

Научная статья

УДК 599.323.4–143.4:591.147.5
doi:10.18499/2225-7357-2023-12-3-33-40
1.5.22 – клеточная биология



Исследование влияния экзогенного мелатонина на глиальные клетки толстой кишки в условиях искусственного десинхроноза

Е. М. Лузикова✉, Д. О. Сумбаев, Е. К. Бахман

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Проведено исследование влияния экзогенного и эндогенного мелатонина на GFAP- и S100-позитивные клетки слизистой толстой кишки крыс, содержащихся в разных условиях освещения. **Цель исследования** – изучить влияние мелатонина на структурно-функциональные особенности глиальных клеток толстой кишки в норме и при экспериментальном десинхронозе. **Материал и методы.** Исследование проведено на лабораторных крысах-самцах линии Wistar (n=72) двухмесячного возраста массой 180–200 г, разделенных на 6 групп по 12 крыс в каждой. I группу составляли животные, содержащиеся в естественных световых условиях; II группу – крысы, находившиеся в естественных световых условиях, получавшие синтетический мелатонин («Мелаксен» Unipharm, Inc., США) ad libitum в концентрации 4 мг/л с питьевой водой; III группу – особи, находившиеся в условиях постоянного затемнения; IV группу – животные, находившиеся в условиях постоянного затемнения, получавшие мелатонин; V группа насчитывала животных, содержащихся в условиях постоянного освещения; VI группа включала особей, находившихся в условиях постоянного освещения и получавших мелатонин. Идентификацию астроцитов проводили с помощью непрямого иммуногистохимического метода с использованием поликлональных антител к глиальному фибриллярному кислом белку (Dako, Germany 750 µg/ml) и белку S-100 (Spring Bio Science USA 1:300). Подсчет клеток был произведен с использованием микроскопа «Carl Zeiss Axio Scope A1» при увеличении 400 и программы «SigmaScan Pro 5». Статистическая обработка производилась с использованием программ «MS Excel» и «Statistica 17». **Результаты.** Количество GFAP позитивных клеток уменьшалось в группах III и V. Условия II и VI приводили к уменьшению количества глиоцитов. В группе IV введение мелатонина способствовало увеличению количества исследуемых клеток. Достоверное увеличение оптической плотности GFAP в глиоцитах толстой кишки наблюдалось только при содержании крыс в условиях постоянного освещения. Количество S-100 позитивных клеток уменьшалось в группах III и II. Условия V и IV приводили к увеличению численности S-100 позитивных клеток. Оптическая плотность S-100 не зависит от фотопериода. **Заключение.** S-100B и GFAP позитивные глиальные клетки толстой кишки реагируют как на изменение фотопериода, так и на введение экзогенного мелатонина. В частности, в условиях постоянного затемнения количество GFAP и S-100B позитивных клеток уменьшается. полученные данные могут быть использованы при разработке новых терапевтических подходов к лечению заболеваний кишечника.

Ключевые слова: глиальные клетки; мелатонин; GFAP; S-100B; толстая кишка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лузикова Е.М., Сумбаев Д.О., Бахман Е.К. Исследование влияния экзогенного мелатонина на глиальные клетки толстой кишки в условиях искусственного десинхроноза // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №3. С. 33–40. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-33-40>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Effects of Exogenous Melatonin on Colon Glial Cells in Experimental Desynchronization

Е. М. Luzikova✉, D. O. Sumbaev, E. K. Bakhman

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. The effect of exogenous and endogenous melatonin on GFAP and S-100 positive cells of the colon mucosa of rats kept under different lighting conditions was studied. **The aim** was to estimate the effect of melatonin on the structural and functional characteristics of colon glial cells in normal conditions and in experimental desynchronization. **Material and methods.** The study was conducted on laboratory male Wistar rats (n=72), 2-months old, weighing 180–200 g, divided into 6 groups 12 rats in each. Group I consisted of animals treated in natural light conditions; Group II – rats treated in natural light conditions, receiving synthetic melatonin (Melaxen, Unipharm, Inc., USA) ad libitum at a concentration of 4 mg/l with drinking water; Group

III – animals treated in constant darkness; Group IV – animals treated in constant darkness and received melatonin; Group V consisted of animals treated under constant lighting conditions; Group VI included rats treated in constant lighting conditions and received melatonin. Astrocytes were identified using an indirect immunohistochemical method using polyclonal antibodies to glial fibrillary acidic protein (Dako, Germany 750 µg/ml) and protein S-100 (Spring Bio Science USA 1:300). Cells were counted using a Carl Zeiss Axio Scope A1 microscope at 400 magnification and SigmaScan Pro 5 software. Statistical processing was carried out using the MS Excel and Statistica 17 programs. **Results.** The number of GFAP positive cells decreased in groups III and V. Conditions II and VI resulted in a decrease in the number of gliocytes. In group IV, the administration of melatonin led to an increase in the number of studied cells. A significant increase in the optical density of GFAP in colon gliocytes was observed only when rats were treated under constant lighting conditions. The number of S-100 positive cells decreased in groups III and II. Conditions V and IV led to an increase in the number of S-100 positive cells. The optical density of S-100 does not depend on photoperiod. **Conclusion.** S-100B and GFAP positive glial cells of the colon respond both to changes in photoperiod and to the administration of exogenous melatonin. In particular, under constant dark conditions, the number of GFAP and S-100B positive cells decreases. The obtained data can be used in the elaboration of new therapeutic approaches to the treatment of intestinal diseases.

Keywords: glial cells; melatonin; GFAP; S-100B; colon

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Luzikova E.M., Sumbaev D.O., Bakhman E.K. Effects of exogenous melatonin on colon glial cells in experimental desynchronosis. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2023. V. 12, №3. P. 33–40. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-33-40>

Введение

Современный мир характеризуется ускоренным ритмом и соответствующей динамикой происходящих процессов. Статистика свидетельствует о нарастающих проблемах, связанных с пребыванием в ночное время в условиях искусственного освещения [1, 4]. Существует ряд профессий, при которых нарушение режима сна, и как следствие, снижение секреции мелатонина неизбежно. Низкая секреция мелатонина способствует нарушению функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 5, 7], что может проявляться кишечной коликой, синдромом раздраженного кишечника, гастритом, язвенной болезнью. Известно, что применение мелатонина при перечисленных заболеваниях [8, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19] способствует ингибированию макрофагов и уменьшению выработки воспалительных медиаторов, что предотвращает образование язв слизистой ЖКТ и повреждение толстой кишки [10].

Мы предполагаем, что одним из факторов, объясняющих эффекты мелатонина при заболеваниях ЖКТ, является его воздействие на нервный аппарат толстой кишки, в частности, на астроглию.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния мелатонина на структурно-функциональные особенности глиальных клеток толстой кишки в норме и при экспериментальном десинхронозе.

Материал и методы исследования

В эксперименте использовались аутбредные лабораторные крысы-самцы линии Wistar (n=72) в возрасте 8 нед., массой 170–180 г. Животные были разделены на шесть групп по 12 крыс (табл. 1): I и II группы содержали в условиях естественного фотопериода, III и IV группы – в условиях постоян-

ного затемнения, V и VI группы – в условиях постоянного освещения в течение 4 нед.

Данные о морфологической реакции глиальных клеток толстой кишки на изменение световых условий получали, сравнивая I, III и V группы. Данные о различиях в реакции глиальных клеток толстой кишки на поступление мелатонина в организм в разных световых условиях получали, сравнивая I и II, III и IV, V и VI группы.

Мелатонин («Мелаксен» Unipharm, Inc., США) вводили животным II, IV и VI групп перорально в течение 4 недель *ad libitum* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой, которая находилась в свободном доступе в поилке. Поскольку мелатонин легко проникает через кишечный и гематоэнцефалический барьер, после экзогенного введения он обнаруживается в крови и мозге в высоких концентрациях [5]. Количество выпитой крысами жидкости регистрировалось ежедневно. Было установлено, что ежедневно крысы выпивали в среднем $10,97 \pm 0,43$ мл ($M \pm m$) раствора. Подсчитано, что суточная доза мелатонина составляла $\approx 0,044$ мг/особь ($\approx 0,24$ мг/кг). К концу эксперимента возраст животных составлял 3 месяца. Их масса в I группе находилась в пределах 210–223 г, во II группе – 203–217 г, в III группе – 215–224 г, в IV группе – 205–220 г, в V группе – 223–243 г, в VI группе – 205–227 г. Экспериментальные исследования осуществляли в соответствии с протоколом, утвержденным этическим комитетом ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» от 01.03.2013 г.

Участок ободочной кишки у животных извлекали после удушающего действия диоксида углерода на 28-е сут эксперимента во второй половине дня (15:00–17:00) и фиксировали в 10% растворе забуференного формалина с последующей заливкой в парафин для общегистологических и иммуногистохимических методов исследования.

Таблица 1 / Table 1

**Условия проведения эксперимента
Conditions of the experiment**

| Условия эксперимента | Естественные условия освещения | | Постоянное затемнение | | Постоянное освещение | |
|---|--------------------------------|---------|-----------------------|-------|----------------------|-------|
| | Экспериментальные группы | | | | | |
| | I | II | III | IV | V | VI |
| Длительность, сут | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| Фотопериод, ч | 9:15 | 9:15 | 0:24 | 0:24 | 24:0 | 24:0 |
| Количество животных | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Продолжительность светового дня, ч | 8–9 | 8–9 | – | – | 24 | 24 |
| Освещенность утром, лк | 50–150 | 50–150 | 0–0,5 | | 1400 | |
| Освещенность пасмурным днем, лк | до 500 | до 500 | | | | |
| Освещенность ясным днем, лк | до 1000 | до 1000 | | | | |
| Освещенность вечером, лк | 100–200 | 100–200 | | | | |
| Температура, °С | 21±2 | 21±2 | 21±2 | 21±2 | 21±2 | 21±2 |
| Физиологическая доза мелатонина для крысы без учета 15% биодоступности (мг) | – | 0,013 | – | 0,013 | – | 0,013 |
| Доза мелатонина для крысы с учетом 15% биодоступности (мг) | – | 0,09 | – | 0,09 | – | 0,09 |
| Концентрация мелатонина в воде, мг/л | – | 4 | – | 4 | – | 4 |

Антитела к GFAP (клон SPM507, Spring Bioscience, США, в разведении 1:100) использовали для выявления астроцитов в нервной ткани.

Препараты обрабатывались одновременно по следующему алгоритму: после депарафинизации и регидратации препаратов проводили блокирование эндогенной пероксидазы в 3% водном растворе перекиси водорода, затем переносили стекла в 0,01 М фосфатно-солевой буфер (pH 7,4) на 5 мин, далее проводили инкубацию с первичными антителами к GFAP и со вторичными антикроличьими или антимишиными антителами соответственно, конъюгированными с полимером и пероксидазой хрена («EnVision+», Dako, Дания), далее проводили инкубацию с раствором 3,3-диаминобензидинтетрагидрохлорида («DAB+», Dako, Дания), на завершающем этапе препараты подкрашивали гематоксилином Джилла.

Белок S-100 относится к семейству кальций-связывающих белков, основная масса которых (до 85–90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточена в астроцитах; 10–15% – экспрессируется в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендроцитах [2].

Протокол окраски отработан для поликлональных кроличьих антител к S-100 (Z0311, Dako, Дания) без применения методов демаскирования антигена. После депарафинизации и регидратации препаратов проводили блокирование эндогенной пероксидазы в 3% водном растворе перекиси водорода, стекла переносили в 0,01 М фосфатно-солевой буфер (pH 7,4) и инкубировали сначала с первичными антителами к S100 (разведение 1:600), затем – со вторичными антителами из

набора Sensitive Polymer–HRP Detection Kit HRP/Dab (Bio Genex, США); после – с раствором 3,3-диаминобензидинтетрагидрохлорида («DAB+», Dako, Дания).

Подсчет клеток проводили с использованием программы SigmaScan Pro5 (США) и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 при увеличении 400 в поле зрения площадью 15055 мкм². Содержание вещества оценивалось путем измерения его оптической плотности в 100 клетках для каждого животного. Для исключения неточности в подсчетах оптической плотности срезы окрашивались одномоментно, использовались стекла Heinz Herenz (Германия) размером 26×76×1 мм.

Описательная статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 12 (США), также использовалась программа Microsoft Excel 2016 (США). Для проверки равенства медиан нескольких выборок рассчитывался критерий Краскела–Уоллиса, значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Данные по экспрессии белков-маркеров и количеству клеток по каждой группе животных усредняли и вычисляли стандартную ошибку и стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

GFAP-позитивные клетки обнаруживались в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки. Исследование количества GFAP-позитивных клеток слизистой оболочки показало, что отсутствие фотопериода (0/24) приводило к уменьшению количества глии в толстой кишке крыс в 1,96 раза ($p = 0,0027$). В условиях постоянного освещения наблюдалось уменьшение численности

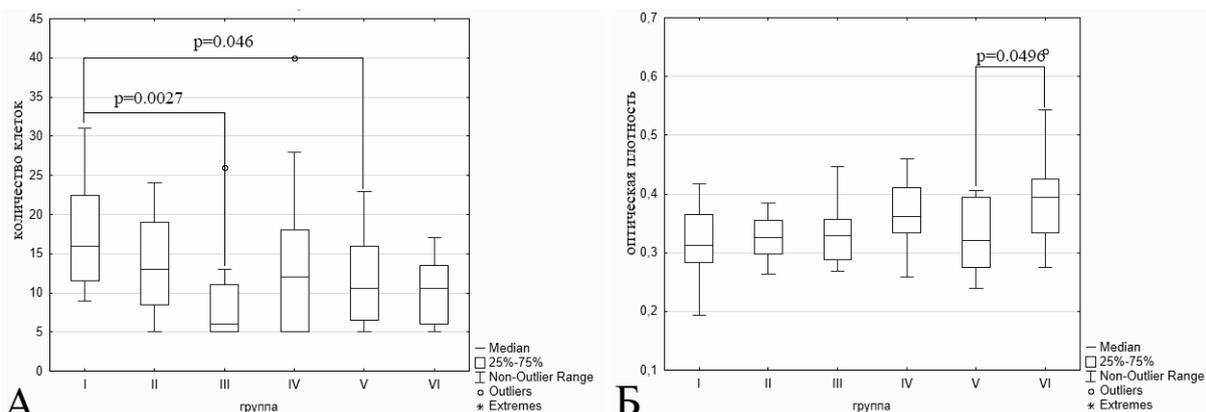


Рис. 1. Влияние экзогенного мелатонина на количество (А) и оптическую плотность (Б) GFAP позитивных клеток толстой кишки крыс разных экспериментальных групп: I – условия естественного фотопериода; II – условия естественного фотопериода с введением мелатонина; III – условия затемнения; IV – условия затемнения с введением мелатонина; V – условия постоянного освещения; VI – условия постоянного освещения с введением мелатонина.

Fig. 1. The effect of exogenous melatonin on the number (A) and optical density (B) of GFAP positive cells in the colon of rats from different experimental groups: I – conditions of natural photoperiod; II – conditions of natural photoperiod with the introduction of melatonin; III – darkening conditions; IV – darkening conditions with the introduction of melatonin; V – constant lighting conditions; VI – conditions of constant lighting with the introduction of melatonin.

клеток в 1,5 раза ($p=0,046$) (рис. 1 А). При введении мелатонина в условиях постоянного освещения наблюдалось увеличение оптической плотности GFAP в 1,24 раза ($p=0,0496$) (рис. 1 Б, рис. 2).

S-100 позитивные клетки определяются в собственной пластинке слизистой, а так же в эпителии. Известно, что S-100 является неспецифическим биомаркером астроцитов в нервной ткани и в собственной пластинке слизистой толстой кишки выявляет их аналоги [6]. В эпителии кишки S-100 позитивные клетки имеют базальное расположение, округлую или треугольную форму и, вероятно, являются клетками диффузной эндокринной системы, так как белок S-100 встречается в нейроэндокринных опухолях кишечника [16]. В дальнейшем мы будем рассматривать только клетки собственной пластинки слизистой оболочки.

Отсутствие фотопериода приводило к снижению численности S-100 позитивных клеток в 2 раза ($p=0,01$) (рис. 3 А). Введение мелатонина при естественном освещении способствовало уменьшению количества S-100 позитивных клеток в 1,68 раза ($p=0,0029$). Введение мелатонина в условиях затемнения приводило к увеличению численности S-100 позитивных клеток в 2,1 раза ($p=0,0007$) и приближало данный показатель к контрольным значениям.

Оптическая плотность S-100 проявляла зависимость от фотопериода. В условиях постоянного затемнения наблюдалось снижение оптической плотности кальций-связывающего белка в 1,4 раза ($p=0,0377$), а при постоянном освещении – в 1,39 раза ($p=0,0094$). При введении мелатонина как в условиях затемнения, так и в условиях освещения наблюдалось возрастание исследуемых

показателей в 1,23 раза ($p=0,0377$) и в 1,24 раза ($p=0,0056$) соответственно (рис. 3 Б).

Астроциты являются лабильной группой глиальных клеток, количество которых изменяется в зависимости от внешних или внутренних факторов организма. В нашем эксперименте внешними факторами являются фотопериод и экзогенный мелатонин. Количество GFAP позитивных астроцитов как в отсутствии света, так и при постоянном освещении уменьшалось, что, вероятно, способствовало увеличению проницаемости барьера кишки.

Исследование оптической плотности GFAP в астроцитах показало, что достоверное увеличение экспрессии GFAP наблюдалось при постоянном освещении (24/24).

Существуют данные о том, что длительное отсутствие мелатонина и воздействие постоянного света приводят к устойчивому провоспалительному состоянию в толстой кишке [14], которое вызывают активированные астроциты, вероятно, продуцируя провоспалительные цитокины, в частности IL-1, IL-6, TNF- α [9]. В нашем эксперименте мы не наблюдали астроглиоза, однако увеличение экспрессии GFAP может свидетельствовать об активации астроцитов.

Темновые условия (0/24) способствовали уменьшению количества S-100 позитивных клеток, а постоянное освещение приводило к увеличению их численности. Исследование оптической плотности показало, что изменения фотопериода (0/24 и 24/24) не влияли на экспрессию S-100B, но введение мелатонина, независимо от фотопериода приводило к усилению экспрессии S-100B. Исходя из того, что количество S-100B позитивных клеток в каждой экспериментальной группе превышало количество GFAP позитивных клеток и

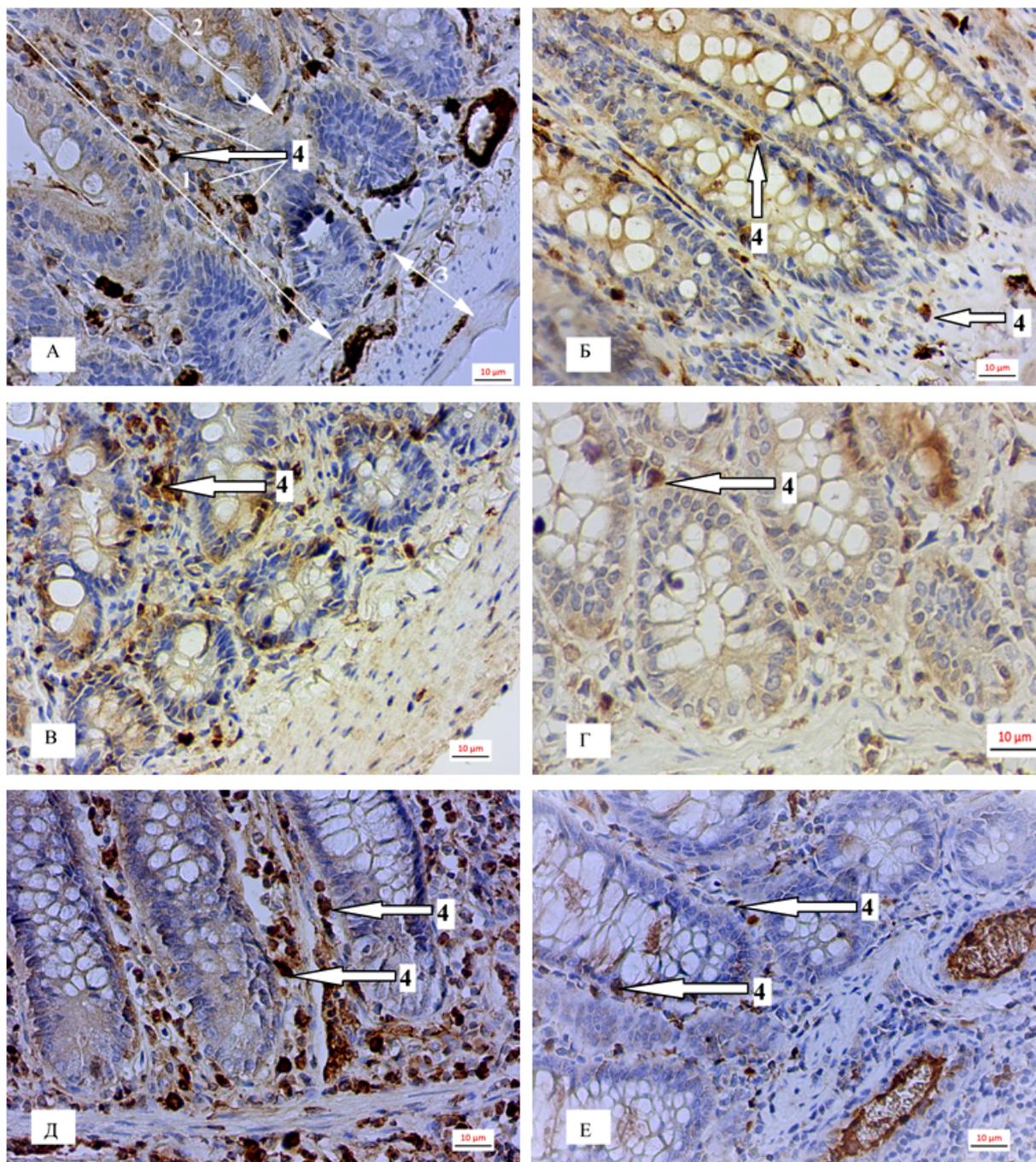


Рис. 2. GFAP позитивные клетки слизистой толстой кишки в разных экспериментальных группах: А – условия естественного фотопериода; Б – условия естественного фотопериода с введением мелатонина; В – условия затемнения; Г – условия затемнения с введением мелатонина; Д – условия постоянного освещения; Е – условия постоянного освещения с введением мелатонина. Обозначения: 1 – крипта, 2 – собственная пластинка слизистой оболочки, 3 – мышечная пластинка слизистой оболочки, 4 – GFAP позитивные клетки. Иммуногистохимическая реакция на GFAP с докраской по Нисслю. Ув. 400.

Fig. 2. GFAP positive cells of the colon mucosa in different experimental groups: A – conditions of natural photoperiod; B – conditions of natural photoperiod with the introduction of melatonin; B – darkening conditions; D – darkening conditions with the introduction of melatonin; D – constant lighting conditions; E – conditions of constant lighting with the introduction of melatonin. Designations: 1 – crypt, 2 – lamina propria of the mucous membrane, 3 – muscular lamina of the mucous membrane, 4 – GFAP positive cells. Immunohistochemical reaction for GFAP with Nissl counterstaining. Magn. 400.

наблюдалось противоположная реакция S-100B позитивных клеток на изменение светового режима, мы можем предположить, что снижение количества исследуемых клеток в условиях затемнения обусловлено реакцией GFAP позитивных глиоцитов на увеличение

концентрации плазменного мелатонина. Нами было отмечено, что при постоянном затемнении уменьшение численности S-100B позитивных клеток сопровождалось снижением оптической плотности белка S-100. При постоянном освещении наблюдалось

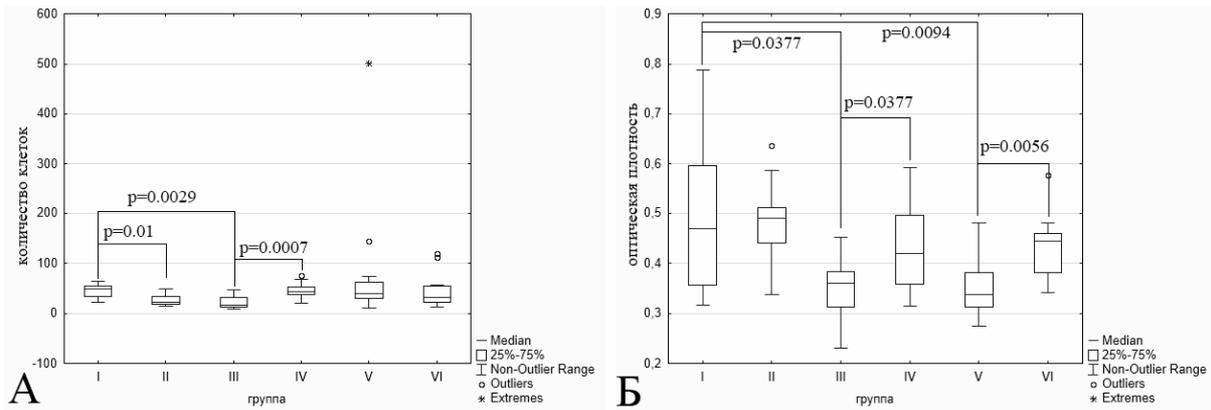


Рис. 3. Влияние экзогенного мелатонина на количество (А) и оптическую плотность (Б) S-100 позитивных клеток толстой кишки крыс разных экспериментальных групп: I – условия естественного фотопериода; II – условия естественного фотопериода с введением мелатонина; III – условия затемнения; IV – условия затемнения с введением мелатонина; V – условия постоянного освещения; VI – условия постоянного освещения с введением мелатонина.

Fig. 3. The effect of exogenous melatonin on the number (A) and optical density (B) of S-100 positive cells in the colon of rats from different experimental groups: I – conditions of natural photoperiod; II – conditions of natural photoperiod with the introduction of melatonin; III – darkening conditions; IV – darkening conditions with the introduction of melatonin; V – constant lighting conditions; VI – conditions of constant lighting with the introduction of melatonin.

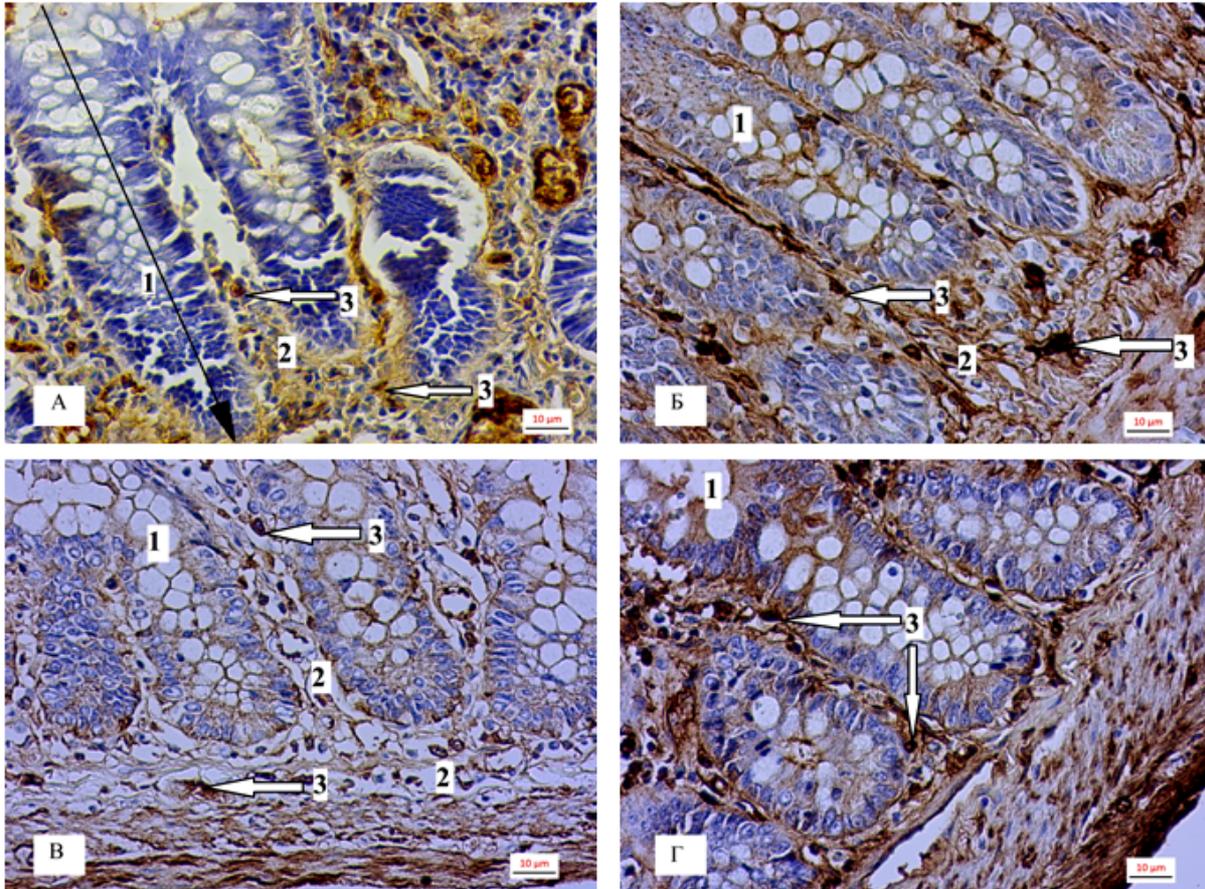
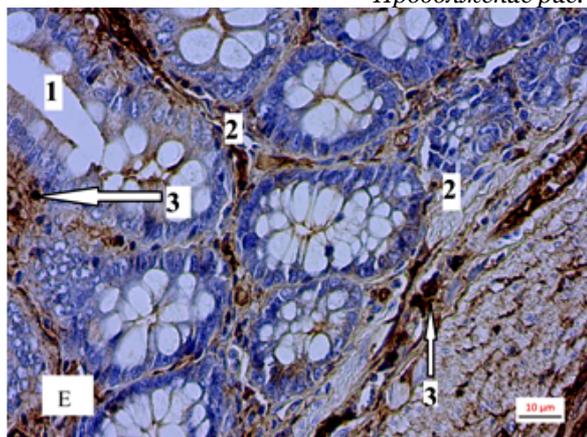
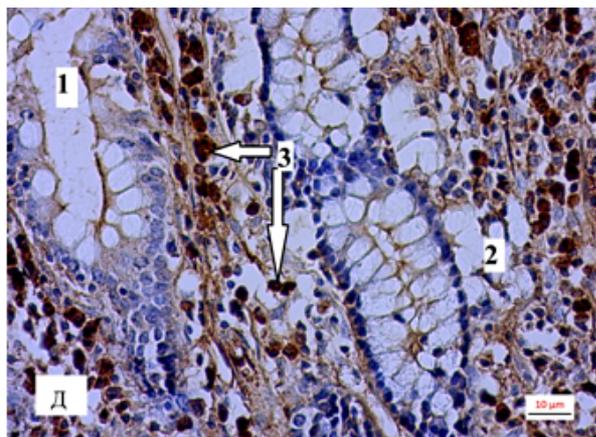


Рис. 4. S-100 позитивные клетки слизистой толстой кишки в разных экспериментальных группах: А – условия естественного фотопериода; Б – условия естественного фотопериода с введением мелатонина; В – условия затемнения; Г – условия затемнения с введением мелатонина; Д – условия постоянного освещения; Е – условия постоянного освещения с введением мелатонина. Иммуногистохимическая реакция на S-100B, докраска по Нисслю. Обозначения: 1 – крипта, 2 – собственная пластинка слизистой оболочки, 3 – S-100B позитивные клетки. Ув. 400.

Fig. 4. S-100 positive cells of the colon mucosa in different experimental groups: A – natural photoperiod conditions; B – conditions of natural photoperiod with the introduction of melatonin; B – darkening conditions; D – darkening conditions with the introduction of melatonin; D – constant lighting conditions; E – conditions of constant lighting with the introduction of melatonin. Immunohistochemical reaction for S-100B, Nissl counterstaining. Designations: 1 – crypt, 2 – lamina propria, 3 – S-100B positive cells. Magn. 400.



увеличение численности исследуемых клеток, также сопровождаемое снижением их оптической плотности. Таким образом, независимо от вектора изменения естественного фотопериода (0/24, 24/24) количество белка S-100B уменьшалось, а численность клеток реагировала дискордантно. Можно предположить, что отсутствие смены световой и темновой фаз приводило к нарушению синтеза белка S-100B, а количество S-100B позитивных клеток реагировало на концентрацию плазменного и интерстициального мелатонина.

Заключение

S-100B и GFAP позитивные глиальные клетки толстой кишки реагируют на изменение фотопериода (0/24 и 24/24) и проявляют фотозависимую реакцию на введение экзогенного мелатонина. Наблюдается снижение оптической плотности глиального фибриллярного кислого белка в глиоцитах слизистой толстой кишки при введении мелатонина в условиях постоянного освещения. Количество GFAP позитивных клеток уменьшается как при постоянном затемнении, так и при постоянном освещении. Выявлено снижение численности S-100B позитивных клеток среди глиоцитов слизистой оболочки толстой кишки в условиях постоянного затемнения и при введении мелатонина в естественных световых условиях. В условиях постоянного освещения и постоянного затемнения наблюдается увеличение оптической плотности исследуемых клеток. Введение мелатонина увеличивает содержание белка S-100B только в условиях постоянного освещения. Гиперплазия глиальных клеток направлена на поддержание тканевого гомеостаза в слизистой оболочке толстой кишки. Представленная работа способствует лучшему пониманию роли глиальных клеток в адаптивных реакциях и может служить основой при разработке новых терапевтических подходов к лечению заболеваний кишечника.

Список источников /References

1. Анисимов В.Н. Световой десинхроноз и здоровье. *Светотехника*. 2019;1:30–8. EDN: YXUWLZ Anisimov VN. Svetovoi desinkhronoz i zdorov'e. *Svetotekhnika*. 2019;1:30–8 (In Russ.)
2. Клименко Л.Л., Деев А.И., Баскаков И.С., Буданова М.Н., Забирова А.Х., и др. Класс нейроспецифических белков S100 и металлотионина в этиопатогенезе ишемического инсульта: обзор литературы. *Микроэлементы в медицине*. 2019;20(4):3–13. EDN: WRFFYG doi: 10.19112/2413-6174-2019-20-4-3-13
Klimenko LL, Deev AI, Baskakov IS, Budanova MN, Zabirowa AKh, et al. Neurospecific Proteins of S100 Family and Metal-Ligand Homeostasis in Etiopathogenesis of Ischemic Stroke: A Literature Review. *Trace Elements in Medicine (Moscow)*. 2019;20(4):3–13. (In Russ.) doi: 10.19112/2413-6174-2019-20-4-3-13
3. Хижкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Отсутствие фотопериодизма и пищеварительные ферменты у крыс: роль возраста и уровня эндогенного мелатонина. *Успехи геронтологии*. 2019;32(3):347–56. EDN: OHWVNH
Khizhkin EA, Ilyukha VA, Vinogradova IA, Anisimov VN. Absence of Photoperiodism and Digestive Enzymes in Rats: the Role of the Age and Endogenous Melatonin Level. *Advances in Gerontology*. 2019;32(3):347–56. (In Russ.)
4. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):112–24. EDN: WETXTL doi: 10.14341/omet12279
Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism*. 2021 Jul 24;18(2):112–24. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12279
5. Шемеровский К.А., Бочкарев М.В. Циркадианный десинхроноз активности мозга и

- кишечника. Клиническая патофизиология. 2019;25(1):22–5. EDN: IKSDIH
Shemerovskii KA, Bochkarev MV. Circadian Desynchronizing of Cerebral and Bowel Activities. *Clinical Pathophysiology*. 2019;25(1):22–5. (In Russ.)
6. Baidoo N, Sanger GJ, Belai A. Effect of old age on the subpopulations of enteric glial cells in human descending colon. *Glia*. 2022 Sep 20;71(2):305–16. doi: 10.1002/glia.24272
 7. Collins SM. Interrogating the Gut-Brain Axis in the Context of Inflammatory Bowel Disease: A Translational Approach. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020 Jan 22;26(4):493–501. doi: 10.1093/ibd/iza004
 8. Dahlgren D, Cano-Cebrián MJ, Hellström PM, Wanders A, Sjöblom M, Lennernäs H. Prevention of Rat Intestinal Injury with a Drug Combination of Melatonin and Misoprostol. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 15;21(18):6771. doi: 10.3390/ijms21186771
 9. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. 2020 Nov 26;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2
 10. Lin R, Wang Z, Cao J, Gao T, Dong Y, Chen Y. Role of melatonin in intestinal mucosal injury induced by restraint stress in mice. *Pharmaceutical Biology*. 2020 Jan 1;58(1):342–51. doi: 10.1080/13880209.2020.1750659
 11. Ma F, Hao H, Gao X, Cai Y, Zhou J, Liang P, et al. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway. *Theranostics*. 2020;10(17):7730–46. doi: 10.7150/thno.45862
 12. Ma N, Zhang J, Reiter RJ, Ma X. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation. *Medicinal Research Reviews*. 2020 Mar;40(2):606–32. doi: 10.1002/med.21628
 13. Pan S, Hong F, Li L, Yuan G, Qiao X, Zhang J, et al. Melatonin Attenuates Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis in Obese Mice. *Pharmaceuticals*. 2021 Aug 21;14(8):822–2. doi: 10.3390/ph14080822
 14. Polidarová L, Houdek P, Sumová A. Chronic disruptions of circadian sleep regulation induce specific proinflammatory responses in the rat colon. *Chronobiology International*. 2017 Oct 17;34(9):1273–87. doi: 10.1080/07420528.2017.1361436
 15. Shahrokh S, Qobadighadikolaei R, Abbasnazari M, Haghazali M, Asadzadeh Aghdai H, Abdi S, et al. Efficacy and Safety of Melatonin as an Adjunctive Therapy on Clinical, Biochemical, and Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*. 2021;20(2):197–205. doi: 10.22037/ijpr.2020.113822.14508.
 16. Shinji S, Shichi Y, Yamada T, Takahashi G, Ohta R, Sonoda H, et al. A New Anorectal Melanoma Cell Line Derived from a Primary Human Rectal Tumor. *Journal of Nippon Medical School*. 2022 Aug 25;89(4):368–76. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-402
 17. Soni JM, Sardoiwala MN, Choudhury SR, Sharma SS, Karmakar S. Melatonin-loaded chitosan nanoparticles endows nitric oxide synthase 2 mediated anti-inflammatory activity in inflammatory bowel disease model. *Materials Science and Engineering: C*. 2021 May 1;124:112038–8. doi: 10.1016/j.msec.2021.112038
 18. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, 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 & Disease*. 2019 Apr 8;10(4):1–12. doi: 10.1038/s41419-019-1556-7
 19. Xi-Zhang, Yuan X, Zhang X. Melatonin reduces inflammation in intestinal cells, organoids and intestinal explants. *Inflammopharmacology*. 2021 Aug 24;29(5):1555–64. doi: 10.1007/s10787-021-00869-w

Информация об авторах

✉ Лузикова Елена Михайловна – канд. биол. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова; Московский пр-т, 15, Чебоксары, 428003, Россия; nema76@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1217-0985>
 Сумбаев Дмитрий Олегович – студент Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова;
<https://orcid.org/0000-0002-6103-9932>
 Бахман Екатерина Константиновна – студент Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова;
<https://orcid.org/0000-0002-2605-2525>

Information about the authors

✉ Elena M. Luzikova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine of I.N. Ulyanov Chuvash State University; Moskovskii pr-t, 15, Cheboksary, 428003, Russia; nema76@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1217-0985>
 Dmitrii O. Sumbaev – student of I.N. Ulyanov Chuvash State University;
<https://orcid.org/0000-0002-6103-9932>
 Ekaterina K. Bakhman – student of I.N. Ulyanov Chuvash State University;
<https://orcid.org/0000-0002-2605-2525>

Статья поступила в редакцию 12.11.2022; одобрена после рецензирования 12.09.2023; принята к публикации 26.09.2023.
 Submitted 12.11.2022; Revised 12.09.2023; Accepted 26.09.2023.