

## СВЯЗЬ ПАТОЛОГИИ НЕЙРАЛЬНЫХ СТРУКТУР ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

Рева И.В.<sup>1,3</sup>, Верин В.К.<sup>2</sup>, Кожухарь В.Г.<sup>4</sup>, Садовая Я.О.<sup>1</sup>, Злобнова Н.В.<sup>1</sup>, Волков А.Е.<sup>1</sup>,  
Зудина А.А.<sup>1</sup>, Красников Ю.А.<sup>1</sup>, Сергиевич А.А.<sup>1</sup>, Рева Г.В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (СЗГМУ), Санкт-Петербург, e-mail: vladimir.verin@spbmapo.ru;

<sup>3</sup>Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ», Санкт-Петербург, e-mail: v.kojukhar@yandex.ru

Проведён анализ связи патологии структур нейроэндокринной системы и органа зрения. Указано, что нейродегенеративные процессы в головном мозге и зрительной системе связаны между собой, являются зависимыми от уровня мелатонина. Это обусловлено не только наличием у нейронов мембранных рецепторов на мелатонин, но и общностью происхождения нейроглии мозга, сетчатки, прозрачных сред глаза и эпифиза. Широкий спектр фармакологического воздействия эпифизарного мелатонина в ходе нейродегенеративных процессов свидетельствует о его ключевой роли в патогенезе рассеянного склероза, болезни Хантингтона, острой и хронической ишемии головного мозга, ведущих к инвалидизации и являющихся социально значимыми. Данные о важной роли мелатонина в развитии сахарного диабета I и II типа свидетельствуют о его индукторной роли в запуске неоваскуляризации прозрачных сред глаза человека, ведущей к необратимой утрате зрительных функций. Рассмотрена возможная общность происхождения прозрачных структур глаза человека, мозгового песка и корковой нейроглии, секретирующей кристаллины, обладающей А-иммунореактивностью. Впервые указано, что прогениторный пул стволовых клеток, участвующих в образовании прозрачных сред глаза, мозгового песка эпифиза и корковых формаций, может дифференцироваться из нейроглиальных мигрантов из зоны формирования глазного бокала, получивших общую программу развития. Разработка и доказательство концепции источников и механизмов развития нейроэндокринной и зрительной систем будет служить фундаментальной платформой для получения материала при использовании перспективного неиссякаемого источника для клеточной трансплантологии не только в нейрохирургии, офтальмологии, эндокринологии, но и онкологии. Авторы предполагают связь в возникновении дегенеративных заболеваний мозга и сетчатки глаза с нарушениями циркадных ритмов и адаптации организма к условиям окружающей среды. Дана оценка существующих данных и их противоречий с детальным анализом, рассмотрены вопросы потенциальных направлений в исследованиях и дальнейших перспектив изучения происхождения прозрачных сред глаза, мозгового песка и нейроглии мозга, секретирующей кристаллины. Результаты будут способствовать разработке стратегий профилактики и лечения ишемических и нейродегенеративных процессов.

Ключевые слова: эпифиз, нейроглия, мозговой песок, ишемия, стволовые клетки, циркадные ритмы, адаптация, нейродегенерация, мелатонин.

## CONNECTION OF THE PATHOLOGY OF NEURAL STRUCTURES OF THE VISUAL ANALYZER AND NEURO-ENDOCRINE SYSTEM OF THE BRAIN

Reva I.V.<sup>1,2</sup>, Verin V.K.<sup>3</sup>, Kojukhar V.G.<sup>4</sup>, Sadovaya Ya.O.<sup>1</sup>, Zlobnova N.V.<sup>1</sup>, Volkov A.E.<sup>1</sup>,  
Zudina A.A.<sup>1</sup>, Krasnikov Yu.A.<sup>1</sup>, Sergievich A.A.<sup>1</sup>, Reva G.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: vladimir.verin@spbmapo.ru;

<sup>3</sup>International Medical Research and Education Center, Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru;

<sup>4</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University; Saint-Petersburg, e-mail: v.kojukhar@yandex.ru

The analysis of the connection pathology of the structures of the neuroendocrine system and the organ of vision. A wide range of pharmacological effects of epiphyseal melatonin during neurodegenerative processes indicates its key role in the pathogenesis of multiple sclerosis, Huntington's disease, acute and chronic cerebral ischemia, leading to disability and being socially significant. Data on the important role of melatonin in the development of diabetes mellitus type I and II indicate its inductor role in triggering the neovascularization of the transparent the environment of the human eye, leading to irreversible loss of visual functions. A possible common origin of the transparent structures of the human eye, brain sand, and cortical neuroglia secreting crystalline with A-immunoreactivity is considered. For the first time stated that the progenitor pool of stem cells can differentiate from

neuroglial migrants from the zone of the formation of the eye cup, which received a general development program. The development and proof of the concept of sources and mechanisms of development of the neuroendocrine and visual systems will serve as the fundamental platform for obtaining material for creating and providing an unlimited source in cell replacement therapy in neurosurgery, ophthalmology, endocrinology, oncology. The authors suggest a connection in the occurrence of degenerative diseases of the brain and retina with circadian rhythms and the adaptation of the organism to environmental conditions. An assessment of existing data and their contradictions with a detailed analysis is given, the questions of potential directions in research and further prospects for studying the origin of transparent media of the eye, brain sand and brain neuroglia secreting crystalline are considered. The results will contribute to the development of strategies for the prevention and treatment of ischemic and neurodegenerative processes.

Keywords: epiphysis, neuroglia, brain sand, ischemia, stem cells, circadian rhythms, adaptation, neurodegeneration, melatonin.

**Актуальность.** Согласно данным ВОЗ, одной из основных причин инвалидности человека являются нейродегенеративные процессы в корковых формациях головного мозга и органе зрения [1]. Хотя гибель нейронов возникает по различным патогенетическим причинам, как следствие, развиваются прогрессирующие неврологические симптомы со специфическими нарушениями зрения. Появляется все больше доказательств, что глия играет ключевую роль в повреждении нервов после гипоксии-ишемии [2]. Для болезни Хантингтона, рассеянного склероза и церебральной ишемии характерны различные изменения уровня мелатонина [3]. Ritzenthaler T., Nighoghossian N., Berthiller J. et al. (2015) считают, что мелатонин может обладать потенциальными нейропротективными свойствами [4]. Одним из факторов риска могут быть вахтовая и ночная работа, которая, согласно данным Basler M., Jetter A., Fink D. (2014), является фактором риска для развития ишемии нейронов мозга и кардиомиоцитов [5]. В этих процессах важную роль играет эпифиз, как источник гормона мелатонина, физиологическое значение которого интенсивно исследуется в последние десятилетия. Установлены морфологические изменения структуры эпифиза при различных внешних воздействиях и их связь с патологией зрительной системы. Liu X., Niu X, Feng Q., Liu Y. (2014) установили, что под влиянием ночных нагрузок и низких температур у лабораторных животных в эксперименте наблюдается слабое развитие комплекса Гольджи в пинеалоцитах, в цитоплазме которых отсутствуют гранулы мелатонина [6; 7]. Следует отметить, что имеющиеся в доступной литературе данные фрагментарны и не содержат обобщающих сведений о патогенетической связи развития ассоциированной с недостаточностью выработки мелатонина патологии мозга и сетчатки. В связи с этим для социально-экономической сферы особую актуальность приобретают аналитические исследования развивающейся патологии зрительной и нейроэндокринной систем на фоне нарушения циркадных ритмов у работников, связанных с вахтовой работой, что определило направление наших исследований.

**Целью нашей работы** явился анализ и обобщение литературных данных по вопросу связи нарушения выработки мелатонина эпифизом с нейродегенеративными процессами в нейронах центральной нервной и зрительной систем.

**Материалом** для исследования послужили имеющиеся в доступной литературе данные

по вопросу о связи патологии мозга и зрительной системы с нарушением выработки мелатонина. **Метод исследования** заключался в анализе данных по вопросу защитной роли мелатонина в нейродегенеративных процессах в нервной системе, эндокринной патологии и канцерогенезе, особенно в геронтологических группах пациентов, о связи мозгового песка и уровня мелатонина, вырабатываемого эпифизом.

**Результаты исследования.** Синтезирующийся из триптофана мелатонин является гормоном, секретлируемым не только пинеалоцитами, но и периферическими glanduloцитами, обладает очень широким спектром фармакологической активности и способен участвовать в генерализованной защите как центральной нервной системы, так и внутренних органов от повреждений. Эпифиз, участвующий у млекопитающих в регуляции эндокринных функций, представляет собой рудиментарный третий глаз низших позвоночных, в процессе эволюции погружившийся вглубь мозга. В процессе эволюции, лишившись собственных фоторецепторных клеток, железа всё-таки сохраняет тесные связи со зрительным анализатором, как периферической, так и корковой его частями. Посредством своих биологически активных соединений, и прежде всего основного гормона мелатонина, шишковидная железа обеспечивает контроль за передачей зрительных потенциалов и участвует в реализации физиологических эффектов света на органые структуры. Мелатонин, как один из основных гормонов мозговой железы эпифиза, широко представлен не только во всех структурах глаза, но главным образом в сетчатке. Именно в сетчатке идентифицируется высокая плотность специфических мелатониновых рецепторов. Смена дня и ночи является индуктором запуска множества физиологических процессов. Нарушение светового режима в условиях вахтовых работ является фактором риска для развития патологии органа зрения и нейроэндокринной системы. Однако исследования на современном этапе проведены в плане изучения рисков малигнизации различных отделов репродуктивной системы женщин, роли непрерывного освещения в онкогенезе. Значение мелатонина в механизме нейродегенерации свидетельствует о возможности его использования в консервативном лечении как для купирования рассеянного склероза, так и других патологических состояний, связанных с острым и хроническим нарушениями кровообращения в центральной нервной системе. Секретция мелатонина эпифизом осуществляется в соответствии с циркадным ритмом в течение суток в связи с температурным режимом, через аффилированные эндогенные циркадные ритмы, регулируя определённые физиологические функции. Экспериментальные исследования на животных и на клеточном уровне позволили выявить одну из ключевых ролей мелатонина в нормализации метаболизма углеводов через ингибирование выброса глюкозы, что особенно важно для понимания патогенеза сахарного диабета, а также подтвердили молекулярно-генетические находки вариантов рецептора мелатонина MTNR1B. Патогенез сахарного диабета связан с G-белком, который через рецепторы MT1 (в формате MTNR1A) и MT2 (кодируемых MTNR1B) у

высших позвоночных опосредует действие мелатонина [8]. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. свидетельствуют о главной роли мелатонина в развитии диабета I типа у детей младших возрастных групп [9]. Из этого следует, что низкий уровень мелатонина у детей можно объяснить тем, что шишковидная железа в раннем онтогенезе не имеет уровня развития дефинитивного эпифиза. Некоторые авторы утверждают о максимальном уровне секреции мелатонина в 2-3 года. После десяти лет эпифиз секретует гормоны, регулирующие половое созревание. Одно из значимых снижений функции эпифиза происходит с наступлением менопаузы. Этим объясняется частота инсультов и онкологии у женщин именно в этой возрастной группе. Maślińska D., Laure-Kamionowska M., Deręgowski K., Maśliński S. (2010) придерживаются концепции образования мозговых песчинок в эпифизе с секреторной активностью тучных клеток, расположенных под капсулой перивазально по периметру кристаллизующихся структур [10]. Bulc M., Lewczuk B., Prusik M. (2010, 2013) связывают образование песка с клетками шишковидной железы [11; 12]. Нами выявлены мозговые песчинки как в шишковидной железе, так и в ткани мозга в области дна третьего желудочка, подобные находки описаны Admassie D., Mekonnen A. (2009), отметившими увеличение с возрастом кальцификатов в сосудистых сплетениях мозга [13]. Grases F., Costa-Bauzá A., Prieto R.M. (2010) отметили снижение синтеза мелатонина с возрастом у пациентов с болезнью Альцгеймера, что подтверждает корреляцию гормона с мозговым песком, как и в группе риска с инсультом [14]. Авторы указали, что синтез мелатонина уменьшается с возрастом у всех людей, но наибольшее снижение отмечается у пациентов с болезнью Альцгеймера. Это может быть обусловлено тем, что мелатонин блокирует образование протеина бета-амилоида. Механизм, ответственный за это снижение, полностью не изучен, хотя известно, что шишковидная железа человека кальцинируется с возрастом. Возможно, кальцификация ведёт к повреждению ткани. Поэтому отсутствие ингибиторов кристаллизации может быть фактором риска развития болезни Альцгеймера. Turgut A.T., Sönmez I., Cakıt B.D. (2008) нашли значительные корреляции кальцификации эпифиза и дегенеративных процессов в межпозвоночных дисках, а также связь с атеросклерозом брюшной аорты [15]. Известно, что эпифиз, как важнейшее звено нейрогуморальной системы, участвует в обеспечении регуляции деятельности многих органов и систем в зависимости от внешних условий, и не только годовых и суточных ритмов, но и температурных показателей, силы электромагнитного поля, воздействия радиации. Эпифиз имеет тесные связи не только со зрительным анализатором, но и активируется в зависимости от уровня освещения. Секреторная деятельность железы связана с увеличением кровотока в ночное время, поэтому несомненно важная роль железы в смене времени сна и бодрствования организма. Секреция гормона связана с программированной гибелью эпифизарных нейроглиоцитов, кальцификацией шишковидной железы, динамикой структурных отношений паренхимы и мозгового песка. Концептуально не исключается

одинаковая природа прозрачности мозгового песка эпифиза и преломляющих сред глаза. У низших позвоночных пинеалоциты идентичны фоторецепторным клеткам, на этом основании многие авторы утверждают о гомологичности эпифиза человека заднему шишковидному телу пресмыкающихся [16]. Песчинки мозгового песка первично флуоресцируют в ультрафиолетовых лучах, что может происходить благодаря наличию фосфорнокислого кальция. Голубая хемилюминесценция мозговых песчинок связана с особенностями метаболизма, возможно, вследствие содержания соединений изотопов урана, создавая патологические локальные очаги рентгеновского излучения. Неправильной формы многослойные концентрические структуры песка содержат как неорганический, так и органический компоненты. Неорганический в большей степени представлен солями кальция, в том числе: гидроксиапатитом; фосфатом кальция (Ca)  $Ca_3(PO_4)_2$ ; гидрофосфатом Ca -  $Ca_3(PO_4)_2 \cdot 3OH$ ; фосфатом Ca -  $Ca_3(PO_4)_2$  карбонатапатитом  $CaCO_3OH$ ; кальцитом  $CaCO_3$ . Для органического компонента характерно наличие индоламинов: мелатонина и серотонина, и производных триптофана: 5-гидрокситриптофола, 5-метокситриптамина, 5-метокситриптофола, норадреналина, адреногломерулотропина; пептидов: аргинина, вазотоцина, пинолина, тиреотропин релизинг-фактор. Мозговой песок не только обладает высокой прочностью, но и магнитными свойствами. По наблюдениям в наших исследованиях, мозговой песок притягивается к подносимой игле или металлическим инструментам. Результаты фазовоконтрастной микроскопии указывают на нейроглиальное происхождение мозговых песчинок вследствие свечения голубого цвета. Косвенное подтверждение дает голубое свечение миелиновых оболочек, связанное с нейроглией. Прозрачность хрусталика и прозрачность кристаллов мозгового песка позволяют не только предположить наличие общих источников развития, но и дальнейшую дифференцировку клеток в направлении способности секретировать светооптически прозрачную ткань. Также следует отметить, что кристаллы мозгового песка встречаются и в ткани головного мозга, в гипоталамусе. Требуются исследования в этом направлении для поиска доказательств участия в секреции мозгового песка нейроглии, способной секретировать кристаллины и являющейся иммунореактивной к витамину А. Таким образом, на современном этапе концепция происхождения мозгового песка в результате метаболической активности пинеалоцитов является наиболее убедительной. Остаётся не решённым вопрос о влиянии увеличения количества и размеров мозгового песка на патологические процессы, связанные с нейродегенерацией в корковых формациях и зрительной системе, катарактой и возрастной макулодистрофией. Шишковидная железа влияет на процессы старения, участвует в индукции сезонных депрессий и репродуктивных функций, оказывает антиоксидантное и антипролиферативное действие, влияет на клеточный иммунитет. Интимные связи микроциркуляторного русла эпифиза и эпифизарного песка указывают на возможность влияния на организм способом не гуморального характера. Концепции на основе

правильных представлений об источниках и механизмах развития нервной и сенсорных систем составляют главную теоретическую базу в выделении из плюрипотентных стволовых клеток материала с направленной дифференцировкой, и обеспечения клеточным материалом для консервативного лечения в клинической практике. На современном этапе отсутствует четкое представление о механизмах и источниках развития нейроэндокринных органов и зрительной системы человека, в основе имеющих общие по происхождению нейроглиальные мигранты. Патогенетически необоснованное лечение патологических состояний, связанных с отсутствием индуцированной миграции стволовой нейроглии, или снижением её функций вследствие геронтологических проблем, сопровождающихся нейродегенерацией, и, как следствие, ведущие к инвалидизации, говорит о значимости исследований по этой проблеме. На современном уровне не решены вопросы формирования различными типами клеток нейроэндокринных органов и органов зрения, а также факторов, координирующих развитие нейроэндокринной и зрительной системы. Направленная миграция и дифференцировка нейроглии представляет особый интерес из-за их участия в возникновении ассоциированных дегенеративных заболеваний мозга и сетчатки глаза, связанных с нарушениями циркадных ритмов и адаптацией организма к условиям окружающей среды. Молекулярно-генетические достижения в изучении механизмов этих патологий оставляют нерешёнными вопросы по сигналам, влияющим на ре- и экспрессию генов, что говорит о необходимости продолжения молекулярно-генетических исследований, достигших высоких результатов пока только в экспериментах на низших позвоночных и насекомых. Скучные данные о морфогенезе нейроэндокринной и зрительной систем человека являются препятствием для внедрения в практическое здравоохранение уже имеющихся результатов. Tikhonovich M.V. et al. (2018) относят к факторам, индуцирующим старение и патологию этих систем, изменения секреции макрофагов, гиалоцитов, клеток Мюллера, секрецию цитокинов, хемокинов и факторов роста, влияющих на пролиферацию [17]. Хирургическое лечение катаракты, ретинопатии и неоваскуляризации прозрачных сред глаза, возрастной макулодистрофии и глаукомы, нейродегенеративных расстройств будут разрабатываться на основе новых данных по морфогенезу в организме человека. Отмечена связь патогенеза глаукомы и изменений нервно-психических показателей у пациентов, что говорит об общности нейродегенеративных процессов в сетчатке, эпифизе и корковых формациях головного мозга человека. Данные Matteucci A. et al. (2013) о наличии в клетках Мюллера дисбиндина, продукта гена DTNBP1, подтверждают возможную причастность этого белка к зрительным нарушениям, связанным с нервно-психическими расстройствами. В сетчатке нейроны и глия генерируются из одного пула мультипотентных клеток-предшественников [18; 19]. По мнению Sung P.H., Lee F.Y., Lin L.C. et al. (2017) и Liu J.Y., Chen X.X., Chen H.Y. (2018), несмотря на экспрессию генома стволовых прогениторных ретинальных клеток (RPC), под воздействием внутренних транскрипционных и

внешних факторов в Мюллеровых клетках тем не менее сохраняются потенции стволовых [20; 21]. Yamagami T. et al. (2014) показано, что, хотя сигнализация  $\beta$ -катенин/Rax6 играет решающую роль в регенерации нейроглии, а индукция Wnt сигнализации в радиальной глии обеспечивает межклеточные взаимодействия, она практически не изучена у человека [22]. Jayaram N. et al. (2014) показали, что стволовая нейроглия (hMSCs) приобретает фенотипические и генотипические признаки релейных фоторецепторов в эксперименте, для интерпретации данных на организм человека пока отсутствует четкое представление о сроках геномных экспрессий [23]. Концепция о развитии структур нейроэндокринной и зрительной систем требует обновления и коррекции для правильного применения новых данных в клеточных технологиях. Новая эра лечения социально значимых патологий мозга и органа зрения связана с получением новых данных о мигрирующих камбиальных и стволовых клетках, установлением природы источников развития и механизмов индукции их миграции и направленной дифференцировки. Решение вопроса формирования прозрачных сред глаза с выявлением роли эпифиза в структуре и функциях системы зрительного анализатора позволит обеспечить разработку новых патогенетически обоснованных методов лечения нейродегенеративных заболеваний ЦНС и сетчатки.

**Заключение.** Имеющийся научный задел собственных исследований и данные доступной литературы свидетельствуют о связи инвалидизирующей социально значимой геронтологической патологии человека (катаракты, ВМД, глаукомы, нейродегенеративных расстройств) с общими нарушениями в системе нейроэндокринных органов и зрительного анализатора. Экспрессия нейроглиальных мигрантов в зону формирующихся прозрачных сред глаза человека и эпифиза из эктомезенхимы сопровождается дифференцировкой в направлении секреции белка S100B и кристаллинов. Кроме этого, нейроглиальные мигранты обладают функцией ингибирования ангиогенеза. При этом роль, значение и функции мозгового песка в эпифизе не изучены, многочисленные гипотезы о его роли в патологии нейродегенеративных процессов носят эмпирический характер. Тем не менее установлена связь нейродегенеративных процессов различной локализации с нарушением синтеза мелатонина эпифизом. Методы лечения нейродегенеративных заболеваний на основе клеточных технологий пока на стадии разработок и требуют совершенствования нейропротекции, основанной на реальных патогенетических механизмах взаимосвязанных процессов в структурах эпифиза, органа зрения и корковых формациях головного мозга.

**Выводы.** Анализ имеющихся данных свидетельствует об общности происхождения нейроглии прозрачных структур периферической части зрительного анализатора, корковых формаций головного мозга человека и пинеалоцитов эпифиза. Современное состояние проблемы нейропротекции диктует необходимость продолжения комплексного изучения данных вопросов для более глубокого представления о причинно-следственных связях между

клеточными взаимодействиями в нейральных структурах зрительного анализатора и нейроэндокринной системы мозга человека.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы Развития и научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 17.5740/2017/6.7.*

### Список литературы

1. Jiang S., Li T., Ji T., Yi W., Yang Z., Wang S., Yang Y., Gu C. AMPK: Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke. *Theranostics*. 2018 Aug 10. no.8(16). P.4535-4551. DOI: 10.7150/thno.25674.
2. Galinsky R., Davidson J.O., Dean J.M., Green C.R., Bennet L., Gunn A.J. Glia and hemichannels: key mediators of perinatal encephalopathy. *Neural Regen Res*. 2018 Feb. no.13(2). P. 181-189.
3. Paredes S.D., Rancan L., Kireev R., González A., Louzao P., González P., Rodríguez-Bobada C., García C., Vara E., Tresguerres J.A. Melatonin Counteracts at a Transcriptional Level the Inflammatory and Apoptotic Response Secondary to Ischemic Brain Injury Induced by Middle Cerebral Artery Blockade in Aging Rats. *Biores Open Access*. 2015 Oct 1. no.4(1). P. 407-416.
4. Ritzenthaler T., Nighoghossian N., Berthiller J., Schott A.M., Cho T.H., Derex L., Brun J., Trouillas P., Claustrat B. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J. Pineal Res*. 2009. Apr. no.46(3). P. 349-352.
5. Basler M., Jetter A., Fink D., Seifert B., Kullak-Ublick G.A., Trojan A. Urinary excretion of melatonin and association with breast cancer: meta-analysis and review of the literature. *Breast Care (Basel)*. 2014 Jul. no.9(3). P. 182-187.
6. Liu X., Niu X., Feng Q., Liu Y. Effect of temperature on the pineal gland cell in rats. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2014. V.127(17). P.3134.
7. Liu X., Niu X., Feng Q., Liu Y. Effects of five-element music therapy on elderly people with seasonal affective disorder in a Chinese nursing home. *J. Tradit. Chin. Med*. 2014 Apr. no.34(2). P. 159-161.
8. She M., Laudon M., Yin W. Melatonin receptors in diabetes: a potential new therapeutical target? *Eur. J. Pharmacol*. 2014. Dec. 5. no.744. P. 220-3. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.08.012.
9. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2014. Jul. no.18(4). P. 565-8.
10. Maślińska D., Laure-Kamionowska M., Deręgowski K., Maśliński S.. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland. *Folia Neuropathol*. 2010. no.48(4). P. 276-82.
11. Bulc M., Lewczuk B., Prusik M., Gugolek A., Przybylska-Gornowicz B. Calcium concrements



in the pineal gland of the Arctic fox (*Vulpes lagopus*) and their relationship to pinealocytes, glial cells and type I and III collagen fibers. *Pol. J. Vet. Sci.* 2010. no.13(2). P. 269-78.

12. Bulc M., Lewczuk B., Prusik M., Całka J. The foetal pig pineal gland is richly innervated by nerve fibres containing catecholamine-synthesizing enzymes, neuropeptide Y (NPY) and C-terminal flanking peptide of NPY, but it does not secrete melatonin. *Histol. Histopathol.* 2013. May. no.28(5). P. 633-46. DOI: 10.14670/HH-28.633.

13. Admassie D., Mekonnen A. Incidence of normal pineal and chroids plexus calcification on brain CT (computerized tomography) at Tikur Anbessa Teaching Hospital Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med. J.* 2009. Jan. no.47(1). P. 55-60.

14. Grases F., Costa-Bauzá A., Prieto R.M. A potential role for crystallization inhibitors in treatment of Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses.* 2010. Jan no.74(1). P. 118-9.

15. Turgut A.T., Sönmez I., Cakit B.D., Koşar P., Koşar U. Pineal gland calcification, lumbar intervertebral disc degeneration and abdominal aorta calcifying atherosclerosis correlate in low back pain subjects: A cross-sectional observational CT study. *Pathophysiology.* 2008. Jun no.15(1). P.31-9.

16. Santee H. *Anatomy of the Brain and Spinal Cord.* Philadelphia. P. Blakiston's son & co.2007. P.1-32.

17. Tikhonovich M.V., Erdiakov A.K., Gavrilova S.A. Nonsteroid anti-inflammatory therapy suppresses the development of proliferative vitreoretinopathy more effectively than a steroid one. *Int. Ophthalmol.* 2018. Aug. no.38(4). P. 1365-1378.

18. Matteucci A., Gaddini L., Villa M., Varano M., Parravano M., Monteleone V., Cavallo F., Leo L., Mallozzi C., Malchiodi-Albedi F., Pricci F. Neuroprotection by rat Müller glia against high glucose-induced neurodegeneration through a mechanism involving ERK1/2 activation. *Exp. Eye Res.* 2014. Aug. no.125. P. 20-29.

19. Matteucci A., Gaddini L., Villa M., Varano M., Parravano M., Monteleone V., Cavallo F., Leo L., Mallozzi C., Malchiodi-Albedi F., Pricci F., .Matteucci A., Gaddini L., Macchia G., et al. Developmental expression of dysbindin in Muller cells of rat retina. *Exp. Eye Res.* 2013. V. 116. P. 1-8.

20. Liu J.Y., Chen X.X., Chen H.Y., Shi J., Leung G.P., Tang S.C., Lao L.X., Yip H.K., Lee K.F., Sze S.C., Zhang Z.J., Zhang K.Y. Downregulation of Aquaporin 9 Exacerbates Beta-amyloid-induced Neurotoxicity in Alzheimer's Disease Models In vitro and In vivo. *Neuroscience.* 2018. Sep no.26. pii: S0306-4522(18)30614-6.

21. Sung P.H., Lee F.Y., Lin L.C., Chen K.H., Lin H.S., Shao P.L., Li Y.C., Chen Y.L., Lin K.C., Yuen C.M., Chang H.W., Lee M.S., Yip H.K. Melatonin attenuated brain death tissue extract-induced cardiac damage by suppressing DAMP signaling. *Oncotarget.* 2017. Dec. 12. no.9(3). P. 3531-3548.

22. Gan Q., Lee A., Suzuki R., Yamagami T., Stokes A., Nguyen B.C., Pleasure D., Wang J., Chen H.W., Zhou C.J. Pax6 mediates  $\beta$ -catenin signaling for self-renewal and neurogenesis by neocortical

radial glial stem cells. *Stem Cells*. 2014. Vol. 32(1). P. 45-58.

23. Jayaram H., Jones M.F., Eastlake K., Cottrill P.B., Becker S., Wiseman J., Khaw P.T., Limb G.A. Transplantation of photoreceptors derived from human Muller glia restore rod function in the P23H rat. *Stem. Cells Transl. Med.* 2014. Vol. 3(3). P. 323-333.