

© Васендин Д.В., 2024

УДК 615.357:577.175.32

Васендин Д.В.**Ядерные рецепторы к мелатонину**

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет геосистем и технологий» Министерства науки и высшего образования России, 630108, Новосибирск, Россия, ул. Плеханова, д. 10

Мелатонин – гормон, продуцируемый в центральной нервной системе (эпифизе) и периферических тканях (аппендиксе, поджелудочной железе, надпочечниках, тимусе, простате, яичниках, плаценте). Его секретируют клетки крови (тромбоциты, лимфоциты и эозинофилы) и эндотелий. Мелатонин обнаружен в тучных клетках, эндометрии, мозжечке, нейроэндокринных клетках воздухоносных путей, параганглиях, внутреннем ухе, печени, желчном пузыре, корковом слое почек. Ключевая роль гормона мелатонина определяется тем обстоятельством, что ритмам его продукции подчинены все эндогенные ритмы организма. Постоянно увеличивается число публикаций, указывающих на многогранность влияния мелатонина на организм и его активное участие во многих физиологических и патологических процессах. Имеются убедительные данные о том, что мелатонин участвует, практически, во всех процессах жизнедеятельности, контролируя многие функции организма – сон, деятельность иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, проявлением чего служат универсальные терапевтические свойства мелатонина, которые, в свою очередь, определяются своеобразием его биологической роли. Поскольку мелатонин с легкостью проникает через биологические мембраны, он может оказывать свое действие практически во всех клетках. Некоторые из его эффектов рецепторно опосредованы, другие не зависят от рецепторов. Основные эффекты мелатонина связаны с действием на мембранные рецепторы MT1 и MT2. Они относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Эти рецепторы отвечают за хронобиологические эффекты и регуляцию циркадного ритма. MT1 и MT2 также представлены в периферических органах и клетках, и способствуют, например, в некоторой степени иммунологическим реакциям и вазомоторному контролю. MT1 в большей мере ответственны за вазоконстрикцию, в то время как MT2 вызывают вазодилатацию. Относительно недавно открыты ядерные рецепторы мелатонина ROR- α /RZR- β . По-видимому, через них опосредуются многие иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты гормона мелатонина. Антиоксидантная функция мелатонина частично основана на рецепторном взаимодействии, некоторые антиоксидантные свойства в их обеспечении участия рецепторного аппарата не предполагают. В обзоре рассматриваются и обсуждаются имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе сведения о потенциальной роли сиротских ядерных ретиноидных рецепторов подсемейства ROR/RZR в регуляции активности гормона шишковидной железы – мелатонина. Описаны механизмы взаимодействия рецептор-ДНК и известные коактиваторы, тканевые особенности экспрессии различных изоформ рецептора и ее регуляции. Проанализирован спектр вероятных мишеней для регуляции рецепторами, наиболее распространенными из которых являются лимфоидная и центральная нервная системы. Определены некоторые перспективы дальнейшего изучения мелатониновых рецепторов.

Ключевые слова: мелатонин; сиротские ядерные рецепторы ROR/RZR; эпифиз; защитное действие; профилактика; лечение

Для цитирования: Васендин Д.В. Ядерные рецепторы к мелатонину. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(2): 87-96.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.87-96

Для корреспонденции: Васендин Дмитрий Викторович, e-mail: vasendindv@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.01.2024

Принята к печати 25.04.2024

Опубликована 14.06.2024

Vasendin D.V.**Nuclear melatonin receptors**

Siberian State University of Geosystems and Technologies,
10 Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russian Federation

Melatonin is a hormone produced in the central nervous system (pineal gland) and peripheral tissues (appendix, pancreas, adrenal glands, thymus, prostate, ovaries, placenta). It is secreted by blood cells (platelets, lymphocytes and eosinophils) and endothelium. Melatonin is found in mast cells, endometrium, cerebellum, neuroendocrine cells of the airways, paraganglia, inner ear, liver, gallbladder, cortical layer of the kidneys. The key role of melatonin is determined by the fact that endogenous rhythms of the body are subordinated to the rhythms of its production. The number of melatonin publications is constantly increasing, indicating the versatility of its effects resulting from its active participation in many physiological and pathological processes. There is convincing evidence that melatonin participates in almost all vital processes that control many body functions, including sleep and activities of the immune, endocrine, and cardiovascular systems. This is manifested by the universal therapeutic properties of melatonin, which, in turn, are determined by its peculiar biological role. Since melatonin easily traverses biological membranes, it can exert its effect in almost all cells. Some of its effects are receptor-mediated, others are receptor-independent. The main effects of melatonin are associated with its effect on the membrane receptors, MT1 and MT2, that belong to the family of receptors associated with G-proteins. These receptors are responsible for chronobiological effects and regulation of circadian rhythms. MT1 and MT2 are present in peripheral organs and cells, and they contribute, for example, to some extent to immunological reactions and vasomotor control. MT1 is more responsible for vasoconstriction, while MT2 causes vasodilation. The nuclear melatonin receptors, ROR- α /RZR- β , have been discovered relatively recently. Apparently, many immune-stimulating and antitumor effects of melatonin are mediated through them. The antioxidant function of melatonin is partially based on receptor interaction, but some antioxidant properties do not require participation of the receptor apparatus. This review examines and discusses the information available in the Russian and international literature on the potential role of orphan nuclear retinoid receptors of the ROR/RZR subfamily in regulating the activity of the pineal hormone melatonin. The mechanisms of receptor-DNA interaction and known coactivators, tissue-specific features of the expression of various isoforms of the receptor, and its regulation are described. The array of probable targets for regulation by receptors is analyzed, the most common of which are the lymphoid and central nervous systems. The review identifies some prospects for further study of melatonin receptors.

Keywords: melatonin; orphan nuclear receptors ROR/RZR; pineal gland; protective effect; prevention; treatment

For citation: Vasendin D.V. Nuclear melatonin receptors. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2): 87-96. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.87-96

For correspondence: **Dmitry V. Vasendin**, Cand. of Med. Sciences, associate Prof. of technosphere safety Department of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Siberian state University of Geosystems and Technologies» of the Ministry of Science and higher Education of the Russian Federation, e-mail: vasendindv@gmail.com

Information about the author:

Vasendin D.V., <https://orcid.org/0000-0002-9503-6940>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 11.01.2024

Accepted: 25.04.2024

Published: 14.06.2024

Введение

Мелатонин — одно из древнейших биохимических веществ, регулирующие биологические ритмы живых организмов [1]. Он присутствует уже у одноклеточных организмов и растений. В организме позвоночных животных главный источник мелатонина (Mel) — эпифиз (шишковидная, или пинеальная) железа. В последующих исследованиях Mel был найден в сетчатке глаза, клетках кишечника, костного мозга, кожи. Вначале Mel считался гормоном, участвующим в синхронизации

механизмов циркадного ритма в организме. Позднее было установлено, что Mel принимает участие в регуляции сезонного и лунного циклов у человека и животных. Кроме того, он является тканевым фактором и одним из мощнейших антиоксидантов и регуляторов деятельности лимфоидной системы [2, 3]. Гормон обладает антидепрессивным, регулирующим двигательную активность, нейропротекторным, противовоспалительным, болеутоляющим, снижающим ар-

териальное давление действием, противоопухолевым и антиоксидантным действием. Mel участвует в регуляции синтеза половых гормонов: регулирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона нейронами гипоталамуса, который контролирует выработку лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, стимулирует секрецию прогестерона, подавляет экспрессию рецептора эстрогена и активацию эстрогена [1, 2].

Мелатонин: биосинтез в эпифизе и обмен в организме

Mel является основным гормоном, продуцируемым пинеалоцитами в эпифизе, представляющем собой структуру эпиталамуса и расположенном по срединной плоскости глубоко между полушариями. В настоящее время биосинтез Mel изучен достаточно подробно. По своей химической структуре он является биогенным амином, относящимся к классу индолов – 5-метокси-N-ацетилтриптамин. Начальным звеном в цепи синтеза мелатонина является незаменимая аминокислота триптофан. Затем происходят следующие превращения: триптофан → 5-гидрокситриптофан → 5-гидрокситриптамин (серотонин) → N-ацетилсеротонин → мелатонин (последние два превращения происходят при участии ферментов гидроксииндол-О-метилтрансферазы и N-ацетилтрансферазы) [4].

Эпифизом продуцируется примерно 80% циркулирующего в крови Mel, который не накапливается в органе, а сразу путем пассивной диффузии поступает из пинеалоцитов в кровоток. Mel имеет короткий период полураспада (около 30 мин) и быстро устраняется из кровотока. Он поступает в печень, где происходит его гидроксирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроновой кислотой с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-SOM, aMT6s), главного метаболита, который выводится с мочой. Процесс синтеза N-ацетил-5-метокситриптамина подчинен циркадианным колебаниям и зависит от уровня освещенности. Как и в других случаях с эндокринными железами, синтезируемый гормон не накапливается в эпифизе, а выбрасывается в кровяное русло, а затем в ликвор. В крови гормон связывается с альбумином. Так происходит транспортировка мелатонина и его защита от быстрого распада. Попав к клеткам-мишеням, мелатонин освобождается от комплекса с альбумином и связывается со специфическими мембранными рецепторами; благодаря наличию OCH_3 -группы в пятом положении индольного кольца проникает в ядро клетки-мишени и таким образом воздействует непосредственно на геном. Полагают, что до 90% циркули-

рующего в кровотоке Mel метаболизируется в печени благодаря микросомальным цитохромам P-450 в результате гидроксирования и деметилирования [5]. Процесс метаболизма Mel происходит также в головном мозге с образованием N_1 -ацетил- N_2 -формил-5-метоксикинурамина, трансформирующегося в N_1 -ацетил-5-метоксикинурамин. Последний обеспечивает защиту нервных клеток от перекисного окисления липидов и нейротоксинов [6] и независимо от исходного соединения эффективно участвует в поддержании митохондриального баланса как в норме, так и при патологии [7]. Особенностью продукции Mel эпифизом является выраженная суточная цикличность с пиками в ночное время. Уровень мелатонина в крови снижен у пожилых людей, курильщиков и у людей с избыточной массой тела [8, 9].

Универсальные защитные свойства Mel определяются, в первую очередь, антиоксидантной активностью, представляющей собой многофакторный феномен и описанный в научной литературе [3, 10]. В комплекс протективных возможностей этого гормона необходимо включить повышение энергетического потенциала клеток за счет увеличения процессов окислительного фосфорилирования в результате стабилизации митохондриальных мембран, его иммуномодулирующие свойства, а также способность ослаблять местные воспалительные процессы путем ограничения продукции провоспалительных цитокинов [11]. Мелатонин и его метаболиты оказались мощными антиоксидантами, и имеющиеся опубликованные данные показывают, что это действие может быть связано с рецепторно-независимой функцией гормона [7].

Морфофункциональная характеристика ретиноидных сиротских рецепторов ROR

История исследований ядерных рецепторов охватывает более четырех десятилетий. Первыми идентифицированными такими белками были рецепторы стероидных гормонов, которые долгое время можно было обнаружить только по их способности избирательно и с высокой аффинностью связывать радиоактивно меченные гормональные лиганды. В 1986 г. была открыта структура кДНК и, соответственно, аминокислотная последовательность первого члена суперсемейства ядерных рецепторов. Всего пару лет спустя уже были известны аминокислотные последовательности рецепторов для всех стероидных гормонов, гормона экдизона, ответственного за линьку насекомых, дигидроксивитамина D_3 , гормонов щитовидной железы и ретиноевой кислоты. Были начаты интенсивные исследования структурно-функциональной организации этих белков,

механизмов их взаимодействия с ДНК и их участия в регуляции транскрипции. Параллельно, основываясь на консервативности ДНК-связывающего домена гормональных рецепторов, появились исследования по клонированию новых членов семейства, лиганды которых были ранее неизвестны. Таким образом, такие белки были названы «сиротскими» рецепторами [12].

Первым выявленным и клонированным ядерным рецептором был рецептор эстрогена (ER), а первыми рецепторными белками были белки, связанные с рецептором эстрогена (ERR) [13]. Ядерные рецепторы с типичными доменными структурами и консервативными последовательностями, такие как рецепторы гормонов щитовидной железы и стеролов, представляют собой суперсемейство лиганд-зависимых факторов транскрипции [14]. В 1980-х годах, когда изучались новые члены этого суперсемейства, был идентифицирован ряд сиротских рецепторов с неизвестными лигандами, включая сиротский рецептор, связанный с ретиноевой кислотой (ROR).

Являясь лиганд-зависимым фактором транскрипции, ROR модулирует транскрипцию генов-мишеней путем связывания с элементами ответа ROR (RORE), присутствующими в генах-мишенях. ROR участвует в модуляции целого ряда важнейших физиологических процессов, включая развитие мозжечка и лимфоидной ткани, сетчатки, формирование костей, метаболизм липидов, циркадный ритм, окислительный стресс и подавление воспаления. Кроме того, ROR также является многообещающей терапевтической мишенью для аутоиммунных заболеваний, опухолей, ожирения, сахарного диабета и других тяжелых заболеваний. Таким образом, идентификация новых природных и синтетических лигандов ROR является отправной точкой для современных медико-биологических исследований, и необходимы дальнейшие исследования, целью которых является создание целевых методов лечения вышеупомянутых физиологических процессов и заболеваний [15].

Ряд уникальных функций Mel опосредуются его связыванием с мембранными рецепторами Mel 1-го или 2-го типа (MT1/MT2). Активация этих разных мембранных рецепторов может привести к противоположным результатам. Например, MT1-опосредованные сосудосуживающие эффекты мелатонина отличаются от MT2-опосредованных сосудорасширяющих

эффектов. Mel также функционирует через механизмы, не опосредованные рецепторами, такие как его мощная способность поглощать свободные радикалы [1, 2, 16]. Принято считать, что Mel имеет ядерные сайты связывания в дополнение к его мембраносвязанным рецепторам. В 1990-х годах появились сообщения о сайтах связывания Mel в очищенных клеточных ядрах, полученных из органов крысы (тимус, селезенка и печень). Исследования показали, что Mel связывает и активирует ядерные рецепторы ROR α и ROR β , из чего последовал общий вывод, что ROR является ядерным рецептором мелатонина [13]. Это утверждение было частично подтверждено дальнейшими экспериментальными работами, результаты которых показали, что некоторые функции Mel опосредуются ROR. Кроме того, было показано, что Mel играет роль, подобную ROR-лиганду [17]. В другом исследовании сообщалось о совместной локализации и совместной иммунопреципитации Mel и ROR, подтверждая их взаимодействие, но так как предположение, что прямое связывание между ретиноидными Z-рецепторами β (RZR β , теперь известными как ROR β) и Mel, не могло быть объективно экспериментально подтверждено, поэтому неоднократно высказывались сомнения относительно совместной модуляции Mel и ROR [13]. Результаты нескольких последующих исследований продемонстрировали, что Mel косвенно регулирует транскрипционную активность ROR через промежуточные этапы [18]. Кристаллографические данные свидетельствуют, что Mel и продукты его метаболизма не являются высокоаффинными лигандами для ROR. Поэтому научные дискуссии относительно вопроса, является ли ROR ядерным рецептором Mel, продолжают оставаться актуальными и своевременными.

Подсемейство ретиноидных Z-рецепторов RZR, или ретиноидных сиротских рецепторов ROR включает продукты трех генов: варианты сплайсинга ROR α (ROR α 1, ROR α 2, ROR α 3, RZR α), которые отличаются N-концевым доменом, и RZR β , и ROR γ , которая содержит 523, 556, 548, 468, 459, и 560 аминокислотных остатков у людей соответственно, и которые имеют доменную организацию, типичную для ядерных рецепторов [12] (рис. 1). Структура включает N-концевой варибельный домен A/B с конститу-



Рис. 1. Доменная организация ядерных рецепторов (по А.Н. Смирнову).

Fig. 1. Domain organization of nuclear receptors (according to A.N. Smirnov).

тивной функцией трансактивации 1 (AF1), консервативный ДНК-связывающий домен С, вариабельный шарнирный домен D, относительно консервативный лиганд-связывающий домен E, содержащий лиганд-зависимую функцию трансактивации 2 (AF2), и необязательный короткий домен F. У мышей был обнаружен специфичный для тимоцитов вариант ROR γ (ROR γ -t) из 495 аминокислотных остатков. Хромосомно отображенные гены этих рецепторов (ROR α : человек: 15q21-q22, мышь: 9 36,0 см; ROR β /RZR β : человек: 9q22, мышь: 4; ROR γ : человек: 1q21, мышь: 3 F2) имеют структуру, типичную для генов ядерных рецепторов, которая включает 11 экзонов, среди которых отдельные экзоны для каждого из двух «цинковых пальцев» ДНК-связывающего домена. Члены подсемейства обладают конститутивной транскрипционной активностью (положительной или отрицательной, в зависимости от промотора и типа клетки), и эта активность может быть усилена лигандом [12].

ROR в основном регулируют физиологические и патологические процессы, включая иммунитет, развитие (особенно нервной системы), циркадный ритм, опухолевый рост, клеточный метаболизм и окислительный стресс, которые также являются основными функциональными областями воздействия Mel. Более того, в различных исследованиях сообщалось, что ROR опосредуют функции Mel [19] и что Mel может регулировать транскрипционную активность ROR, усиливая транскрипцию генов-мишеней ROR [17]. Однако также было обнаружено, что ROR функционируют независимо от индуцированной Mel передачи сигналов [20].

RORa тесно связан с функцией Mel и активно участвует в его плеiotропных эффектах [21]. Ось «мелатонин-RORa» принимает участие в функционировании лимфоидной, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем, а также в различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как окислительный стресс, циркадные ритмы, развитие и онкогенез. В лимфоидной системе путь мелатонин-RORa имеет решающее значение для индукции дифференцировки Т-клеток, подавления аутоиммунных реакций и противовоспалительных функций. G.A. Garcia и соавт. продемонстрировали, что Mel зависит от RORa для подавления воспалительных реакций, связанных с ядерным фактором карра-В (NF- κ B); более того, он способствует антиоксидантной защите во время лечения сепсиса [13]. Прогрессирование рассеянного склероза сдерживается путем ограничения дифференцировки клеток Th17 и стимуляции дифференцировки регуляторных Т (Tr1) клеток типа 1 через ось «Mel-RORa». При аутоиммунных заболеваниях Mel защищает

эндотелиальные клетки с помощью RORa-зависимого механизма, уменьшая экспрессию факторов воспаления и ингибируя миграцию макрофагов. Mel защищает сосуды от разрыва атеросклеротических бляшек посредством поляризации макрофагов, регулируемой RORa [13]. Что касается репродуктивной системы, путь «Mel-RORa» ингибирует апоптоз клеток Лейди-га (мезенхимальных стромальных клеток яичек) и способствует секреции тестостерона [22]. Кроме того, мелатонин уменьшает окислительный стресс во время гипертрофии сердца и сердечной/церебральной ишемии-реперфузии зависимым от RORa образом, оказывая благотворное влияние на патологическую гипертрофию и инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диабетическую кардиомиопатию [17, 21]. Что касается подавления опухолевого роста с высокой степенью озлокачествления, RORa, как связанный с циркадным ритмом ген, способствует индуцированному Mel подавлению рака печени и колоректального рака. Кроме того, Mel ингибирует активацию звездчатых клеток печени посредством ROR α -опосредованного подавления 5-липоксигеназы [13]. ROR α также опосредует роль мелатонина в регуляции роста волос и уменьшении болевого синдрома. И Mel, и ROR α связаны с регуляцией костного и липидного обмена, секретацией инсулина и толерантностью к глюкозе, однако взаимосвязь этих эффектов еще предстоит выяснить [23].

Также показано, что некоторые функции ROR α не имеют отношения к передаче сигналов Mel. Так, ROR α имеет решающее значение для развития клеток Пуркине мозжечка. В результате у мышей, лишенных ROR α , наблюдается атрофия мозжечка и атаксия. Интересно, что сведений о влиянии Mel на развитие мозжечка в научной литературе отсутствуют [24].

ROR β и его функции менее важны для передачи сигналов Mel. ROR β сверхэкспрессируется в участках, которые регулируют циркадные ритмы, включая супрахиазматические ядра гипоталамуса (NSC) и эпифиз непосредственно. Колебания уровней мРНК ROR β в эпифизе аналогичны колебаниям синтеза Mel. Тем не менее, показано, что ROR β не участвует в циркадном ритме и сдвиге фазы, опосредуемом Mel, несмотря на ритмическую природу его экспрессии [13]. Более того, ROR β играет, действительно, жизненно важную роль в формировании и функционировании сетчатки; он способствует пролиферации клеток-предшественников сетчатки, а также действует как ключевой фактор транскрипции для модуляции дифференцировки палочковых фоторецепторов. Кроме того, ROR β играет решающую роль в перцептивных и когнитивных функциях, способствуя формированию слоистых

структур в коре головного мозга, которые образуются в результате дифференцировки нейронов. Сообщается, что ROR β действует как маркер для нейронов в IV и V слоях коры головного мозга, а также в стволовой коре [20]. Мутации в гене ROR β человека способствуют развитию эпилепсии и умственной отсталости. Отсутствие ROR β у мышей также приводит к нарушениям походки и подавлению репродуктивных функций [13]. Однако ни в одном исследовании не сообщалось о вышеупомянутых функциях Mel. Интересно, что недавние данные *in vitro* и *in vivo* показали, что подавление или генетическое удаление ROR β усиливает остеогенез и ограничивает резорбцию кости, следовательно, это может быть применено в качестве новой терапевтической мишени для лечения остеопороза. По совпадению, Mel, как сообщается, способствует остеогенной дифференцировке; таким образом, его также можно использовать для лечения остеопороза [25, 26]. ROR γ опосредует несколько процессов, регулируемых Mel, и основные сообщения указывают на его участие в деятельности лимфоидной системы и подавлении опухолей. ROR γ был предложен в качестве возможной новой мишени для лечения резистентности к инсулину, связанной с ожирением. В условиях диеты с высоким содержанием жиров у мышей ROR γ -/- наблюдается меньшее накопление жира и снижение резистентности к инсулину. Известно, что Mel также может индуцировать апоптоз преадипоцитов, уменьшать количество висцерального жира и улучшать резистентность к инсулину. Хотя и Mel, и ROR γ признаны потенциальными терапевтическими средствами при ожирении и диабете, о роли оси «мелатонин-ROR γ » в ожирении и метаболизме глюкозы сведений явно недостаточно. Возможно, что ядерные рецепторы к Mel могут соучаствовать с мембранным рецепторным аппаратом в обеспечении и регуляции физиологических функций, так как Mel, помимо управления циркадными ритмами, является ключевым регулятором репродуктивных функций человека [27].

Механизм модуляции транскрипции с помощью ROR и REV-ERB. ROR и REV-ERB является лиганд-зависимым. Связывание лиганда вызывает конформационные изменения как в ROR, так и в REV-ERB. В результате привлекаются коактиваторы или корепрессоры, чтобы в конечном итоге усилить или подавить транскрипцию целевого гена. REV-ERB и ROR часто экспрессируются совместно, и оба специфически распознают RORE. Следовательно, ROR и REV-ERB конкурентно связываются с RORE, присутствующим в регуляторной области генов-мишеней, образуя взаимно антагонистические отношения. В большинстве случаев ROR рекрутирует коактиваторы и способствует

ет транскрипции генов, тогда как REV-ERB рекрутирует корепрессоры и ингибирует транскрипцию генов.

ROR зависит от лигандов для модуляции транскрипции. Такие лиганды классифицируются по их влиянию на транскрипционную активность рецептора, включая агонисты, антагонисты и обратные агонисты. Связывание агониста вызывает повышенный набор коактиваторов и усиливает транскрипцию генов-мишеней. Антагонисты не влияют на транскрипционную активность рецептора, но блокируют активацию, опосредованную агонистом. Однако обратные агонисты привлекают дополнительные ко-блокаторы для подавления базальной активности рецептора [15]. Механизм, лежащий в основе обратных агонистов, продолжает изучаться и может быть отнесен к затрудненному связыванию коактиваторов [28].

Рецепторы подсемейства ROR/RZR включают несколько рецепторов-сирот, для которых однозначно установлено существование природного регуляторного лиганда, причем этот лиганд имеет гормональную природу (т.е. выделяется в кровь и способен действовать удаленно от места его синтеза и выделения). Этот лиганд представляет собой Mel, основной эпифизарный продукт (рис. 2).

Константы связывания Mel с ядерными рецепторами и концентрация мелатонина, которая вызывает через эти рецепторы полумаксимальный эффект *in vitro* находятся в нано- или субнаномолярной области, аналогичной концентрации самого Mel в крови. Таким образом, экспрессируемый в трансфицированных клетках HeLa rat RZR β связывал 2-йодомелатонин и с Kd = 5 нМ, в то время как полумаксимальная активация репортерного гена наблюдалась при концентрации гормона (EC₅₀) 3 нМ. Согласно равновесному анализу, связывание 2-[¹²⁵I] йодомелатонина с ядрами клеток из селезенки и тимуса крысы характеризовалось значениями Kd 0,068 и 0,102 нМ; согласно исследованиям кинетики связывания, эти значения составляли 0,166 и 0,537 нМ соответственно. Концентрации мелатонина в крови варьируются в широком диапазоне в зависимости от времени суток и сезона, например, у баранов от 0,14 до 2,3 нМ. Хотя ретиноидные гормоны дают название этому подсемейству рецепторов, они не являются лигандами этих рецепторов. Вопрос о том, различаются ли разные члены подсемейства ROR/RZR по своей специфичности связывания с гормонами, представляет значительный интерес. К сожалению, детальный анализ детерминант лиганда еще не был выполнен, а свойства связывания лигандов разных членов подсемейства подлежат сравнению [12]. Как известно, помимо внутриклеточной

локализации пигмента меланина в коже (что отражено уже в названии гормона), которая опосредуется рецепторами мембранных гормонов, Mel играет значительную роль в регуляции полового созревания, проявляет антипролиферативную активность в ряде клеток, включая опухолевые клетки, служит ловушкой для свободных радикалов и действует многими другими способами. В экспериментах с трансфекцией RORE-содержащих репортерных конструкций, мелатонин и его аналоги, которые взаимодействуют преимущественно с ядерными рецепторами подсемейства ROR/RZR, значительно усиливали трансактивирующие эффекты этих рецепторов, хотя и не во всех исследованиях. Возможно, что стимуляция транскрипционной активности этих рецепторов, наблюдаемая в присутствии фетальной телячьей сыворотки, обусловлена действием Mel. Тем не менее, эксперименты с введением Mel *in vivo* еще не ответили на вопрос, служит ли Mel физиологическим регулятором активности рецепторов группы ROR/RZR и какие физиологические функции действительно регулируются Mel через эти рецепторы [12].

Открытие взаимодействия рецепторов группы ROR/RZR с Mel стимулировало проведение исследований, направленных на поиск других лигандов этих рецепторов. Благодаря использованию таких методических подходов, как анализ AlphaScreen, дифференциальная сканирующая флуориметрия, виртуальный скрининг, были идентифицированы и синтезированы новые лиганды ROR, что привело к созданию положительных модуляторов и новых терапевтических средств. Такие лиганды были обнаружены, в частности, среди препаратов группы тиазолидиндиона, обладающих противовоспалительной активностью. Была зарегистрирована высокая корреляция между способностью ряда тиазолидиндионов активировать ROR α и оказывать профилактическое и лечебное действие против адьювантно-индуцированного артрита у крыс. Однако, как справедливо отмечает А.Н. Смирнов, аналог мелатонина S20098, который активен с мембранными гормональными рецепторами, не обладает способностью активировать ROR α и предотвращать развитие артрита [12].

В настоящее время признанные пути, посредством которых Mel проявляет свои биологические эффекты, включают: (1) передачу сигналов мембранных рецепторов, связанных с G-белком (MT1, MT2), (2) передачу сигналов предполагаемых ядерных рецепторов (ROR α , β , γ), (3) передачу сигналов устранения свободных радикалов, не связанных с рецепторами. В некоторых случаях Mel действует через ROR, а не через удаление свободных радикалов или мембранные рецепторы. Например, J. Kang и соавт. продемонстрировано,

что Mel подавляет пролиферацию клеток зубного сосочка крысы и одновременно усиливает их дифференцировку, в то время как лузиндол (конкурентный антагонист MT1/MT2) не смог обратить вспять действие Mel, что указывает на то, что вышеупомянутые функции Mel не зависят от мембранных рецепторов. Недавно они дополнительно продемонстрировали, что ROR опосредует усиление дифференцировки клеток зубного сосочка мелатонином. Это может быть доказательством в поддержку ROR как ядерного рецептора Mel [13, 29].

Считается, что ядерные рецепторы для Mel существуют из-за его способности проникать в клетки и обнаружения сайта ядерного связывания мелатонина. Еще в 1994 г. Беккер-Андре и соавт. обнаружили, что Mel связывается и активирует ядерный рецептор RZR β (теперь известный как ROR β). Год спустя Визенберг и др. сообщили, что Mel также может связываться с ROR α и активировать его; более того, они иден-

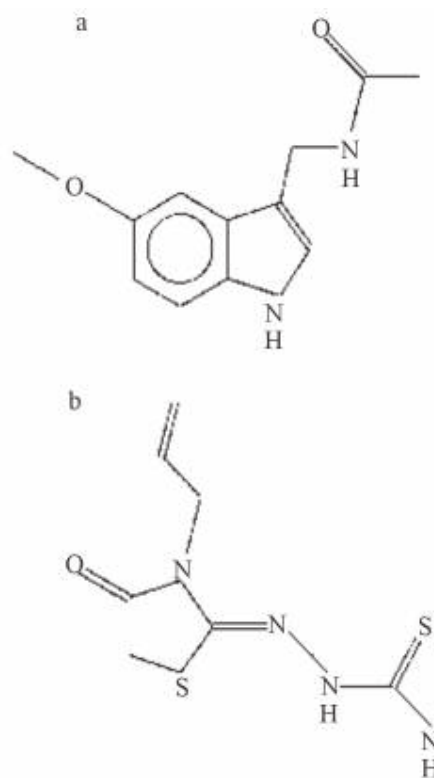


Рис. 2. Лиганды для рецепторов ROR/RZR: а) мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин);

б) CGP 52608 (1-(3-аллил-4-оксотиазолидин-2-илиден)-4-метилтиосемикарбазон) (по А.Н. Смирнову).

Fig. 2. Ligands for ROR/RZR receptors: а) melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine); б) CGP 52608 (1-(3-allyl-4-oxothiazolidine-2-ylidene)-4-methylthiosemicarbazone) (according to A.N. Smirnov).

тифицировали новый синтетический лиганд ROR α , CGP 52608, который похож на Mel по функции. Кроме того, было продемонстрировано связывание 2-[¹²⁵I] йодомелатонина ([¹²⁵I] Mel) с очищенными клеточными ядрами в селезенке и тимусе, и это связывание Mel может быть заменено CGP 52608. Эти исследования подразумевали, что ядерным рецептором мелатонина может быть ROR. С момента этого первоначального открытия убеждение, что ROR служит ядерным рецептором для мелатонина, было широко принято многими исследователями [30]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что ROR связан с Mel множеством прямых или косвенных способов, подтверждая предположение о том, что Mel является лигандом ROR.

Во-первых, ROR, по-видимому, связан с Mel по характеру его экспрессии. Мелатонин, который выделяется эпифизом ночью, регулирует циркадный ритм и цикл сна и бодрствования. Заметим, некоторые члены ROR также экспрессируются в эпифизе и в других ключевых участках, которые модулируют циркадные ритмы. Кроме того, все три члена ROR экспрессируются в циркадном колебательном паттерне [13]. Более того, ROR отвечает за модуляцию циркадных ритмов. ROR и REV-ERB образуют взаимно антагонистические отношения, в результате чего они конкурентно связываются с RORE в регуляторной области генов-мишеней. ROR способствует транскрипции целевого гена, тогда как REV-ERB подавляет ее. Экспрессия ROR и REV-ERB колеблется циркадно ритмично с противоположными тенденциями и динамически модулирует транскрипцию целевого гена BMAL1. Таким образом, BMAL1, ключевой фактор в контроле циркадных биологических часов млекопитающих, также экспрессируется в циркадном паттерне, что приводит к эффективному усилению циркадных колебаний [31].

Результаты некоторых исследований показали, что Mel и ROR имеют идентичные функции [32], и что ROR опосредует ряд функций Mel [19, 21, 22, 30]. Более того, установлено, что Mel оказывает дополнительное влияние на транскрипцию генов-мишеней ROR, о чем свидетельствуют исследования, охватывающие широкий спектр областей, включая иммунную регуляцию, подавление воспаления, оксидативный стресс, циркадные ритмы, развитие опухолей, размножение, рост волос, метаболизм костей и липидный обмен. И Mel, и ROR опосредуют метаболизм костей и липидов. Кроме того, Mel часто действует через посредничество ROR. Как упоминалось, ось «мелатонин-ROR» оказывает терапевтическое воздействие на системную красную волчанку, гиперлипидемию, инфаркт миокарда и ишемический инсульт посредством подавления воспаления и сни-

жения оксидативного стресса. Эта ось также подавляет развитие рака печени, желудка и толстой кишки, уменьшает невропатическую боль и замедляет прогрессирование фиброза печени. Кроме того, мелатонин также модулирует транскрипционную активность ROR. Например, выявлено, что лечение с помощью Mel значительно повышало экспрессию ROR α , подавляя экспрессию REV-ERB, способствуя усилению транскрипционной регуляции целевого гена ROR, BMAL1. Активация пути «мелатонин-ROR α » приводит к ингибированию NF- κ B, что приводит к формированию противовоспалительного эффекта. Используя анализы репортерного гена люциферазы и анализы иммунопреципитации хроматина, продемонстрировано, что Mel способствует связыванию между ROR и IL10 RORE, тем самым активируя экспрессию IL10 и повышая регуляторную дифференцировку T-клеток для облегчения течения рассеянного склероза. Было обнаружено, что ROR α играет регуляторную роль при диабетической кардиомиопатии и что добавление Mel оказывает SR1078-подобный (агонист ROR α) эффект, стимулируя транскрипцию генов-мишеней ROR α и снижая выраженность диабетической кардиомиопатии [17]. L. Xu и соавт. установили, что в присутствии Mel экспрессия ROR α повышалась с последующим усилением трансактивации ROR α марганецзависимой супероксиддисмутазы для противодействия патологической гипертрофии миокарда [33]. Все эти данные подтверждают, что Mel усиливает транскрипционную активность ROR и дополнительно усиливает транскрипцию гена-мишени.

Что еще более важно, некоторые исследования показали, что Mel играет роль, сравнимую с определенной ROR лигандам. E.-J. Kim и соавт. продемонстрировали, что Mel по своим характеристикам сходен с сульфатом холестерина (агонистом ROR α) и усиливает транскрипционную активность гена-мишени, индуцируемого гипоксией фактора 1 α . Сообщалось, что индуцируемая мелатонином транскрипция гена-мишени была сравнима с таковой в ответ на SR1078 (агонист ROR α) [13, 17]. Мелатонин не только запускал транскрипционную активацию генов-мишеней ROR способом, напоминающим лиганды ROR, но также совместно локализовался и совместно иммунопреципитировался с ROR. Lardone и соавт. обнаружили совместную локализацию Mel и ROR в ядре T-клеток Jurkat, а также их совместную иммунопреципитацию, что свидетельствует о взаимодействии между мелатонином и ROR.

Вопрос о том, является ли ROR ядерным рецептором для Mel или нет, до сих пор может считаться спорным. Было высказано предположение, что Mel косвенно регулирует транскрипционную активность ROR

или модулирует экспрессию ROR и его нижестоящие сигнальные пути на определенных этапах. Тем более, что молекулярное моделирование дополнительно показало, что Mel и его метаболиты не являются высокоаффинными лигандами ROR. Кроме того, некоторые считают, что Mel не может функционировать в качестве лиганда для ROR из-за значительных различий в структуре между Mel и его метаболитами и идентифицированными лигандами ROR (липиды, стероиды и ретиноиды) [34].

Таким образом, не достигнуто единого мнения о том, является ли ROR ядерным рецептором мелатонина. Как характер экспрессии, так и функции ROR в некоторой степени связаны с Mel. Некоторые исследования показали, что Mel работает подобно лигандам ROR, регулируя транскрипционную активность ROR [17]. Существуют исследования, в которых утверждается, что связывание и активация ROR β мелатонином не воспроизводимы [35] и ставят под сомнение эти положения. Было подтверждено существование определенных промежуточных этапов, которые позволяют мелатонину косвенно модулировать экспрессию и функцию ROR. Поэтому можно уверенно утверждать, что исследования рецепторов мелатонина, по-видимому, находятся в «конце начала». Очевидно, что были проведены обширные исследования относительно выяснения механизмов действия Mel. Его свойства одинаково полезны, хотя не все конкретные механизмы к настоящему времени описаны. В дополнение к своим многочисленным положительным физиологическим свойствам Mel обладает необычайно высоким «профилем безопасности». Настало время продвинуть эти исследования на новый уровень, т.е. для более широкого тестирования возможностей его использования в клинических условиях [36]. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что восстановление циркадных ритмов, а также добавление Mel в схемы лечения могут быть многообещающими терапевтическими стратегиями при различных заболеваниях. Полученные знания важны для понимания роли рецепторов мелатонина при нарушениях синтеза последнего в организме и для разработки фармацевтических препаратов, нацеленных на регулирование экспрессии мелатониновых рецепторов. Хотя в этом направлении предпринимаются некоторые шаги [37, 38], важно, чтобы были проведены многоцентровые, слепые, хорошо контролируемые исследования с четкой постановкой задач на всех этапах исследований, с использованием адекватных количеств мелатонина и с должной продолжительностью его введения, чтобы определить способность мелатонина отсрочить или предотвратить определенные заболевания

и/или их осложнения, что предвосхищают некоторые выводы из опубликованных результатов экспериментальных исследований отечественных и иностранных авторов. Это особенно важно, поскольку «профилактика всегда превосходит лечение» [39, 40].

Литература

(п.п. 1; 3-11; 13-40 см. References)

2. Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю. Физиологические и биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018; 104(3): 257–71.
12. Смирнов А.Н. Ядерные рецепторы мелатонина. *Биохимия*. 2001; 66(1): 28–36.

References

1. Vasendin D.V. Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of studying. *Bulletin of the Russian Military medical Academy*. 2016; 55(3): 171–8.
2. Michurina S.V., Vasendin D.V., Ishchenko I.Yu. Physiological and biological effects of melatonin: some results and prospects of study. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2018; 104(3): 257–71. (In Russian)
3. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., Galano A., Zhou X.J., Bing X.B. Mitochondria: Central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules*. 2018; 23(2): 509. <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
4. He C., Ma T., Shi J., Zhang Z., Wang J., Zhu K., et al. Melatonin and its receptor MT1 are involved in the downstream reaction to luteinizing hormone and participate in the regulation of luteinization in different species. *J. Pineal Res*. 2016; 61(3): 279–90. <https://doi.org/10.1111/jpi.12345>
5. Do Amaral F.G., Andrade-Silva J., Wilson M.T., Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2019; 14(4): 293–300. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631158>
6. Cardinali D.P. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Front. Endocrinol*. 2019; 10: 480. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>
7. Michurina S.V., Letyagin A.Yu., Shurlygina A.V., Korolev M.A., Ishchenko I.Yu., Vasendin D.V., et al. *Hepato-immune-epiphysis axis of inter system interactions. Melatonin and structural-functional changes in the liver and immune system during obesity and diabetes mellitus type 2*. Novosibirsk: «Manuscript Press»; 2019.
8. Lin P.H., Tung Y.T., Chen H.Y., Ko-Chieh H. Melatonin activates cell death programs for the suppression of uterine leiomyoma cell proliferation. *J. Pineal Res*. 2020; 68: e12620
9. Zhao D., Yu Y., Shen Y., Liu Q., Zhao Z., Sharma R., et al. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary history in animals and plants. *Front. Endocrinol*. 2019; 10: 249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>
10. Bocheva G., Slominski R.M., Janjetovic Z., Tae-Kang K. Protective role of melatonin and its metabolites in skin aging. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(3): 1238. <https://doi.org/10.3390/ijms23031238>
11. Morvaridzadeh M., Sadeghi E., Agah S. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and

- meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2020; 161: 105210. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105210>
12. Smirnov A.N. Nuclear melatonin receptors. *Biokhimiya*. 2001; 66(1): 28–36. (In Russian)
 13. Ma H., Kang J., Fan W., He H., Huang F. ROR: Nuclear receptor for melatonin or not? *Molecules*. 2021; 26: 2693. <https://doi.org/10.3390/molecules26092693>
 14. Evans R.M., Mangelsdorf D.J. Nuclear receptors, RXR, and the big bang. *Cell*. 2014; 157: 255–66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012>
 15. Ladurner A., Schwarz P.F., Dirsch V.M. Natural products as modulators of retinoic acid receptor-related orphan receptors (RORs). *Nat. Prod. Rep.* 2021; 38: 757. <https://doi.org/10.1039/D0NP00047G>
 16. Liu L., Labani N., Cecon E., Jockers R. Melatonin target proteins: too many or not enough? *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 791. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00791>
 17. Zhao Y., Xu L., Ding S., Lin N., Ji Q., Gao L., et al. Novel protective role of the circadian nuclear receptor retinoic acid-related orphan receptor- α in diabetic cardiomyopathy. *J. Pineal Res.* 2017; 62. <https://doi.org/10.1111/jpi.12378>
 18. Han D., Wang Y., Chen J., Yabin W. Activation of melatonin receptor 2 but not melatonin receptor 1 mediates melatonin-conferred cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Pineal Res.* 2019; 67: e12571. <https://doi.org/10.1111/jpi.12571>
 19. Huang H., Liu X., Chen D., Yikang L., Li J., Du F., et al. Melatonin prevents endothelial dysfunction in SLE by activating the nuclear receptor retinoic acid-related orphan receptor- α . *Int. Immunopharmacol.* 2020; 83: 106365. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106365>
 20. Clark E.A., Rutlin M., Capano L., Aviles S., Saadon J.R. Taneja P., et al. Cortical ROR is required for layer 4 transcriptional identity and barrel integrity. *eLife*. 2020; 9: e52370. <https://doi.org/10.7554/eLife.52370>
 21. Zang M., Zhao Y., Gao L., Zhong F., Qin Z., Tong R., et al. The circadian nuclear receptor ROR negatively regulates cerebral ischemia–reperfusion injury and mediates the neuroprotective effects of melatonin. *BBA Mol. Basis Dis.* 2020; 1866: 165890. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165890>
 22. Li Z., Zhao J., Liu H., Wang H., Lu W. Melatonin inhibits apoptosis in mouse Leydig cells via the retinoic acid-related orphan nuclear receptor α /p53 pathway. *Life Sci.* 2020; 246: 117431. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117431>
 23. Min H.Y., Son H.E., Jang W.G. Estradiol-induced ROR expression positively regulates osteoblast differentiation. *Steroids*. 2019; 149: 108412. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.05.004>
 24. Yasui H., Matsuzaki Y., Konno A., Hirai H. Global knockdown of retinoid-related orphan receptor in mature purkinje cells reveals aberrant cerebellar phenotypes of spinocerebellar ataxia. *Neuroscience*. 2020; 462: 328–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.004>
 25. Aquino-Martinez R., Farr J.N., Weivoda M.M., Negley B.A., Onken J.L., Thicke B.S., et al. miR-219a-5p regulates Ror β during osteoblast differentiation and in age-related bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 2019; 34: 135–44. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3586>
 26. Xu L., Zhang L., Wang Z., Li C., Li S., Li L., et al. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome. *Calcif. Tissue Int.* 2018; 103: 400–10. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0428-y>
 27. Michurina S.V., Ishchenko I.Yu., Archipov S.A., Cherepanova M.A., Vasendin D.V., Zavjalov E.L., et al. Apoptosis in the liver of male DB/DB mice during the development of obesity and type 2 diabetes. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020; 24(4): 435–40. <https://doi.org/10.18699/VJ20.43-o>
 28. Kallen J., Izaac A., Be C., et al. Structural States of ROR α : X-ray elucidation of molecular mechanisms and binding interactions for natural and synthetic compounds. *ChemMedChem*. 2017; 12: 1014–21. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700278>
 29. Kang J., Chen H., Zhang F., Yan T., Fan W., Jiang L., et al. ROR α regulates odontoblastic differentiation and mediates the pro-odontogenic effect of melatonin on dental papilla cells. *Molecules*. 2021; 26: 1098. <https://doi.org/10.3390/molecules26041098>
 30. Farez M.F., Calandri I.L., Correale J., Quintana F.J., et al. Anti-inflammatory effects of melatonin in multiple sclerosis. *Bioessays*. 2016; 38: 1016–26. <https://doi.org/10.1002/bies.201600018>
 31. Gooley J.J. Circadian regulation of lipid metabolism. *Proc. Nutr. Soc.* 2016; 75: 440–50. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000288>
 32. Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A. et al. Is Melatonin the cornucopia of the 21st century? *Antioxidants*. 2020; 9: 1088. <https://doi.org/10.3390/antiox9111088>
 33. Xu L., Su Y., Zhao Y., Sheng X., Tong R., Ying X., et al. Melatonin differentially regulates pathological and physiological cardiac hypertrophy: Crucial role of circadian nuclear receptor ROR signaling. *J. Pineal Res.* 2019; 67: e12579. <https://doi.org/10.1111/jpi.12579>
 34. Slominski A.T., Kim T.K., Takeda Y., Janjetovic Z., Brozyna A.A., Skobowiat C., et al. ROR α and ROR are expressed in human skin and serve as receptors for endogenously produced noncalcemic 20-hydroxyand 20,23-dihydroxyvitamin D. *FASEB J.* 2014; 28: 2775–89. <https://doi.org/10.1096/fj.13-242040>
 35. Becker-André M., Wiesenberg I., Schaeren-Wiemers N., Andre E., Missbach M., Saurat J.H., et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 28531–4.
 36. Hajam Y.A., Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats. *Life Sci.* 2019; 239: 117046. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117046>
 37. Morvaridzadeh M., Sadeghi E., Agah S. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2020; 161: 105210. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105210>
 38. Somalo-Barranco G., Serra C., Lyons D., Piggins H.D., Jockers R., Llebaria A. Design and validation of the first family of photo-activatable ligands for melatonin receptors. *J. Med. Chem.* 2022; 65: 11229–40. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00717>
 39. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. *Pharm. Toxicol.* 2016; 56: 361–83.
 40. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(1): 471. <https://doi.org/10.3390/ijms23010471>

Сведения об авторе:

Васендин Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, доцент каф. техносферной безопасности ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет геосистем и технологий» Минобрнауки России.