



ФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ PHYSIOLOGY OF STRESS INFLUENCES

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-3-221-231


ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Сукцинатдегидрогеназа как новая мишень для связывания мелатонина в комплексном лечении сахарного диабета

К.С. Эльбекьян¹  , Е.В. Маркарова¹, Л.С. Унанян² ,

Е.И. Дискаева¹ , Ю.В. Первушин¹, Ф.А. Биджиева¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Российская Федерация

²Российско-Армянский университет, Институт биомедицины и фармации,
лаборатория структурной биоинформатики, г. Ереван, Армения
 karinasgma@inbox.ru

Аннотация. *Актуальность.* Аллоксан, разрушая β -клетки поджелудочной железы, провоцирует гипергликемию, что становится причиной гипоэнергетического состояния. В патогенезе диабета важную роль играет дисфункция митохондриальной сукцинатдегидрогеназы. Фармакотерапия сахарного диабета была и остается предметом многочисленных исследований. В последнее время внимание исследователей все чаще привлекает гормон шишковидной железы — мелатонин, благодаря своим биологическим и фармакологическим свойствам. *Целью исследования* являлось изучение влияния мелатонина на активность сукцинатдегидрогеназы как новой мишени при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете. *Материалы и методы.* Исследования проводили на самцах крыс линии Wistar массой 120—150 г, которые содержались на стандартной диете. Животные были разделены на 4 группы. Контрольной группе вводили физиологический раствор, второй группе вводили мелатонин в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 14 дней, экспериментальный диабет у животных моделировали внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 150 мг/кг диабетом. Четвертая группа животных получала мелатонин на фоне аллоксана. Активность сукцинатдегидрогеназы определяли в тканях печени и поджелудочной железы фотометрическим методом. Для проведения докинг-анализа использовались пакеты программ AutoDock Vina и AutoDock Tools. *Результаты и обсуждение.* Согласно полученным результатам под влиянием аллоксана в активности СДГ печени и поджелудочной железе возникают реципрокные отношения. Аллоксан вызывает увеличение активности СДГ в печени в 1,9 раза, а в ткани подже-

© Эльбекьян К.С., Маркарова Е.В., Унанян Л.С., Дискаева Е.И., Первушин Ю.В., Биджиева Ф.А., 2022



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

лудочной железы наблюдается достоверное снижение в 5 раз. Использование же мелатонина для животных с аллоксановым диабетом привело к снижению активности сукцинатдегидрогеназы в печени в полтора раза в сравнении с показателями крыс с аллоксановым диабетом. В поджелудочной железе, наоборот, активность фермента повышалась в 3,3 раза, что может указывать на восстановление функции β -клеток Лангерганса. **Выводы.** Мелатонин, блокируя домен А сукцинатдегидрогеназы, снижает гиперактивность фермента в печени, а в поджелудочной железе через свои специфические рецепторы (MP1 и MP2), присутствующие на поверхности мембран β - и α -клеток, оказывает прямое вмешательство в функцию клеточных элементов островков Лангерганса, восстанавливая их.

Ключевые слова: сахарный диабет, мелатонин, сукцинатдегидрогеназа, СДГ, молекулярный докинг

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Эльбекьян К.С., Первушин Ю.В. — концепция и дизайн исследования; Унанян Л.С., Маркарова Е.В. — сбор и обработка материалов; Эльбекьян К.С., Унанян Л.С., Первушин Ю.В., Маркарова Е.В., Дискаева Е.И., Биджиева Ф.А. — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Работа с животными осуществлялась в соответствии с положениями Хельсинкской декларации о гуманном отношении к лабораторным животным (1964—2013).





Благодарности — неприменимо.


Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 26.04.2022. Принята 07.09.2022.

Для цитирования: Эльбекьян К.С., Маркарова Е.В., Унанян Л.С., Дискаева Е.И., Первушин Ю.В., Биджиева Ф.А. Сукцинатдегидрогеназа как новая мишень для связывания мелатонина в комплексном лечении сахарного диабета // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 3. С. 221—231. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-221-231

Succinate dehydrogenase as a new target for melatonin binding in the complex diabetes mellitus treatment

Karine S. Elbekyan¹  , Evgenia V. Markarova¹, Lernik S. Unanyan² ,
Elena I. Diskaeva¹ , Yurii V. Pervushin¹, Fatima A. Bidzhieva¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation
²Russian-Armenian University, Institute of Biomedicine and Pharmacy,
Laboratory of Structural Bioinformatics, Yerevan, Armenia
 karinasgma@inbox.ru

Abstract. Relevance. Alloxan, destroying the beta cells of the pancreas, provokes hyperglycemia, which causes a hypoenergetic state. Mitochondrial succinate dehydrogenase dysfunction plays an important role in the pathogenesis of diabetes. Pharmacotherapy of diabetes mellitus has been and remains the subject of numerous studies. Recently, the attention of researchers is increasingly attracted

by the hormone of the pineal gland — melatonin, due to its biological and pharmacological properties. *The aim of the study* was to study the effect of melatonin on the activity of succinate dehydrogenase as a new target in experimental alloxan-induced diabetes mellitus. *Materials and methods*. The studies were carried out on male Wistar rats, with an average mass of 120—150 g, which were kept on a standard diet. The animals were divided into 4 groups. The control group was injected with saline solution, the second group was injected with melatonin at a dose of 1 mg/kg daily for 14 days, experimental diabetes in animals was simulated by intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 150 mg/kg with diabetes. The fourth group of animals received melatonin on the background of alloxan. Succinate dehydrogenase activity was determined in liver and pancreatic tissues by photometric method. For the docking analysis, the AutoDock Vina and AutoDock Tools software packages were used. *Results and Discussion*. According to the results obtained, reciprocal relationships arise under the influence of alloxan in the activity of SDH in the liver and pancreas. Alloxan causes an increase in the activity of SDH in the liver by 1.9 times, and in the pancreatic tissue there is a significant decrease — by 5 times. The use of melatonin for animals with alloxan diabetes led to a decrease in the activity of succinate dehydrogenase in the liver by one and a half times in comparison with the indicators of rats with alloxan diabetes. In the pancreas, on the contrary, the activity of the enzyme increased by 3.3 times, which may indicate the restoration of the function of Langerhans beta cells. *Conclusion*. Melatonin blocking succinate dehydrogenase domain A reduces the hyperactivity of the enzyme in the liver, and in the pancreas through its specific receptors (MR1 and MR2) present on the surface of the membranes of β - and α -cells directly interferes with the function of the cellular elements of the islets of Langerhans, restoring them.

Keywords: diabetes, melatonin, succinate dehydrogenase (SDH), molecular docking.

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. K.S. Elbekyan, Yu.V. Pervushin — concept and design of the study; L.S. Unanyan, E.V. Markarova — collection and processing of materials; K.S. Elbekyan, L.S. Unanyan, Yu.V. Pervushin, E.V. Markarova, E.I. Diskaeva, F.A. Bidzhieva — analysis of the received data, writing the text. All authors have made significant contributions to the manuscript writing, read and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. Work with animals was carried out in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki on the Humane Treatment of Laboratory Animals (1964—2013).

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 26.04.2022. Accepted 07.09.2022.

For citation: Elbekyan KS, Markarova EV, Unanyan LS, Diskaeva EI, Pervushin YuV, Bidzhieva FA. Succinate dehydrogenase as a new target for melatonin binding in the complex diabetes mellitus treatment. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(3):221—231. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-221-231

Введение

Сахарный диабет продолжает оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения. В связи с широким распространением заболевания за последние несколько десятилетий необходимо принимать меры, направленные на решение тех амфиболических путей, которые возникают на метаболических перекрестках [1]. Согласно литературным данным на сегодняшний день изучение сахарного

диабета ведется по различным направлениям, одним из которых является изучение образования активных форм кислорода [1—4].

На сегодняшний день накоплено достаточное количество экспериментальных и клинических данных, подчеркивающих также тесную связь между энергетическими и обменными нарушениями [5]. В свете этих суждений изучение митохондриальных ферментов играет особую роль. Для оценки вклада

сдвигов в энергетическом обмене, при описании характера протекания болезни, была проведена оценка показателей активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в печени и поджелудочной железе.

СДГ является уникальным ферментом. С одной стороны, принимая участие в цикле трикарбоновых кислот, в ходе которой осуществляется прямой перенос водорода с субстрата на флавопротеин без участия НАД, с другой стороны, фермент локализован на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий, где участвует в передаче восстановленных эквивалентов дыхательной цепи на уровне убихинона [6]. Однако в современной литературе имеется ограниченное количество работ, изучающих сдвиги в активности СДГ с изменением биоэнергетики клетки при сахарном диабете. С другой стороны, рациональная фармакотерапия сахарного диабета была и остается предметом многочисленных научных и клинических исследований. По мнению ряда авторов, наиболее перспективным по биологическим и фармакологическим свойствам является гормон шишковидной железы — мелатонин. Возможно, это объясняется, с одной стороны, способностью гормона регулировать функции многих органов и систем организма, а с другой — проявлением универсальных терапевтических свойств самим мелатонином. Существующие в литературе экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мелатонин способен успешно инактивировать свободные радикалы кислорода, азота, ограничивать процессы перекисного окисления липидов и нормализовать окислительно-восстановительное состояние клетки при сахарном диабете [7, 8]. Есть огромное количество работ, подтверждающих, что мелатонин способен повысить антиоксидантный статус организма в целом, обладая адаптогенным, иммуномодуляторным [8] и другими эффектами.

Сегодня в клинической практике мелатонин не применяется в лечении сахарного диабета. Однако, из выше изложенного, вытекает актуальность исследования возможности применения мелатонина в качестве нового терапевтического направления при лечении сахарного диабета.

Цель данного исследования заключалась в изучении влияния мелатонина на активность сукцинатдегидрогеназы как новой мишени при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете.

Материалы и методы

Исследования проводили на самцах крыс линии Вистар с массой тела 120—150 г, которые находились на стандартной диете в условиях вивария Центра экспериментального моделирования научно-инновационного объединения Ставропольского государственного медицинского университета. Изучали четыре группы животных в каждой по 10 особей (самцы массой 150—160 г). Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенции “International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals” (Geneva, 1990), а также Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении человека к животным (редакция 2000 г.) [8]. Исследования одобрены этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 91 от 30.09.2020 г.).

Первая группа — контрольная группа (физиологический раствор), вторая группа — животные с аллоксаном (150 мг/кг) диабетом (ДИАЭМ, Россия), третьей группе вводили мелатонин (China) в дозе 1 мг/кг. Четвертая группа животных получала мелатонин на фоне аллоксана. Взаимодействие мелатонина и СДГ устанавливали с помощью молекулярного докинга. Для проведения докинг анализа использовались пакеты программ AutoDock Vina и AutoDock Tools.

Течение заболевания мониторировали по клиническим симптомам (снижение веса, полиурия, полидипсия) и по количеству глюкозы в крови.

Активность сукцинатдегидрогеназы определяли в тканях печени и поджелудочной железы фотометрически (UNICO-2100, USA) при длине волны 420 нм [10].

Для проведения докинг анализа использовались пакеты программ AutoDock Vina и AutoDock

Tools [11]. Пятикратная повторяемость двадцати начальных конформаций для каждого соединения, с объемом виртуального бокса, не более 27000 Å, что подтверждает достоверность результатов докинга [1]. Величину континуума исчислений приняли равной 500. Созданная нами программа на основе алгоритма FOREL в среде Python [12] позволяла провести процесс кластеризации и визуализации результатов докинг анализа. Проводился с использованием программы, созданной нами на основе алгоритма.

Константа связывания мелатонина и сукцинат-дегидрогеназы со своими мишенями определялась уравнением:

$$\Delta G_{exp} = -RT \ln \left(\frac{1}{K} \right),$$

где ΔG — энергия Гиббса; R — универсальная газовая постоянная; T — абсолютная температура; K — константа связывания.

Статистическая обработка результатов экспериментального исследования была проведена с помощью программного пакета Statistica 12. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_1 и Q_3). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна — Уитни, три и более с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу — Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна — Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения. Различия считали статистически значимыми при.

Результаты и их обсуждение

Для создания модели сахарного диабета в наших экспериментах был использован аллоксан. Проявление клинической картины позволяет предположить, что аллоксан в дозе 150 мг/кг приводит к развитию экспериментального диабета (Таб. 1).

Интегральные показатели состояния животных и содержания глюкозы в крови у здоровых крыс и с экспериментальным диабетом (n = 10, Me (Q1/Q3))

Таблица 1.

Параметр	Масса тела, г	Потребление воды, мл/сут	Диурез мл/сут	Глюкоза, ммоль/л
Контрольная группа	192 188/200	14 13.5/19	10 6/15	4,4 4,1/4,9
Аллоксан (150 мг/кг)	149* 145/159	29* 25/35	36.5* 34/40	6,88* 6,79/6,93

Примечание: * — статистически значимые отличия группы А от группы 1 ($p < 0,05$)

Integral indicators of animal health and blood glucose of normal rats and experimental diabetes (n = 10, (Me (Q1/Q3))

Table 1.

Parameter	body weight	water consumption, ml/day	Diuresis ml/day	Glucose mmol / l
Control group animals	192 188/200	14 13.5/19	10 6/15	4,4 4.1/4.9
Alloxan (150 mg/kg)	149* 145/159	29* 25/35	36.5* 34/40	6,88* 6.79/6.93

Note: * — statistically significant differences between Group A and Group 1 ($p < 0,05$)

Внутрибрюшинное введение аллоксана и мелатонина привело к изменению активности СДГ как в печени, так и в поджелудочной железе (Рис. 1).

Введение токсина способствовало повышению активности фермента в гомогенате печени до 0,75 нмоль/мг белка (в сравнении с данными контрольной группы крыс — 0,4 нмоль/мг белка,

$p < 0,05$). При изучении активности СДГ в ткани поджелудочной железы после введения аллоксана регистрировался выраженный спад активности фермента (0,12 нмоль/мг белка, у крыс в контроле — 0,6 нмоль/мг белка, $p < 0,05$), что может провоцировать падение интенсивности работы цикла Кребса в результате гибели β — клеток Лангерганса.

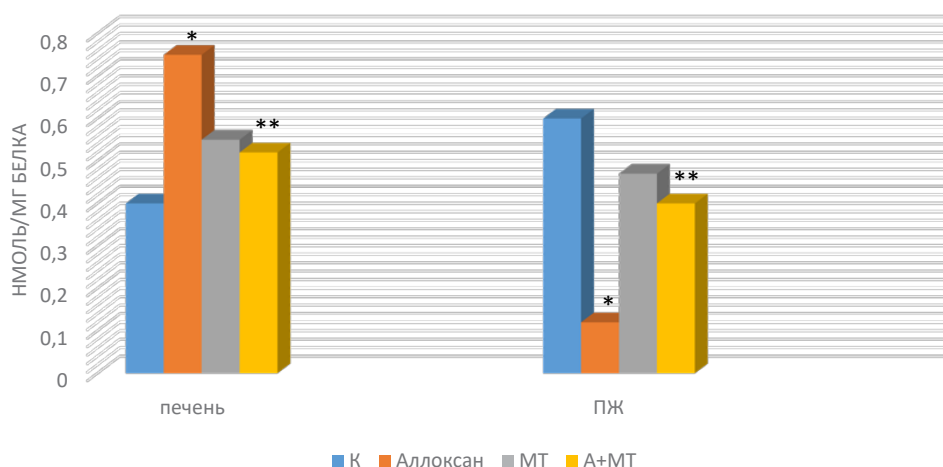


Рис.1. Изменение активности фермента сукцинатдегидрогеназы при введении аллоксана и мелатонина

* – статистически значимые отличия от показателя контрольной группы ($p < 0,05$)

** – статистически значимые отличия ($p < 0,01$) между показателями группы М+А в сравнении группой А

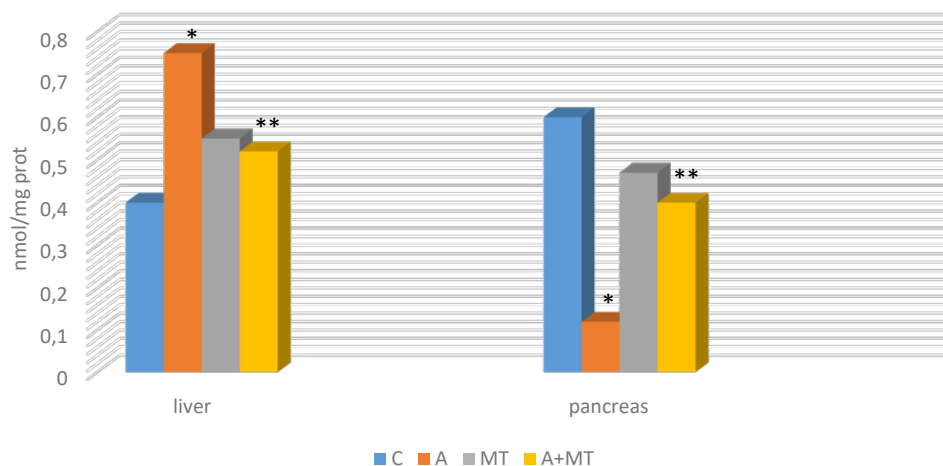


Fig.1. Change in the activity of the enzyme succinate dehydrogenase with the introduction of alloxan and melatonin

* – statistically significant differences from the indicator of the control group ($p < 0.05$)

** – statistically significant differences ($p < 0.01$) between the indicators of the M+A group in comparison with the group A

В группе животных, которым вводили только мелатонин в дозе 1 мг/кг в вечернее время суток, активность СДГ и в ткани печени, и в поджелудочной железе соответствовала средним значениям контрольной группы. Использование же мелатонина для животных с аллоксановым диабетом привело к снижению ($p < 0,01$) активности сукцинатдегидрогеназы в печени до 0,5 нмоль/мг белка в сравнении с показателями крыс с аллоксановым диабетом (0,75 нмоль/мг белка). В поджелудочной железе, наоборот, активность фермента повышалась с 0,12 нмоль/мг до 0,4 нмоль/мг белка, что может указывать на восстановление функции β -клеток Лангерганса.

Таким образом, согласно полученным результатам под влиянием аллоксана в активности СДГ печени и поджелудочной железе возникают реципрокные отношения. Аллоксан вызывает резкое увеличение активности СДГ в печени, а в ткани поджелудочной железы наблюдается достоверное снижение. Если учитывать, что концентрация АТФ способна регулировать высвобождение инсулина β -клетками поджелудочной железы, то нарушение их целостности способно привести к разобщению процессов окислительного фосфорилирования, что

может способствовать синтезу концентрации АТФ ниже порогового. Следствием этого может являться нарушение процесса высвобождения инсулина и развития диабета [6].

С другой стороны, повышение активности фермента в тканях печени крыс указывает на ускорение функционирования цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). Возможно, что такая активация цикла Кребса в условиях токсического действия аллоксана необходима для адаптации клеточного метаболизма в гепатоцитах.

С помощью молекулярного докинга нам впервые удалось установить взаимодействие мелатонина и СДГ.

СДГ представляет собой гетеротетрамерный мембранно-протеиновый комплекс, у которого ключевую роль в процессе метаболизма играет субъединица А, где формируется основной каталитический центр — FAD (флавин-адениндинуклеотид) домен, обеспечивающий цепь переноса электронов Fe-S.

Результаты докинг-анализа показывают связывание мелатонина в каталитическом домене SDHA (Рис. 2). Кластерный анализ полученных мест связывания мелатонина с субъединицей SDHA указывает, что все полученные конформеры формируют единый кластер, с отклонением $\leq 0,04$ нм друг относительно друга.

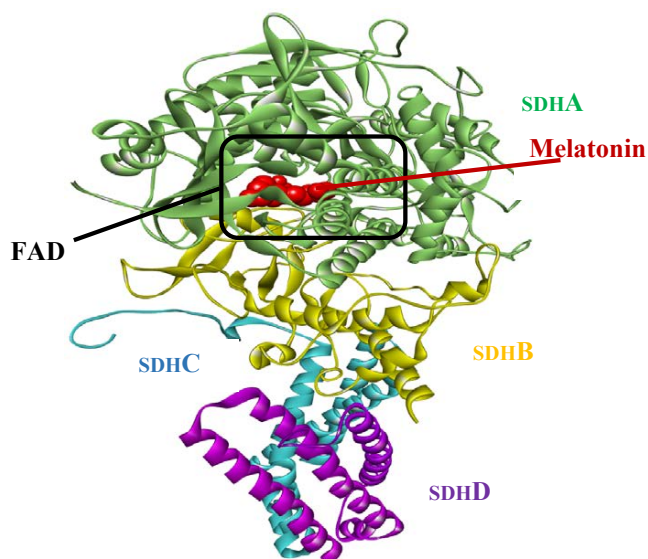


Рис. 2. Расположение молекулы мелатонина в FAD домене цепи SDHA
Fig. 2. Location of the melatonin molecule in the FAD domain of the SDHA chain

Конформационная карта взаимодействия мелатонина с сукцинатдегидрогеназой была построена на основе величин свободной энергии Гиббса ккал/моль и константы связывания комплексообразования равной (при среднеквадратическом отклонении $\leq 0,2$ нм). Результаты анализа подтверждают, что при комплексообразовании вовлекаются аминокислотные остатки, образующие FAD домен (Рис. 3А) за счет водородных и Ван-дер-Ваальсовых сил (Рис. 3В). Первая водородная связь установлена между карбонильной группой Тир 202 и аминогруппой пентозного кольца мелатонина с дистанци-

ей 2,11 Å. Вторая водородная связь образовывалась между карбоксильной группой фенольного кольца мелатонина и цианогруппой Gly14 с расстоянием 3,51 Å [1].

Наблюдались также единичные гидрофобные взаимодействия с Lys 38. Необходимо отметить, что мелатонин практически блокирует каталитический домен, о чем свидетельствует полученная карта энергетической оболочки мелатонина и сопряженных аминокислотных остатков, вовлеченных в комплексообразование (Рис. 4).

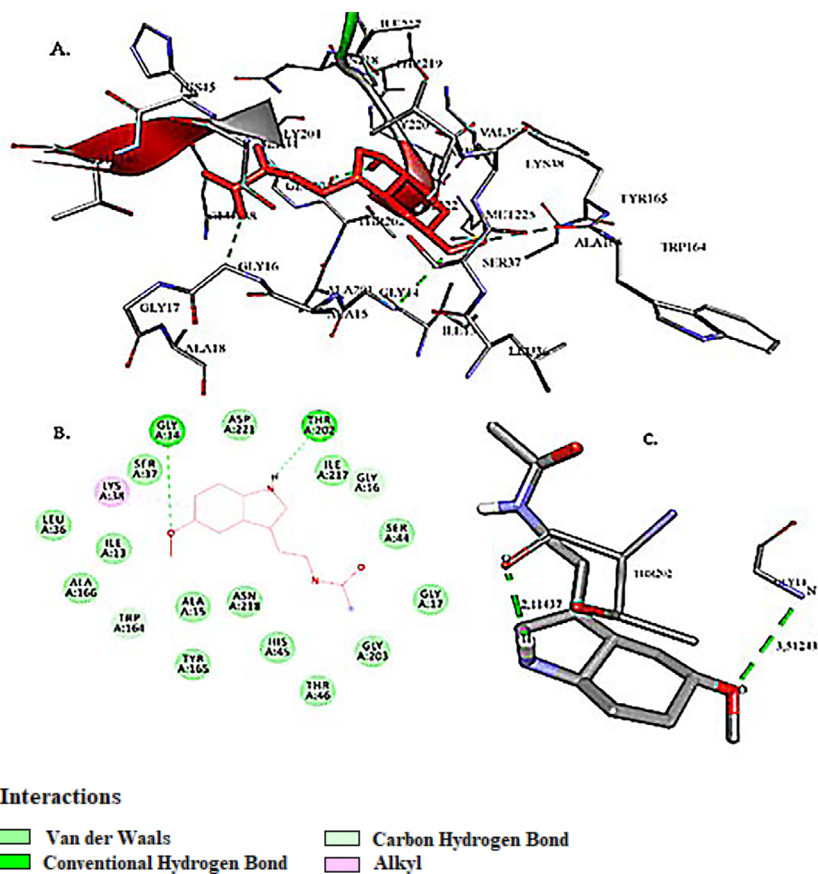


Рис. 3. Визуализация взаимодействия мелатонина в каталитическом центре сукцинатдегидрогеназы. (А) пространственное расположение мелатонина (мелатонин обозначен красным цветом); (В) конформационная карта комплексообразования; (С) наблюдаемые водородные связи

Fig.3. Visualization of melatonin interaction in the catalytic center of succinate dehydrogenase. (A) spatial location of melatonin (melatonin is indicated in red); (B) conformational map of complexation; (C) observed hydrogen bonds

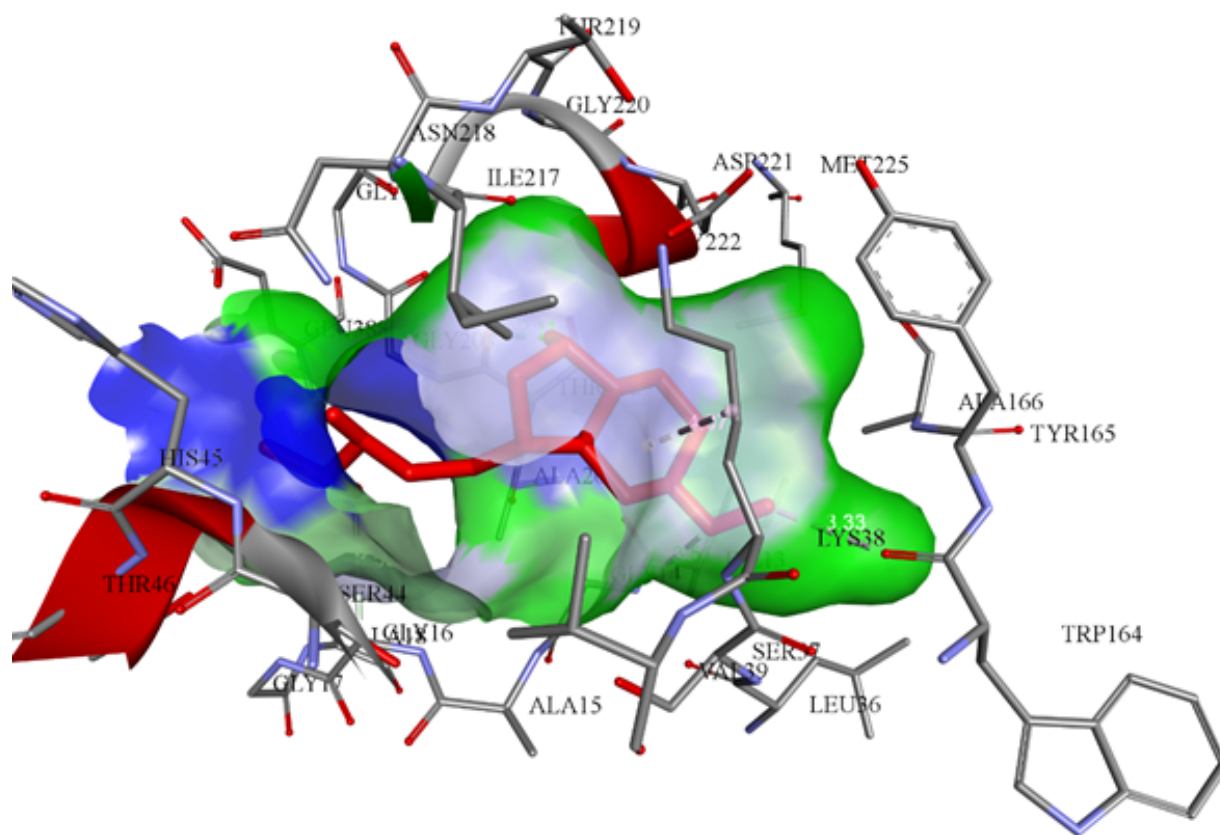


Рис. 4. Визуализация энергетической оболочки мелатонина в FAD домене SDHA субъединицы (мелатонин обозначен красным цветом)

Fig. 4. Visualization of the melatonin energy envelope in the FAD domain of the SDHA subunit (melatonin is indicated in red)

Анализ взаимодействия гормона в каталитическом центре фермента, а также пространственное расположение мелатонина и ее конформационная карта комплексообразования позволили прийти к выводу о том, что мелатонин приводит к блокированию каталитического домена А субъединицы сукцинатдегидрогеназы.

Заключение

Резюмируя полученные нами данные, можно утверждать, что адаптация организма к условиям аллоксанового диабета осуществляется на нескольких уровнях. Аллоксан, разрушая β-клетки поджелудочной железы, разобщает процесс окислительного

фосфорилирования, клетки поджелудочной железы не способны к созданию пороговой концентрации АТФ. Возникшее гипоэнергетическое состояние способствует нарушению процесса высвобождения инсулина, что в дальнейшем приводит к развитию гипергликемии. С другой стороны, в печени при компенсации гипоэнергетического состояния наблюдается активация так называемого гена ChREBP (белок, связывающий элемент углеводного обмена), являющегося фактором транскрипции, реагирующим на глюкозу [13—16]. Данный белок имеет 5 доменов, реагирующих на глюкозу. Если содержание глюкозы низкое, то активируются 1—4 домены. Гипергликемия способствует активации домена MRC5, который дефосфорилирует белок ChREBP

и способствует транслокации в ядро клетки. Под влиянием этого белка активируются гены, кодирующие гликолитические ферменты, которые играют роль в регуляции метаболического и энергетического гомеостаза. К таким генам относится и ген сукцинатдегидрогеназы [17—21]. Последняя, являясь единственным ферментом, участвующим и в ЦТК и в ЦПЭ, способствует энергизации метаболизма. Стимуляция активности сукцинатдегидрогеназы в печени крыс указывает на активацию цикла Кребса в гепатоцитах в условиях аллоксанового, что необходимо для усиления поставок НАДН. Мелатонин, благодаря своим плейотропным свойствам, блокируя домен А сукцинатдегидрогеназы, способствует снижению гиперактивности фермента в печени. В поджелудочной железе через свои специфические рецепторы (MP1 и MP2), присутствующие на поверхности мембран β - и α -клеток как грызунов, так и человека, гормон оказывает прямое вмешательство в функцию клеточных элементов островков Лангерганса, восстанавливает их [8].

Библиографический список

1. Биджиева Ф.А. Особенности течения экспериментального аллоксан-индуцированного сахарного диабета и методы его коррекции. Диссертация на соискание кандидата медицинских наук: 1.5.4. Ставрополь. 2021. 24 с.
2. Lee H., Jose P.A. Coordinated Contribution of NADPH Oxidase- and Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species in Metabolic Syndrome and Its Implication in Renal Dysfunction // *Front Pharmacol.* 2021. № 12. P. 670076. doi: 10.3389/fphar.2021.670076
3. Pitocco D., Francesco Zaccardi, Enrico Di Stasio, Federica Romitelli, Stefano A Santini, Cecilia Zuppi, Giovanni Ghirlanda. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud.* // 2010. V. 7. № 1. P. 15—25. doi: 10.1900/RDS.2010.7.15
4. Гриненко Т.Н., Баллюзек М.Ф., Кветная Т.В. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме // *Клиническая медицина.* 2012. № 2. С. 30—34.
5. Koliaki C., Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *MolCellEndocrinol.* 2013. V. 379. № 1—2. P. 35—42. doi: 10.1016/j.mce.2013.06.002
6. Гати М.А., Семенова Е.В., Епринцев А.Т. Функционирование ферментов глиоксилатного цикла в клетках печени крыс в условиях экспериментального диабета // *Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов.* 2013. № 15. С. 53—59.
7. Ren B., Zhang W., Zhang W., Ma J., Pei F., Li B. Melatonin attenuates aortic oxidative stress injury and apoptosis in STZ-diabetes

rats by Notch1/Hes1 pathway // *J Sterid Biochem Mol Biol.* 2021. № 212. P. 105948. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105948

8. Арушанян Э.Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина // *Клиническая медицина.* 2013. № 2. С. 4—8.
9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg, 1986. 53 p.
10. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение активности сукцинатдегидрогеназы // *Методы биохимических исследований.* Ленинград. ЛГУ. 1982. С. 210—212.
11. Ruth Huey, Garrett M Morris, Stefano Forli. Using AutoDock 4 and Vina with AutoDockTools: A Tutorial. Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory 10550 N. Torrey Pines Rd. La Jolla. California. 92037—1000USA 2012.
12. Саммерфилд М. Программирование на Python 3. Подробное руководство. СПб. СимволПлюс. 2009. 608 с.
13. Моханнад Г., Гати А., Федорин Д.Н., Полякова-Семенова Н.Д., Вашанов Г.А., Епринцев А.Т. Физиолого-биохимические механизмы адаптации крыс к условиям аллоксанового диабета // *Фундаментальные исследования.* 2013. № 1. С. 1256—1262.
14. Katz L.S., Baumel-Alterzon S. Adaptive and maladaptive roles for ChREBP in the liver and pancreatic islets // *J Biol Chem.* 2021. № 296. P. 100623. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100623
15. Uyeda K. Carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP): a key regulator of glucose metabolism and fat storage. *Biochem Pharmacol.* 2002. V. 63. № 12. P. 2075—80. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01012-2
16. Iizuka K. The Roles of Carbohydrate Response Element Binding Protein in the Relationship between Carbohydrate Intake and Diseases // *Int J Mol Sci.* 2021. V. 22. № 21. P. 12058 doi: 10.3390/ijms222112058
17. Postic C., Dentin R., Denechaud P., Girard J. ChREBP, a transcriptional regulator of glucose and lipid metabolism // *Annu Rev Nutr.* 2007. № 27. P. 179—92. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093618
18. Lee S., Xu H., Van Vleck A., Mawla A.M., Mao Li A., Ye J., Huising M.O., Annes J.P. β -Cell Succinate Dehydrogenase Deficiency Triggers Metabolic Dysfunction and Insulinopenic Diabetes // *Diabetes.* 2022. V. 71. № 7. P. 1439—1453. doi: 10.2337/db21-0834
19. Brière J.-J., Favier J., Ghouzzi V.E., Djouadi F., Bénit P., Gimenez A.-P., Rustin P. Succinate dehydrogenase deficiency in human // *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2005. № 62. P. 2317—2324. doi.org/10.1007/s00018-005-5237-6
20. Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes // *Curr Diabetes Rev.* 2013. V. 1. № 9. P. 25—53.
21. Kanamoto R., Su Y., Pitot H.C. Effects of glucose, insulin, and cAMP on transcription of the serine dehydratase gene in rat liver // *Arch Biochem Biophys.* 1991. V. 288. № 2. P. 562—6. doi: 10.1016/0003-9861(91)90236-c

References

1. Bidzhieva FA. Features of the course of experimental alloxan-induced diabetes mellitus and methods of its correction. Dissertation for Candidate of Medical Sciences: 1.5.4. Stavropol. 2021. (in Russian).

2. Lee H, Jose PA. Coordinated Contribution of NADPH Oxidase- and Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species in Metabolic Syndrome and Its Implication in Renal Dysfunction. *Front Pharmacol*. 2021;12:670076. doi: 10.3389/fphar.2021.670076
3. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, Ghirlanda G. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2010;7(1):15—25. doi: 10.1900/RDS.2010.7.15
4. Grinenko TN, Balluzek MF, Kvetnaya TV. Melatonin as a marker of the severity of structural and functional changes of the heart and blood vessels in metabolic syndrome. *Clinical medicine*. 2012;2:30—34. (in Russian).
5. Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;379(1—2):35—42. doi: 10.1016/j.mce.2013.06.002
6. Gati MA, Semenova EV, Eprintsev AT. Functioning of glyoxylate cycle enzymes in rat liver cells under conditions of experimental diabetes. *Organization and regulation of physiological and biochemical processes*. 2013. Issue 15. pp. 53—59. (in Russian).
7. Bin-Cheng Ren, Wen Zhang, Wei Zhang, Jian-Xing Ma, Fei Pei, Bu-Ying Li Melatonin attenuates aortic oxidative stress injury and apoptosis in STZ-diabetes rats by Notch1/Hes1 pathway. *J Sterid Biochem Mol Biol*. 2021 Sep; 212:105948. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105948
8. Arushanyan E.B. Universal therapeutic possibilities of melatonin. *Clinical Medicine*, No. 2, 2013. pp. 4—8. (in Russian).
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. coun. of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p.
10. Eshchenko N.D., Volsky G.G. Determination of succinate dehydrogenase activity. *Methods of biochemical research*. L: LSU, 1982. pp. 210—212. (in Russian).
11. Ruth Huey, Garrett M Morris, Stefano Forli Using AutoDock 4 and Vina with AutoDockTools: A Tutorial. Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory 10550 N. Torrey Pines Rd. La Jolla, California 92037—1000USA 2012.
12. Summerfield M. Programming in Python 3. Detailed guide. — Translated from English — St. Petersburg: Symbol Plus, 2009. 608 p. (in Russian).
13. Gati Mohammad Abdulrazzak Gati, Fedorin D.N., Polyakova-Semenova N.D., Vashanov G.A., Eprintsev A.T. Physiological and biochemical mechanisms of adaptation of rats to the conditions of alloxan diabetes. *Fundamental research*. 2013. No. 1. — pp.1256—1262. (in Russian).
14. Katz LS, Baumel-Alterzon S. Adaptive and maladaptive roles for ChREBP in the liver and pancreatic islets. *J Biol Chem*. 2021;296:100623. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100623
15. Uyeda K. Carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP): a key regulator of glucose metabolism and fat storage. *Biochem Pharmacol*. 2002;63(12):2075—80. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01012-2
16. Iizuka K. The Roles of Carbohydrate Response Element Binding Protein in the Relationship between Carbohydrate Intake and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12058 doi: 10.3390/ijms222112058
17. Postic C, Dentin R, Denechaud P, Girard J. ChREBP, a transcriptional regulator of glucose and lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:179—92. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093618
18. Lee S, Xu H, Van Vleck A, Mawla AM, Mao Li A, Ye J, Huising MO, Annes J.P. Annes β -Cell Succinate Dehydrogenase Deficiency Triggers Metabolic Dysfunction and Insulinopenic Diabetes. *Diabetes*. 2022 Apr 26; doi: 10.2337/db21—0834
19. Brière JJ, Favier J, Ghouzzi VE, Djouadi F, Bénit P, Gimenez AP, Rustin P. Succinate dehydrogenase deficiency in human. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2005; 62:2317—2324. doi.org/10.1007/s00018-005-5237-6
20. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(1):25—53.
21. Kanamoto R, Su Y, Pitot HC. Effects of glucose, insulin, and cAMP on transcription of the serine dehydratase gene in rat liver. *Arch Biochem Biophys*. 1991;288(2):562—6. doi: 10.1016/0003—9861(91)90236-c

Ответственный за переписку: Эльбекьян Карине Сергеевна — доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой общей и биологической химии, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310. E-mail: karinasigma@inbox.ru
 Эльбекьян К.С. SPIN-код 4449-1250; ORCID 0000-0003-2403-8663
 Унанян Л.С. ORCID 0000-0002-6913-0175
 Дискаева Е.И. SPIN-код 5348-4934; ORCID 0000-0002-6095-7010
 Первушин Ю.В. SPIN-код 9557-0420

Corresponding author: Elbekyan Karine Sergeevna — PhD, MD, Associate Professor, Head of the Department of General and Biological Chemistry, Stavropol State Medical University, 355017, Mira str., 310, Stavropol, Russian Federation. E-mail: karinasigma@inbox.ru
 Elbekyan K.S. ORCID 0000-0003-2403-8663
 Unanyan L.S. ORCID 0000-0002-6913-0175
 Diskaeva E.I. ORCID 0000-0002-6095-7010