [9]. Полиморфный вариант MTNR1B увеличивает скорость прогрессирования от нормального уровня глюкозы до нарушенного уровня глюкозы натощак, что может провоцировать СД 2-го типа [7, 9, 46]. Недавние исследования с использованием экспериментальных моделей показали, что у мышей генетическая абляция MT<sub>1</sub> или MT<sub>2</sub> влияет на метаболизм глюкозы [27].

Исследования пинеалэктомии на животных показали, что снижение уровня МТ вызывает непереносимость глюкозы и резистентность к инсулину [27]. Сильная корреляция между секрецией МТ и инсулина в ночное время была описана у пациентов с метаболическим синдромом [9]. Другие исследования обнаружили связь между секрецией МТ и последующим развитием СД 2-го типа [9]. МТ может влиять на гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа [50]. СД сопровождается более низкими концентрациями МТ в сыворотке крови [3, 49].

Доказательства, свидетельствующие о способности МТ уменьшать развитие СД, были получены из наблюдений, что измененный метаболизм глюкозы и резистентность к инсулину у рабочих работающих в ночную смену, связаны с низким уровнем МТ в крови [49]. Снижение выработки МТ, как у пожилых людей, так и у людей с хроническими метаболическими заболеваниями, вызывает резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы, нарушение сна и метаболическую циркадную дезорганизацию, ведущую к возникновению СД [49].

### Заключение

СД является тяжелым, хроническим эндокринным заболеванием, патогенез которого, полностью до сих пор не ясен. Дисфункция мелатонинергической системы может рассматриваться как важное звено в патофизиологии данного заболевания. Нарушение ЦР и выработки МТ на фоне СД, может являться важным диагностическим критерием при этой эндокринопатии. Своевременная оценка циркадного статуса и уровня МТ, может иметь важное профилактическое значение для снижения риска развития СД и его осложнений. МТ, как мощный антиоксидантный агент, может рассматриваться в качестве дополнительного терапевтического средства при СД.

### Литература

(п.п. 1-9; 12-35; 38-50 см. References)

10. Быков Ю.В., Батуринов В.А. Нарушение хода биологических часов у подростков с сахарным диабетом 1 типа в стадии ремиссии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022; 4: 19-26. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_19](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_19)
11. Быков Ю.В., Батуринов В.А. Нарушение адаптационных возможностей у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом на основе методики временных отрезков. *Вестник современной клинической медицины*. 2021; 5(14): 112-6. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).112-116](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116)
36. Быков Ю.В., Батуринов В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа. *Патогенез*. 2022 (6); 20(4): 35-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.35-39>
37. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложненный при сахарном диабете. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 3: 322-7. DOI: 10.14300/mnnc. 2022.17080
1. Huang K., Luo X., Zhong Y., Deng L., Feng J. New insights into the role of melatonin in diabetic cardiomyopathy. *Pharmacol Res Perspect*. 2022; 10(1): e00904. <https://doi.org/10.1002/prp2.904>
2. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 2018; 9(7): 99-114. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>
3. Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Dehdashtian E., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12: 30. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>
4. Armandeh M., Bameri B., Haghi-Aminjan H., Foroumadi R., Ataei M., Hassani S., et al. A systematic review on the role of melatonin and its mechanisms on diabetes-related reproductive impairment in non-clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1022989. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1022989>
5. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2): 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
6. American Diabetes Association 2 Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44: S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
7. Shen L.L., Jin Y. Effects of MTNR1B genetic variants on the risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(5): 611. <https://doi.org/10.1002/mgg3.611>
8. James S.M., Honn K.A., Gaddameedhi S., Van Dongen H.P.A. Shift Work: Disrupted Circadian Rhythms and Sleep-Implications for Health and Well-Being. *Curr. Sleep Med. Rep*. 2017; 3: 104-12. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0071-6>
9. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1): 471. <https://doi.org/10.3390/ijms23010471>
10. Bykov Yu. V., Baturin V.A. Violation of the biological clock in adolescents with type 1 diabetes mellitus in remission. *Zabaykal'ski meditsinskiy vestnik*. 2022 (a): 4; 19-26. (In Russian) [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_19](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_19)
11. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Violation of adaptive capabilities in children with insulin-dependent diabetes mellitus based on the method of time intervals. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2021; 5(14): 112-6. (In Russian) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).112-116](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).112-116)
12. Ivanov D.O., Evsyukova I.I., Mazzocchi G., Anderson G., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M., et al. The Role of Prenatal Mel-

### References



- atonin in the Regulation of Childhood Obesity. *Biology (Basel)*. 2020; 9(4): 72. <https://doi.org/10.3390/biology9040072>
13. Karamitri A., Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(2): 105-25. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0130-1>
  14. De Berardis D., Marini S., Fornaro M., Srinivasan V., Iasevoli F., Tomasetti C., et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(6): 12458-83. <https://doi.org/10.3390/ijms140612458>
  15. Wajid F., Poolacherla R., Mim F.K., Bangash A., Rutkofsky I.H. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2020; 19(2): 1797-825. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>
  16. Mazzoccoli G., Kvetnoy I., Mironova E., Yablonskiy P., Sokolovich E., Krylova J., et al. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111397. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111397>
  17. Pérez-Lloret S., Cardinali D.P. Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotective Agent in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 650597. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650597>
  18. Szewczyk P.B., Dziuba A.M., Poniewierka E. Melatonin—metabolism and the role of pineal hormone. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne Nursing and Public Health*. 2018; 8(2): 135-9.
  19. 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; 17(3): 1479164120920582. <https://doi.org/10.1177/1479164120920582>
  20. Mahmood D. Pleiotropic effects of Melatonin. *Drug research*. 2019; 69(02): 65-74. <https://doi.org/10.1055/a-0656-6643>
  21. Luo Q., Cai Y., Zhao Q., Jiang Y., Tian L., Liu Y., et al. Renal Protective Effects of Melatonin in Animal Models of Diabetes Mellitus-Related Kidney Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2022; 2022: 3770417. <https://doi.org/10.1155/2022/3770417>
  22. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018; 62(4): 472-9. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
  23. Yapıslar H., Haciosmanoglu E., Sarioglu T., Ekmekcioglu C. The melatonin MT<sub>2</sub> receptor is involved in the anti-apoptotic effects of melatonin in rats with type 2 diabetes mellitus. *Tissue & Cell*. 2022; 76: 101763. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101763>
  24. Afsar B., Elsurer Afsar R., Sag A.A., Kanbay A., Korkmaz H., Cipolla-Neto J., et al. Sweet dreams: therapeutic insights, targeting imaging and physiologic evidence linking sleep, melatonin and diabetic nephropathy. *Clin Kidney J*. 2020; 13(4): 522-30. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz198>
  25. Ng K.Y., Leong M.K., Liang H., Paxinos G. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct. Funct*. 2017; 222: 2921-39. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1439-6>
  26. Cecon E., Oishi A., Jockers R. Melatonin Receptors: Molecular Pharmacology and Signalling in the Context of System Bias. *Br. J. Pharm*. 2018; 175: 3263-80. <https://doi.org/10.1111/bph.13950>
  27. Owino S., Buonfiglio D.D.C., Tchic C., Tosini G. Melatonin Signaling a Key Regulator of Glucose Homeostasis and Energy Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 488. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00488>
  28. Zibolka J., Bazwinsky-Wutschke I., Mühlbauer E., Peschke E. Distribution and Density of Melatonin Receptors in Human Main Pancreatic Islet Cell Types. *J. Pineal Res*. 2018; 65: 12480. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
  29. Farhood B., Mortezaee K., Haghi-Aminjan H., Khanlarkhani N., Salehi E., Nashtaei M.S., et al. A systematic review of radiation-induced testicular toxicities following radiotherapy for prostate cancer. *J Cell Physiol*. 2019; 234(9): 14828-37. <https://doi.org/10.1002/jcp.28283>
  30. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G., Wieckowski M.R., Ancora G., Garani G., et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*. 2019; 10(4): 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1556-7>
  31. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J., Galano A., Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cel. Mol. Life Sci*. 2017; 74: 3863-81. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>
  32. Mok J.X., Ooi J.H., Ng K.Y., Koh R.Y., Chye S.M. A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019; 40(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0036>
  33. Baltatu O.C., Amaral F.G., Campos L.A., Cipolla-Neto J. Melatonin, mitochondria and hypertension. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74: 3955-64. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2613-y>
  34. Winiarska K., Dzik J.M., Labudda M., Focht D., Sierakowski B., Owczarek A., et al. Melatonin nephroprotective action in Zucker diabetic fatty rats involves its inhibitory effect on NADPH oxidase. *Journal of Pineal Research*. 2016; 60(1): 109-17. <https://doi.org/10.1111/jpi.12296>
  35. Mirza-Aghazadeh-Attari M., Mohammadzadeh A., Mostavafi S., Mihanfar A., Ghazizadeh S., Sadighparvar S., et al. Melatonin: an important anticancer agent in colorectal cancer. *J Cell Physiol*. 2020; 235(2): 804-17. <https://doi.org/10.1002/jcp.29049>
  36. Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Patogenez*. 2022 (6); 20(4): 35-9. (In Russian) <https://doi.org/https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.35-39>
  37. Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in the development of complications in diabetes mellitus. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2022; 3: 322-7. (In Russian) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080>
  38. Dehdashtian E., Mehrzadi S., Yousefi B., Hosseinzadeh A., Reiter R.J., Safa M., et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci*. 2018; 193: 20-33. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.001>
  39. Maiocchi S.L., Morris J.C., Rees M.D., Thomas S.R. Regulation of the nitric oxide oxidase activity of myeloperoxidase by pharmacological agents. *Biochem Pharmacol*. 2017; 135: 90-115. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.03.016>
  40. Ren W., Liu G., Chen S., Yin J., Wang J., Tan B., et al. Melatonin signaling in T cells: functions and applications. *J. Pineal Res*. 2017; 62(3) <https://doi.org/10.1111/jpi.12394>. 10.1111/jpi.12394
  41. Sung J.Y., Bae J.H., Lee J.H., Kim Y.N., Kim D.K. The melatonin signaling pathway in a long-term memory in vitro study. *Molecules*. 2018; 23(4): 737. <https://doi.org/10.3390/molecules23040737>
  42. Moniruzzaman M., Ghosal I., Das D., Chakraborty S.B. Melatonin ameliorates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress through modula-

- tion of Erk/Akt/NFkB pathway. *Biol. Res.* 2018; 51(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0168-5>
43. Nobakht-Haghighi N., Rahimifard M., Baeeri M., Rezvanfar M.A., Moini Nodeh S., Haghi-Aminjan H., et al. Regulation of aging and oxidative stress pathways in aged pancreatic islets using alpha-lipoic acid. *Mol Cell Biochem.* 2018; 449(1-2): 267–76. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3363-3>
44. Tan D.X., Reiter R. J. Mitochondria: the birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells. *Melatonin Res.* 2019; 2: 44–66. <https://doi.org/10.32794/mr11250011>
45. Hardeland R. Melatonin and inflammation—story of a double-edged blade. *J. Pineal Res.* 2018; 65: 12525. <https://doi.org/10.1111/jpi.12525>
46. Arendt J., Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. Endotext [Internet]. *South Dartmouth (MA)*. 2022. PMID: 31841296
47. Mulder H. Melatonin Signalling and Type 2 Diabetes Risk: Too Little, Too Much or Just Right? *Diabetologia.* 2017; 60: 826–9. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4249-8>
48. Costes S., Boss M., Thomas A.P., Matveyenko A.V. Activation of Melatonin Signaling Promotes beta-Cell Survival and Function. *Mol Endocrinol.* 2015; 29(5): 682–92. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1293>
49. El-Missiry M.A., El-Missiry Z.M.A., Othman A.I. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol.* 2020; 882: 173329. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173329>
50. Reutrakul S., Siwasaranond N., Nimitphong H., Saetung S., Chirakalwasan N., Chailurkit L.O., et al. Associations between Nocturnal Urinary 6-Sulfatoxymelatonin, Obstructive Sleep Apnea Severity and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Chronobiol. Int.* 2017; 34: 382–92. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1278382>

**Сведения об авторе:**

**Быков Юрий Витальевич**, канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии, реаниматологии, с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета ФГБОУ ВО Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com