

Значущість мелатоніну як одного з сигнальних субстратів вираженості психопатологічних розладів у віддаленому періоді черепно-мозкової травми

М. О. Овчаренко¹, Є. Ю. Вербицький^{1*}, Т. М. Радченко²,
В. Є. Казаков¹, І. О. Чумакова¹

¹Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна, ²Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

черепно-мозкова травма, наслідки, мелатонін, нейропатологія.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 242-246

*E-mail: retolerance@gmail.com

Мета роботи – навести функціональні властивості мелатоніну, який відіграє одну з ключових ролей у вираженості психопатологічних розладів після черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Проаналізовано вплив мелатоніну на нейрохімічні зміни, що можуть спричинити різноманітні психічні розлади. Так, досліджено його вплив на астенію, когнітивні порушення, емоційну нестабільність та інсомнію, що є одними з основних симптомів, які супроводжують ЧМТ в її віддаленому періоді. Підкреслено важливість дослідження мелатоніну як нейромедіатора, а також його роль у регулюванні циркадних ритмів, порушення яких часто є наслідком ЧМТ.

Механізми, що лежать в основі цих порушень, можуть бути пов'язані зі змінами у функціонуванні гіпоталамусу та міжпівкульних взаємодій. Мелатонін може впливати на процеси відновлення після ЧМТ, сприяючи зменшенню запалення та забезпечуючи оптимальні умови для регенерації тканин. Це відкриває нові можливості для розроблення терапії, спрямованої на зменшення впливу наслідків травми на пацієнтів. Попередні дослідження показали також можливість використання мелатоніну як антиоксиданта, що може захищати мозкову тканину від наступних пошкоджень, зумовлених відновлювальними процесами після травми.

Дослідження щодо фармакологічної модуляції мелатонінової системи можуть виявитися корисними для розроблення нових методів лікування та профілактики психічних розладів, що пов'язані з ЧМТ. Вивчення дії антагоністів та агоністів мелатонінових рецепторів може допомогти визначити оптимальні стратегії лікування, спрямовані на корекцію порушень, що виникають у результаті травми. Це відкриває перспективи для швидшого й повнішого відновлення психічного здоров'я пацієнтів з ЧМТ.

Висновки. Враховуючи значущість мелатоніну в регулюванні фізіологічних процесів, наступні дослідження можуть покращити розуміння його ролі та сприятимуть розробленню ефективніших методів лікування. Зважаючи на безпечний профіль мелатоніну та його доступність як додаткового засобу, нові дослідження в цьому напрямі мають потенціал в аспекті клінічної практики.

Keywords:

traumatic brain injury, consequences, melatonin, neurological pathophysiology.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):242-246

The significance of melatonin as one of the signaling substrates in the expression of psychopathological disorders in the late period after traumatic brain injury

M. O. Ovcharenko, Ye. Yu. Verbytskyi, T. M. Radchenko, V. Ye. Kazakov, I. O. Chumakova

Aim. To discuss the functional properties of melatonin which plays a key role in the expression of psychopathological disorders following traumatic brain injury (TBI).

The influence of melatonin on neurochemical changes, which may lead to various mental disorders, has been analyzed. Specifically, its impact on asthenia, cognitive impairments, emotional instability, and insomnia, which are among the main symptoms accompanying TBI in the chronic phase, has been examined. The importance of studies on melatonin as a neurotransmitter and its role in the circadian rhythm regulation, which is often impaired as a consequence of TBI, has been emphasized. The mechanisms underlying these disorders may be related to dysfunction of the hypothalamus and interhemispheric interactions. Melatonin may influence the recovery processes after TBI, reducing inflammation and providing optimal conditions for tissue regeneration. It opens up new possibilities for the development of therapy aimed at reducing the impact of trauma consequences on patients. Earlier studies have also indicated the option of using melatonin as an antioxidant, which can protect brain tissue from further damage caused by recovery processes after injury.

Studies on pharmacological modulation of the melatonin system could be useful for developing new methods for treatment and prevention of mental disorders associated with TBI. Examining the action of melatonin receptor antagonists and agonists can help to choose optimal treatment strategies aimed at correcting disorders arising as a result of trauma. It holds promise for faster and more complete recovery of mental health in TBI patients.

Conclusions. Considering the significance of melatonin in regulation of physiological processes, further studies may enrich understanding of its role, ensuring the development of more effective treatment methods. Given the safe profile of melatonin and its availability as a supplement, supportive studies in this direction have the potential to positively impact clinical practice.

Нині черепно-мозкова травма (ЧМТ) є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка щорічно вражає мільйони цивільних осіб, спортсменів і військовослужбовців [1].

ЧМТ може спричинити значні когнітивні, емоційні та поведінкові розлади [2]. Когнітивні порушення є одним з основних дефіцитів, пов'язаних не лише з гострою ЧМТ, але і з хронічними захворюваннями після ЧМТ [3,4]. Розлади поведінки та настрою також є звичайним явищем після ЧМТ і, ймовірно, пов'язані з порушенням або пошкодженням моноамінергічних шляхів, важливих для регуляції емоцій і поведінки. Ці розлади варіюють від депресії до афективної лабільності, дратівливості, тривоги та психозу, і депресія найчастіше виникає після ЧМТ [5].

Відомо, що одним із наслідків цього захворювання є розлади сну, які уражають майже 46 % осіб із ЧМТ. Після легкої ЧМТ у 29 % пацієнтів визначають безсоння, у 25 % – апное уві сні, у 28 % – гіперсомнію, у 4 % – нарколепсію. Тип порушення сну також може змінюватися залежно від кількості перенесених ЧМТ. Дифузне пошкодження аксонів у системі регуляції сну, порушення гормонів, що беруть участь у регулюванні сну, а також ураження гіпоталамуса, стовбура мозку та ретикулярної системи активації – лише деякі із теорій патофізіології розладів сну після ЧМТ. Генетичні й анатомічні фактори також впливають на розвиток і тяжкість цих розладів. Неліковані порушення сну після ЧМТ можуть призвести до серйозних наслідків щодо функціонування людини [6].

Мета роботи

Навести функціональні властивості мелатоніну, який відіграє одну з ключових ролей у вираженості психопатологічних розладів після черепно-мозкової травми.

Наслідки порушення сну після травми варіюють від порушення метаболізму та порушення гематоенцефалічного бар'єра до зміненої нейропластичності та дегенерації. Розроблено кілька теорій, чому сон є необхідним (наприклад, глімфатичний кліренс і метаболічна регуляція), і вони можуть допомогти пояснити, як порушення сну спричиняє дегенерації в мозку. Експериментальні дані показали: порушення сну призводить до накопичення гіперфосфорильованого τ та β -амілоїдних бляшок [6].

Повідомляли, що після ЧМТ визначають зміни рівня мелатоніну в сироватці крові, що може бути асоційований із різними порушеннями сну та циркадними розладами прямо (через клітинну сигналізацію) або опосередковано (через вільні радикали та запальний сигнал). Наукові роботи, опубліковані в останні два десятиліття, розкрили роль мелатоніну як регулятора сну та нейропротекторного протизапального засобу. Незважаючи на чималий науковий інтерес до лікування безсоння після ЧМТ, окремі вчені визначають, що дослідження мелатоніну недостатньо стандартизовані та ретельні, і це спричинило формування масиву даних, що не можуть бути узагальнені і не дають підстав сформулювати рекомендації щодо лікування [7].

Мелатонін – метоксіндол, який синтезується та виділяється передусім шишкоподібною залозою вночі за нормальних умов навколишнього середовища. Вто-

ринні джерела – сітківка, кишечник, шкіра, тромбоцити, кістковий мозок і, ймовірно, інші структури. Наукові звіти показали, що мелатонін спочатку функціонував в α -протеобактеріях і фотосинтезуючих ціанобактеріях, тобто молекула мелатоніну виникла в мікроорганізмах, що фагоцитувалися ранніми еукаріотами для харчових цілей. Після цього бактерії, напевне, розвинули симбіотичні зв'язки з еукаріотичним господарем, α -протеобактерії еволюціонували в мітохондрії, а ціанобактерії еволюціонували в хлоропласти. Під час еволюції через розподіл мітохондрій мелатонін згодом поширився на всі багатоклітинні організми з новими місцями генерації та функціональними наслідками. Хоча шлях синтезу мелатоніну дещо відрізняється в рослин і тварин, поетапне ферментативне перетворення амінокислоти триптофану в серотонін і мелатонін залишається основним метаболічним шляхом [8].

Мелатонін – молекула, що бере участь у величезній кількості фізіологічних і патологічних процесів. Хоча модуляцію циркадних ритмів вважають головною роллю мелатоніну, цей індоламін загалом забезпечує захист різних органів і систем. У серцево-судинній системі він бере участь у регуляції артеріального тиску та чинить антифіброзну дію в лівому шлуночку. Показано також, що мелатонін покращує метаболізм глюкози та ліпідів, модулює масу тіла й енергетичний обмін, послаблює нейродегенеративні процеси та депресивну, тривожну поведінку, а також чинить протипухлинну дію. Цей індоламін здійснює вплив або через специфічні мембранні рецептори, цитоплазму, зв'язані з ядром білки, або через рецептор-незалежні біологічні дії. Два типи мелатонін-специфічних рецепторів, пов'язаних із мембраною G-білка, ідентифіковані як MT1 і MT2. Дія через білок Gi опосередковується відновленням циклічного аденозинмонофосфату з ослабленням активності протеїнкінази, а через білок Gq супроводжується активацією фосфоліпази та протеїнкінази C. Надалі передача сигналів може призвести до підвищення рівня внутрішньоклітинного утворення кальцію та оксиду азоту (NO). Інші сайти зв'язування мелатоніну з остаточно не з'ясованим біологічним впливом включають MT3/хінонредуктазу (QR2) у мембранах, ядерні ретиноїдні орфанні рецептори/Z-рецептори (ROR/RZR) і внутрішньоклітинні білки (кальмодулін або тубулін) [9].

Відомо, що потенційно багато біологічних ефектів мелатоніну не залежать від рецепторів. Мелатонін функціонує незалежно як гліколітична молекула, що пригнічує патологічний аеробний гліколіз хворих клітин, даючи їм змогу відновити нормальне мітохондріальне окисне фосфорилування. Ймовірно, гліколітична функція мелатоніну також пояснює його захисну дію проти різних захворювань [10].

Мелатонін є одним із найефективніших засобів обмеження шкоди від позаклітинного та внутрішньоклітинного вільнорадикального стресу або шляхом запобігання утворенню вільних радикалів, або внаслідок їх нейтралізації після утворення. По-перше, мелатонін може безпосередньо інактивувати вільні радикали, віддаючи один або більше електронів. Крім того, мелатонін посилює експресію та активність антиоксидантних ферментів (каталази або глутатіонпероксидази), а також ферментів, необхідних для синтезу й переробки глутати-

ону, включаючи глутатіонсинтетазу, глутатіонредуктазу та гамма-глутамілтранспептидазу. Мелатонін пригнічує й прооксидантні ферменти, зокрема синтазу оксиду азоту та ліпоксигеназу. Показано, що мелатонін чинить синергетичну антиоксидантну дію з іншими поширеними антиоксидантами: вітамінами С і Е, глутатіоном, – і був навіть ефективнішим у запобіганні окисного пошкодження ДНК, ніж вітамін С, альфа-ліпоєва кислота та ресвератрол [11].

Відомо, що порушення оксидативної та енергетичної дисбалансу тісно корелюють. За даними науковців [12], ЧМТ патофізіологічно супроводжується окиснювальним стресом, порушеннями енергетичного гомеостазу мозку та посиленням нейрозапалення; це додатково спричиняє дегенерацію нейронів і когнітивну дисфункцію мозку. Надмірна продукція активних форм кисню внаслідок ексайтотоксичності та виснаження ендогенної антиоксидантної системи призводить до переокисного окиснення клітинних і судинних структур, окиснення білків, розщеплення ДНК та інгібування мітохондріального ланцюга транспорту електронів. Загалом ЧМТ можна концептуалізувати у дві стадії: первинного гострого процесу й підгострого / хронічного вторинного нейрометаболического каскаду травми [13].

Мозок має низький рівень антиоксидантної системи та високу окиснювальну утилізацію (20 % від загального об'єму кисню, який надійшов в організм), а також високий рівень поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), переходних металів (як-от заліза); все це робить його більш сприйнятливим до окиснювального стресу [14]. ПНЖК дуже чутливі до вільних радикалів, що безпосередньо реагують з ними та ініціюють ліпопероксидацію; під час цього процесу утворюється більше радикалів, які розщеплюють ПНЖК на низку реактивних продуктів, що зумовлюють пошкодження клітин [15].

У низці експериментальних досліджень виявлено шкідливий вплив вторинного пошкодження мозку, а окиснювальний стрес, який генерує АФК, є однією з головних причин патофізіологічних процесів після травми головного мозку, включаючи мітохондріальну дисфункцію, що призводить до енергетичної недостатності, виробництва великої кількості токсичних і прозапальних речовин, молекул, підвищення внутрішньочерепного тиску та наступного зниження церебральної перфузії, котра, своєю чергою, призводить до ішемії, дисфункції астроцитів, виснаження АТФ, протеолізу та вазогенного набряку [16].

Показники цілісності гематоенцефалічного бар'єра, пошкодження ДНК, запалення, окиснювального стресу, апоптозу та пошкодження мітохондрій істотно підвищуються у гострому періоді ЧМТ, а мелатонін знижує їхній рівень. Разом із тим мелатонін спричиняє наступне підвищення рівня експресії антиоксидантних показників. Мікроскопічно показано, що мелатонін зменшує кількість індукованих ЧМТ апоптичних клітин. Щодо індикаторів запалення та пошкодження ДНК встановили такі самі дані. Крім того, дослідження *in vitro* показало, що мелатонін зменшує апоптоз нейронів, індукований ОхуН_β, і захищає потенціал мітохондріальної мембрани [17]. На думку окремих авторів [18], мелатонін має важливі антиоксидантні ефекти в мітохондріях. Клінічно результати дослідження показали, що мелатонін

полегшує тяжкий набряк мозку та розлади поведінки, спричинені ЧМТ. На думку дослідників [19], мелатонін має потенціал як терапевтичний засіб для лікування цього патологічного стану.

Показано, що цей індоламін може не тільки виводитися з кровообігу через подолання клітинних і мітохондріальних мембран, але й локально синтезується шляхом піруват – серотонін – N-ацетилсеротонін – мелатонін [19]. Крім прямої нейтралізуючої дії, мелатонін стимулює дію основного мітохондріального антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази-2 через активацію сиртуїну-3. Ця реакція зберігає ефективність ланцюга транспортування електронів, підтримуючи в такий спосіб утворення аденозинтрифосфату і покращуючи клітинний енергетичний метаболізм. Мелатонін також стимулює транспорт мітохондрій від здорових клітин до пошкоджених через тунельні нанотрубочки, зменшуючи апоптотичне руйнування клітин; це відіграє важливу роль при ЧМТ [20].

Під час досліджень [21] встановили: такий патофізіологічний процес, як фероптоз відіграє важливу роль у розвитку ЧМТ. Виявили, що мелатонін може чинити антифероптотичну й анти-ER стресову дію при травмі головного мозку шляхом пом'якшення переокисного окиснення ліпідів через сигналізацію *circPtpn14/miR-351-5p/5-ліпоксигенази (5-LOX)*. При цьому мелатонін значно покращив функцію мозку після ЧМТ, послабив фероптоз і стрес ендоплазматичного ретикулулу *in vivo*, й *in vitro*. Введення мелатоніну знижувало рівень *circPtpn14*, який функціонував, позитивно регулюючи експресію пов'язаної з фероптозом 5-LOX.

Згідно з даними сучасних наукових досліджень, мелатонін, крім того, що є антиоксидантом, є також одним із модуляторів імунної системи. Показано, що низка запальних клітин продукують мелатонін: моноцити, Т-лімфоцити та тучні клітини. Його модулювальна дія щодо запалення, імовірно, залежить від фази запальної реакції, що діє як стимулятор за базальних умов або як протизапальний фактор у разі надмірної імунної відповіді. Подібно до цього, при незапальній апоптотичній смерті клітин мелатонін може мати або анти-, або проапоптотичний вплив залежно від конкретних патологічних станів [22].

Значна частина доступних даних щодо мелатоніну при ЧМТ підкреслює його важливу нейропротекторну, імуномодулювальну та протизапальну дію, що може мати значення в подоланні впливу нейрозапальних процесів, які характерні для нейродегенерації, зокрема при ЧМТ. Імуногістохімія та гістопатологія дали змогу дослідникам вивчити показники пошкодження клітин: набряк, маркери окисного стресу та запальні цитокіни. Імунна система використовує цитокіни для розпізнавання антигенного сигналу й передачі інформації через кров до центральної нервової системи, що обробляє цю інформацію та передає відповідь через нервові імпульси та нейропептиди до різних органів, включаючи імунну систему. Центральна нервова система активізує гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що призводить до змін у гормональному балансі, які впливають на імунну відповідь. Цитокіни є медіаторами імунної системи, гормони – ендокринної, а нейромедіатори (ацетилхолін, норадреналін) – нервової. Імунні клітини містять рецеп-

тори до гормонів і нейромедіаторів, тому чутливі до них. Нервові клітини чутливі до цитокінів, що продукуються лімфоцитами. Імунокомпетентні клітини, як і нервові чи ендокринні клітини, можуть синтезувати гормони й нейромедіатори, чинять регуляторний вплив на інші клітини. Деякі цитокіни виконують функції гормонів, а деякі гормони, як-от окситоцин і вазопресин, мають функції цитокінів; це підкреслює взаємодію імунної та нейроендокринної систем у розвитку патологічних процесів після ЧМТ [23].

У дослідженні [24] встановлено: лікування із застосуванням мелатоніну сприяло нормалізації експресії генів, пов'язаних з аутофагією, та рівня цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6), знижувало фосфорилювання NF- κ B, зменшувало активацію гліальних (астроцитів і мікроглії) клітин, відновлювало регуляцію експресії FOXO3a, зменшувало рівні окисно-відновних сигнальних молекул (ROS/TBAR), відновлювало експресію Nrf2, SOD2 і HO-1. Клінічно терапія мелатоніном сприяла ліквідації депресивної симптоматики. Позитивний вплив мелатоніну виявлено також під час лікування ЧМТ за рівнями IL-10, IL-4, та IL-1 β в тканині мозку та сироватці крові [25].

Мелатонін перешкоджає експресії фактора 1 α (HIF1A), що індукує гіпоксію, та експресії толл-подібного рецептора 4 (TLR4) при ЧМТ. Він може знижувати експресію HIF1A і TLR4 через сигнальний шлях H19/miR-675/HIF1A/TLR4, а TLR4 має вирішальне значення для вивільнення прозапальних цитокінів. Клініко-патологічно лікування мелатоніном полегшило нейроповедінковий дефіцит і апоптоз, індукований ЧМТ [26].

Вважають, що вплив мелатоніну на ЧМТ опосередкований переважно непрямими механізмами запальних процесів, але в окремих дослідженнях вивчали потенційні механізми, що можуть бути специфічними саме для мелатоніну. У дослідженнях на моделях показано: лікування мелатоніном після ЧМТ значно покращує когнітивні та поведінкові результати. Хоча є докази, що мелатонін може зменшити когнітивне погіршення після ЧМТ, але бракує даних про те, чи впливає він на такі віддалені наслідки, як ризик розвитку деменції після ЧМТ [27].

Під час вивчення ефективності мелатоніну у хворих із порушенням сну, що викликане ЧМТ, виявлено значне покращення суб'єктивної якості сну, об'єктивної ефективності та загального часу сну. При лікуванні мелатоніном спостерігали також зменшення втоми, тривоги та депресивних симптомів. Не повідомляли про складні побічні ефекти після введення мелатоніну. Клінічно значущі результати покращення психічного здоров'я свідчать, що використання мелатоніну може бути перспективним варіантом лікування для осіб, які відчувають супутні розлади настрою та порушення сну після травми [28]. У хворих із тяжкою ЧМТ і супутнім безсонням виявлено, що поліпшення якості сну визначали незалежно від часу, який минув після травми, демографічних показників, втоми, сонливості вдень, настрою та симптомів тривоги [29].

Показано, що можна передбачити 30-денну смертність за рівнями мелатоніну в сироватці, що виміряні в 1, 4 і 8 дні госпіталізації. Однак для підтвердження цих результатів необхідні додаткові дослідження [30].

Висновки

1. Досвід світової психіатрії показав, що мелатонін як один із сигнальних субстратів має важливе значення у контексті вираженості психопатологічних розладів у віддаленому періоді після ЧМТ.

2. Вивчення ролі мелатоніну в нейрохімічних процесах, що впливають на прояв психологічних симптомів після ЧМТ, відкриває ширші перспективи щодо розуміння взаємодії нейроендокринних і нейротрансмітерних систем, які можуть впливати на траєкторію відновлення та віддалені наслідки в осіб, котрі зазнали ЧМТ.

Перспективи подальших досліджень. Нові дослідження щодо функціональної значущості мелатоніну в контексті психопатологічних розладів після черепно-мозкової травми мають великий потенціал для розвитку нових підходів у лікуванні та профілактиці цих розладів. Вивчення комплексного впливу мелатоніну на системі органів сприятимуть розробленню ефективних методів лікування, а також дадуть змогу визначити нові вектори можливостей для удосконалення психіатричної реабілітації пацієнтів із ЧМТ. Досі немає чітких рекомендацій щодо фармакологічної модуляції мелатонінової системи, і це спонукає дослідників і науковців до детальнішого вивчення проблемного питання для розроблення адекватних методів психофармакотерапії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Інтегративний підхід до діагностики, терапії та реабілітації психогенних, органічних та ендогенних афективних розладів у учасників бойових дій», держреєстрація № 0121U113632 (2021–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 21.03.2024

Відомості про авторів:

Овчаренко М. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7970-7257

Вербицький Є. Ю., канд. мед. наук, асистент каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0009-0002-5572-9520

Радченко Т. М., канд. мед. наук, асистент каф. психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7756-5083

Казakov В. Є., д-р мед. наук, доцент каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-9776-7288

Чумакова І. О., асистент каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-2196-0936

Information about the authors:

Ovcharenko M. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Verbytskyi Ye. Yu., MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Radchenko T. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kazakov V. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Chumakova I. O., MD, Assistant of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

References

- Ngatuvi M, Martinez B, Sauder M, Beeton G, Andrade R, Maka P, et al. Traumatic Brain Injury, Electrolyte Levels, and Associated Outcomes: A Systematic Review. *J Surg Res.* 2023;289:106-15. doi: [10.1016/j.jss.2023.03.029](https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.03.029)
- Lucke-Wold BP, Smith KE, Nguyen L, Turner RC, Logsdon AF, Jackson GJ, et al. Sleep disruption and the sequelae associated with traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:68-77. doi: [10.1016/j.neubiorev.2015.04.010](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.010)
- Farinde A. An examination of co-occurring conditions and management of psychotropic medication use in soldiers with traumatic brain injury. *J Trauma Nurs.* 2014;21(4):153-7; quiz 158-9. doi: [10.1097/JTN.0000000000000058](https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000058)
- Tateno A, Sakayori T, Takizawa Y, Yamamoto K, Minagawa K, Okubo Y. A case of Alzheimer's disease following mild traumatic brain injury. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37(1):97.e7-9. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2014.09.016](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.09.016)
- Bailey NW, Hoy KE, Maller JJ, Segrave RA, Thomson R, Williams N, et al. An exploratory analysis of Go/Nogo event-related potentials in major depression and depression following traumatic brain injury. *Psychiatry Res.* 2014;224(3):324-34. doi: [10.1016/j.psychres.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.008)
- Aoun R, Rawal H, Attarian H, Sahni A. Impact of traumatic brain injury on sleep: an overview. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:131-40. doi: [10.2147/NSS.S182158](https://doi.org/10.2147/NSS.S182158)
- Bell A, Hewins B, Bishop C, Fortin A, Wang J, Creamer JL, et al. Traumatic Brain Injury, Sleep, and Melatonin-Intrinsic Changes with Therapeutic Potential. *Clocks Sleep.* 2023;5(2):177-203. doi: [10.3390/clocksleep5020016](https://doi.org/10.3390/clocksleep5020016)
- Zhao D, Wang H, Chen S, Yu D, Reiter RJ. Phytomelatonin: An Emerging Regulator of Plant Biotic Stress Resistance. *Trends Plant Sci.* 2021;26(1):70-82. doi: [10.1016/j.tplants.2020.08.009](https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.08.009)
- Repova K, Baka T, Krajcovicova K, Stanko P, Aziriova S, Reiter RJ, et al. Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16187. doi: [10.3390/ijms232416187](https://doi.org/10.3390/ijms232416187)
- Novais AA, Chuffa LG, Zuccari DA, Reiter RJ. Exosomes and Melatonin: Where Their Destinies Intersect. *Front Immunol.* 2021;12:692022. doi: [10.3389/fimmu.2021.692022](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.692022)
- Zhao ZM, Mei S, Zheng QY, Wang J, Yin YR, Zhang JJ, et al. Melatonin or vitamin C attenuates lead acetate-induced testicular oxidative and inflammatory damage in mice by inhibiting oxidative stress mediated NF- κ B signaling. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;264:115481. doi: [10.1016/j.ecoenv.2023.115481](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115481)
- Rehman SU, Ikram M, Ullah N, Alam SI, Park HY, Badshah H, et al. Neurological Enhancement Effects of Melatonin against Brain Injury-Induced Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegeneration via AMPK/CREB Signaling. *Cells.* 2019;8(7):760. doi: [10.3390/cells8070760](https://doi.org/10.3390/cells8070760)
- Cornelius C, Crupi R, Calabrese V, Graziano A, Milone P, Pennisi G, et al. Traumatic brain injury: oxidative stress and neuroprotection. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(8):836-53. doi: [10.1089/ars.2012.4981](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4981)
- Carretero M, Escames G, López LC, Venegas C, Dayoub JC, García L, et al. Long-term melatonin administration protects brain mitochondria from aging. *J Pineal Res.* 2009;47(2):192-200. doi: [10.1111/j.1600-079X.2009.00700.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00700.x)
- Toklu HZ, Hakan T, Biber N, Solakoğlu S, Oğünç AV, Sener G. The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats. *Free Radic Res.* 2009;43(7):658-67. doi: [10.1080/10715760902988843](https://doi.org/10.1080/10715760902988843)
- Maghool F, Khaksari M, Siahposht Khachki A. Differences in brain edema and intracranial pressure following traumatic brain injury across the estrous cycle: involvement of female sex steroid hormones. *Brain Res.* 2013;1497:61-72. doi: [10.1016/j.brainres.2012.12.014](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.014)
- Wang Z, Zhou F, Dou Y, Tian X, Liu C, Li H, et al. Melatonin Alleviates Intracerebral Hemorrhage-Induced Secondary Brain Injury in Rats via Suppressing Apoptosis, Inflammation, Oxidative Stress, DNA Damage, and Mitochondria Injury. *Transl Stroke Res.* 2018;9(1):74-91. doi: [10.1007/s12975-017-0559-x](https://doi.org/10.1007/s12975-017-0559-x)
- Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules.* 2018;23(2):509. doi: [10.3390/molecules23020509](https://doi.org/10.3390/molecules23020509)
- Alluri H, Wilson RL, Anasooya Shaji C, Wiggins-Dohlvik K, Patel S, Liu Y, et al. Melatonin Preserves Blood-Brain Barrier Integrity and Permeability via Matrix Metalloproteinase-9 Inhibition. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154427. doi: [10.1371/journal.pone.0154427](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154427)
- Naseem M, Parvez S. Role of melatonin in traumatic brain injury and spinal cord injury. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:586270. doi: [10.1155/2014/586270](https://doi.org/10.1155/2014/586270)
- Wu C, Du M, Yu R, Cheng Y, Wu B, Fu J, et al. A novel mechanism linking ferroptosis and endoplasmic reticulum stress via the circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX signaling in melatonin-mediated treatment of traumatic brain injury. *Free Radic Biol Med.* 2022;178:271-94. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.007](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.007)
- Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8638-83. doi: [10.3390/ijms14048638](https://doi.org/10.3390/ijms14048638)
- Ali T, Rahman SU, Hao Q, Li W, Liu Z, Ali Shah F, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation. *J Pineal Res.* 2020;69(2):e12667. doi: [10.1111/jpi.12667](https://doi.org/10.1111/jpi.12667)
- Wang J, Jiang C, Zhang K, Lan X, Chen X, Zang W, et al. Melatonin receptor activation provides cerebral protection after traumatic brain injury by mitigating oxidative stress and inflammation via the Nrf2 signaling pathway. *Free Radic Biol Med.* 2019;131:345-55. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.014)
- Blum B, Kaushal S, Khan S, Kim JH, Alvarez Villalba CL. Melatonin in Traumatic Brain Injury and Cognition. *Cureus.* 2021;13(9):e17776. doi: [10.7759/cureus.17776](https://doi.org/10.7759/cureus.17776)
- Xu Z, Zhang F, Xu H, Yang F, Zhou G, Tong M, et al. Melatonin affects hypoxia-inducible factor 1 α and ameliorates delayed brain injury following subarachnoid hemorrhage via H19/miR-675/HIF1A/TLR4. *Bioengineered.* 2022;13(2):4235-47. doi: [10.1080/21655979.2022.2027175](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2027175)
- Cao R, Li L, Zhang W, Lu J, Wang Y, Chen Q, et al. Melatonin attenuates repeated mild traumatic brain injury-induced cognitive deficits by inhibiting astrocyte reactivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;580:20-7. doi: [10.1016/j.bbrc.2021.09.025](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.09.025)
- Cassimatis M, Browne G, Orr R. The Utility of Melatonin for the Treatment of Sleep Disturbance After Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023;104(2):340-9. doi: [10.1016/j.apmr.2022.09.018](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.09.018)
- Grima NA, Rajaratnam SM, Mansfield D, McKenzie D, Ponsford JL. Poorer sleep quality predicts melatonin response in patients with traumatic brain injury: findings from a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(8):1545-51. doi: [10.5664/jcsm.9234](https://doi.org/10.5664/jcsm.9234)
- Lorente L, Martín MM, Ruiz C, Abreu-González P, Ramos-Gómez L, Argueso M, et al. Serum melatonin levels in predicting mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40(6):100966. doi: [10.1016/j.accpm.2021.100966](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100966)