

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”

ТОМ 26, № 2 (102)

2022

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,
О.Б. Беліков, О.С. Годованець, І.І. Заморський,
О.І. Іващук (перший заступник головного редактора),
Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),
В.В. Максим'юк, Т.В. Мохорт, Н.В. Пашковська, Л.П. Сидорчук,
С.В. Сокольник, В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,
О.І. Федів (відповідальний секретар), О.В. Цигикало

Наукові рецензенти:

проф. І.І. Заморський, проф. О.К. Колоскова, проф. Л.П. Сидорчук

Чернівці: БДМУ, 2022

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія),
Збігнев Копанські (Польща),
Дірк Брутцерт (Бельгія),
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 10 від 26.05.2022 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) – науково-
практичний журнал, що рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р. Видається 4
рази на рік

Founded in February, 1997 Published four
times annually

Мова видання: українська, англійська
Сфера розповсюдження загальнодержавна,
зарубіжна

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія
КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом

Міністерства освіти і науки України
від 17 березня 2020 року № 409 журнал
“Буковинський медичний вісник”
включено до категорії "Б" (медичні
спеціальності – 222) переліку наукових
фахових видань України

Адреса редакції: 58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2

Тел.: (0372) 55-37-54,
52-39-63

Факс: (0372) 55-37-54

e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії журналу в
Internet: <http://www.bsmu.edu.ua>

МЕЛАТОНІН: БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**В.П. Пішак¹, М.І. Кривчанська², М.О. Ризничук², О.Р. Булик², Ю.Р. Лукань²**¹Національна академія педагогічних наук України, м. Київ, Україна²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна**Ключові слова:** мелатонін, біологічна роль, людина.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 2 (102). С. 86-90.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.16**E-mail:** krivmar@bsmu.edu.ua**Резюме.** Проаналізовано сучасні джерела літератури про мелатонін, охарактеризовано його роль в окремих системах організму людини. Мелатонін – це універсальна молекула, яка наявна майже в кожному живому організмі, від бактерій до людини. У хребетних, крім продукції периферичними тканинами, мелатонін синтезується централізовано епіфізом мозку.**Мета роботи** – систематизувати дані літератури про мелатонін, його біологічну роль, ефективність терапії при різних патологічних станах у людини.**Висновок.** Враховуючи те, що мелатонін секретується в різних органах і тканинах і залучений до молекулярних механізмів патологічних процесів, препарати мелатоніну можна розглядати для оптимізації лікування соціально значущих хвороб. Подальші дослідження мелатоніну також можуть сприяти розробці нових підходів для профілактики та лікування вікової патології.**MELATONIN: BIOLOGICAL ROLE AND OPTIMIZATION OF ITS APPLICATION****V.P. Pishak, M.I. Kryvchanska, M.O. Riznichuk, O.R. Bulyk, Y.R. Lukan****Key words:** melatonin, biological role, man.

Bukovinian Medical Herald. 2022. V. 26, № 2 (102). P. 86-90.

Resume. Modern literature sources on melatonin are analyzed, and its role in certain systems of the human body is characterized. Melatonin is a universal molecule that is present in almost every living organism, from bacteria to humans. In vertebrates, in addition to production by peripheral tissues, melatonin is synthesized centrally by the pineal gland.**The aim** of the work is to systematize the literature data on melatonin, its biological role, and the effectiveness of therapy in various pathological conditions in humans.**Conclusions.** Given that melatonin is secreted in various organs and tissues and is involved in the molecular mechanisms of pathological processes, melatonin drugs can be useful to optimize the treatment of socially significant diseases. Melatonin studies may also contribute to the development of new approaches for the prevention and treatment of age-related pathology.

Вступ. Особливу увагу дослідників останніми роками привертає широкий спектр біологічної активності мелатоніну та його роль у клітинній діяльності, регуляції міжклітинних та міжсистемних взаємодій, що забезпечує сталість внутрішнього середовища організму та його захист від зовнішніх чинників [17].

Мелатонін (МТ) (N-ацетил-5-метокситриптамін) – це нейроендокринний гормон, який синтезується переважно епіфізом, метаболізм якого регулюється інтенсивністю світла. Його рівень коливається впродовж доби від 5 до 200 пг/мл. Синтез МТ починається з амінокислоти триптофану, яка піддається гідроксилюванню та декарбоксілюванню, перетворюючись на серотонін, який у подальшому під дією ферментів N-ацетилтрансферази та гідроксіндол-О-метилтрансферази перетворюється на МТ [25].

Ендокринна функція епіфіза, а саме секреція МТ, контролюється надперехресними ядрами гіпоталамуса (НПЯ) і має циркадний ритм. Світло пригнічує продукцію та секрецію МТ, а це, у свою чергу, призводить до зниження його кількості у крові та в

епіфізі й навпаки, темрява активує його синтез [22].

МТ, синтезований пінеалоцитами, виділяється безпосередньо у кров і спинномозкову рідину, тоді як МТ, синтезований на периферії, – проявляє свої паракринні та аутокринні ефекти в місцях свого синтезу і тільки невелика кількість надходить у кровотік, де 70% його зв'язується з альбуміном. Будучи гідрофільною, молекула МТ має високу ліпофільність і тому може легко проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Метаболізм МТ відбувається не тільки в печінці, а й у інших органах (головний мозок, кишечник), де виявлено спеціалізовані ферменти [4, 11].

У тканинах МТ здатний проникати всередину клітини, органели та ядра і безпосередньо взаємодіяти із внутрішньоклітинними молекулами (позарецептор-опосередкована дія), що проявляється системною дією на клітинному рівні, моделюванням цитоскелета клітини й мітотичною активністю. Більше того, МТ зв'язується з внутрішньоклітинними білками, такими як тубулін, кальмодулін та кальретикулін. Наприклад, МТ безпосередньо зв'язується з кальмодуліном і перешкоджає зв'язуванню іонів кальцію з ним. Ці

взаємодії пов'язані з регуляцією ферментів, таких, як цАМФ-фосфодіестераза, кальмодулінкіназа II та синтаза оксиду азоту.

МТ може пригнічувати синтазу оксиду азоту, відповідальну за утворення оксиду азоту, та ліпоксигеназу, що сприяє утворенню супероксиду аніона. Регулюючи активність ліпоксигенази, МТ захищає клітини від гідропероксидації поліненасичених жирних кислот. Він модулює реакції ендоплазматичного ретикулума на стрес та процеси автофагії. МТ може реалізовувати свою дію на рівні ядерного хроматину, безпосередньо впливаючи на синтез білка.

МТ наявний у мітохондріальних мембранах і проникає в мітохондрії за допомогою олігопептидних транспортерів РЕРТ1 і РЕРТ2, розташованих на мембрані. Існування МТ у мітохондріях за рахунок його проникнення та синтезу *de novo* забезпечує потужний антиоксидантний захист цих органел. Всередині мітохондрій МТ діє як прямий поглинач вільних радикалів, пов'язаних з ними нерадикальних продуктів та стимулює антиоксидантні ферменти, такі, як супероксиддисмутаза 2 (СОД2), каталазу та глутатіонредуктазу, при цьому пригнічуючи прооксидантні ферменти [20].

МТ підвищує ефективність ланцюга переносу електронів і посилює продукцію АТФ у мітохондріях, уникаючи шкідливого зниження потенціалу мітохондріальної мембрани. За певних обставин МТ знижує споживання кисню мітохондріями, що може захистити ці органели від надмірного окисного стресу та запобігти окисній деградації мітохондріальної ДНК [27].

Також добре відомо, що МТ має рецептор-опосередковану дію, яка виникає в результаті взаємодії як із мембранними, так і з ядерними рецепторами. У людини ідентифіковані два типи мембранних рецепторів до мелатоніну МТ₁ і МТ₂, які кодуються генами *MTNR1A* та *MTNR1B*, що локалізовані в ділянках 4q35 і 11q21-22 відповідно.

Існує також третя група низькоафінних цитозольних сайтів зв'язування МТ₃, ідентифікованих як QR2 (хіноредуктаза 2 – детоксикуючий фермент), за допомогою яких МТ може проявляти свої антиоксидантні ефекти, підвищення хіміотерапевтичної цитотоксичності та апоптозу у пухлинних клітинних лініях [14].

Сучасні дослідження доказали існування і ядерних рецепторів до мелатоніну ROR α /RZR та кальмодуліну. Клітинами, в яких у великій кількості є ROR α 1 та ROR α 2, рецептори є імунні, тоді як RZR β рецептори наявні в епіфізі. Показано, що ROR α є активним рецептором у регуляції антиоксидантних ферментів, які контролюють запалення та окисний стрес [14, 28].

Дані рецептори виявлено в певних ділянках ЦНС, таких, як НПЯ, медіобазальний гіпоталамус, таламус, скронева, тім'яна та лобна кора, гіпокамп, преоптична ділянка, базальні ганглії, *area postrema* (дно 4-го шлуночка), *pars tuberalis* гіпофіза, сітківка, мозочок. Також багато органів та тканин мають рецептори до МТ, а саме: жирова тканина, нирки, острівці Лангерганса підшлункової залози, кишечник, привушні залози, надниркові залози, печінка, кістки,

шкіра, репродуктивні органи, плацента, клітини імунної системи та серцево-судинна система [15].

Мета роботи – систематизувати дані літератури про мелатонін, його біологічну роль, ефективність терапії при різних патологічних станах у людини.

Основна частина. Мелатонін є регулятором фізіологічних процесів та підтримує баланс гомеостазу організму. Також показано, що він регулює метаболізм ліпідів та глюкози [26, 29].

Сучасні дослідження продемонстрували важливу роль МТ при різних серцево-судинних захворюваннях, включаючи ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда, атеросклероз, гіпертонію та медикаментозне пошкодження міокарда [21].

Мелатонін епіфіза. Однією з його функцій є регулювання циклу сну/неспанья. Висока секреція МТ трапляється вночі, упродовж 8-10 годин із максимумом близько о 3-4-й годині ночі. Він відіграє роль ендogenous синхронізатора, який регулює циркадіанні ритми, особливо ритми сну/неспанья, світла/темряви та температури, й основна гормональна системна дія МТ полягає в координації поведінкової та фізіологічної адаптації до геофізичних днів та пори року. Доречно зазначити, що материнський МТ програмує поведінку та фізіологію плода, адаптації до циклу світло/темрява навколишнього середовища та сезонів року після народження [29].

Тому в медичній практиці МТ, або його аналоги, ефективні при лікуванні первинного безсоння в людей старшого віку, порушень сну, пов'язаних із неврологічними розладами та нейродегенеративними захворюваннями (аутизм, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, хвороба Альцгеймера) артеріальною гіпертензією, що приймають бета-блокатори та розладами швидкої фази сну [10, 12].

Мелатонін у ЦНС. Синтез та наявність МТ у нейронах та/або глії вказує на те, що місцево МТ може виконувати інтра-, пара- та авткринні функції в головному мозку, регулюючи, таким чином, гомеостаз ЦНС, контролюючи вивільнення нейротрансмітерів та нейрогенез. Крім того, він має антиоксидантну та захисну дію на головний мозок, знижуючи активність глутамату та підвищуючи рівень ГАМК [17].

Встановлено, що МТ, синтезований у мозочку, взаємодіє з власними рецепторами в тій же ділянці, і відіграє захисну роль у разі бактеріального окиснювального стресу, викликаного ліпополісахаридами. МТ стимулює дендритогенез, модулює організацію цитоскелета в клітинах гіпокампа, та сприяє ендogenous нейрогенезу головного мозку.

МТ, як протизапальний препарат, пригнічує рівні ІЛ-6, TNF- α та ІЛ-1 β на тваринних моделях ішемії/реперфузії головного мозку, субарахноїдального крововиливу, черепно-мозкової травми, гіпоксії та шляхом інгібування реактивних астроцитів, також пригнічує активацію мікроглії, послаблюючи реакції запалення в головному мозку [19, 24].

Показано, що лікування МТ постратматичного синдрому головного мозку знижує реактивність астроцитів та апоптозу нейронів у гіпокампі та зубчастій звивині (*dentate gyrus*) [8].

Серед патологій, пов'язаних з окиснювальним

Наукові огляди

стресом, нейродегенеративні розлади посідають чільне місце, оскільки нейрони є особливо вразливими до вільних радикалів, а окиснювальний стрес є одним з основних патогенетичних механізмів в етіології різних нейродегенеративних захворювань. МТ володіє антиоксидантною дією, що проявляється через прямі та непрямі механізми, а саме: нейтралізація вільних радикалів, стимуляція ендогенних антиоксидантних ферментів та підвищення ефективності інших антиоксидантів [24].

Мелатонін і орган зору. Сітківка синтезує МТ, який виконує локально численні регуляторні функції. МТ має рецептор-опосередковану та позарецепторну дію на сітківку. Рецептори МТ були ідентифіковані в багатьох тканинах ока, включаючи нейрони сітківки та пігментний епітелій, цилиарну систему, рогівку, склеру та кришталік. Відсутність локального синтезу МТ у сітківці призводить до розвитку низки захворювань, у тому числі кератопатії, дегенерації жовтої плями та патології, спричинені ультрафіолетовим випромінюванням/світлом. МТ може захищати фоторецептори від фотоокиснювального стресу та протидіяти ішемічному пошкодженню клітин. Відзначено здатність кришталіка ока синтезувати МТ [7].

Мелатонін та імунна система. Ендогенний МТ разом із пінеальним бере участь у регуляції функції тимуса та підтриманні його гомеостазу. Він збільшує вироблення деяких пептидів тимуса і запобігає апоптозу в ньому.

МТ відновлює функції нейтрофілів і запобігає апоптозу на тлі дисфункцій окисно-відновної системи глутатіону. Відомо, що в процесі імунної відповіді активовані лейкоцити (макрофаги, лімфоцити, нейтрофіли, тучні клітини) продукують МТ у високих концентраціях, сприяючи бактеріальному фагоцитозу. У більшості імунокомпетентних клітин МТ володіє протизапальною та антиоксидантною діями, забезпечуючи таким чином захисний механізм, що дозволяє уникнути пошкодження тканин та виникнення хронічних запальних захворювань [6].

МТ має потужну імуномодулювальну активність. Він регулює експресію генів цитокінів, тим самим знижуючи продукцію прозапальних цитокінів. Протизапальна дія МТ пов'язана також зі збільшенням продукції інтерлейкіну-4. Пригнічуючи експресію гена індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), циклооксигенази, а також протеїнази А2, ліпоксигенази та активності цитокінів, МТ запобігає розвитку системного запалення [9].

МТ відновлює активність Т-хелперів та продукцію інтерлейкіну-2 (IL-2), відіграючи вирішальну роль у регулюванні імунного балансу.

Мелатоніновий ритм може впливати на нейроендокринну систему та стимулювати природну імунну реактивність, яка разом із фагоцитарною системою становить першу лінію імунологічного захисту.

Таким чином, стійкий мелатоніновий ритм може запобігати розвитку поширених інфекційних процесів та їх хронізації, а також запобігати злоякісній проліферації [13].

Мелатонін та шлунково-кишковий тракт

(ШКТ). Враховуючи велику загальну поверхню ШКТ та відносно високі концентрації МТ на грам тканини, підраховано, що кількість МТ у ШКТ у 400-500 разів вища, ніж у епіфізі. Секреція МТ у ШКТ регулюється надходженням їжі [1].

МТ, що продукується ентерохромафінними клітинами слизової оболонки ШКТ, доставляється током крові до зовнішніх шарів гладеньких м'язів, де діє як антагоніст серотоніну, викликаючи релаксацію. Він регулює трансмембранний транспорт електролітів та іонів, вміст води в кишечнику та мітохондриальну активність.

МТ відіграє важливу роль у нейрогуморальній регуляції бар'єра слизової оболонки дванадцятипалої кишки, а також в оптимізації функції ферментів ШКТ та складу мікробіоти [18].

МТ синтезується в гепатоцитах, завдяки своїм антиоксидантним та протизапальним властивостям він захищає епітелій жовчного міхура та кишечнику під час травлення. Внутрішньоклітинний вміст МТ у печінці змінюється протягом доби і не пов'язаний із зміною рівня МТ у сироватці крові або прийомом їжі.

Як і в інших органах, МТ не тільки нейтралізує активні форми кисню, але також регулює антиоксидантні ферменти і виконує протизапальну функцію в ШКТ, включаючи пригнічення синтезу простагландинів, молекул адгезії, інгібування міграції лейкоцитів та експресії циклооксигенази-2 та протизапальних цитокінів [2].

Мелатонін і серцево-судинна система (ССС). МТ відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску. Пінеалектомія в щурів викликає артеріальну гіпертензію, а уведення МТ усуває цей ефект.

Також МТ відіграє важливу роль у регуляції частоти серцевих скорочень та судинному опорі. Серед неопосередкованих рецепторами ефектів, найважливішими є антиоксидантний та регуляція функцій мітохондрій.

Рецептори МТ наявні у всій ССС, включаючи серце (кардіоміоцити, лівий шлуночок та вінцеві артерії), кровоносні судини та структури ЦНС, що беруть участь у регуляції її діяльності.

Що стосується регуляції артеріального тиску, крім його критичної важливості в регуляції циркадних ритмів артеріального тиску (високого в активну фазу дня і низького у фазу відпочинку), МТ діє безпосередньо, у паравентрикулярному ядрі та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій осі, в *area postrema*, регулюючи задану точку барорефлексу, знижуючи симпатичний тонус, і підвищуючи парасимпатичний тонус у передньобічній ділянці довгастого мозку, що регулює частоту серцевих скорочень, і периферично, діючи в серці, нирках, кровоносних судинах, опосередковуючи вазоконстрикцію та вазодилатацію. Іншим додатковим механізмом, який слід враховувати, є добре відома функціональна взаємодія між МТ та ренін-ангіотензиновою системою, яка бере участь у регуляції циркадного ритму артеріального тиску. Більше того, МТ діє як епігенетичний чинник, що регулює фетальне та/або неонатальне програмування кров'яного тиску у дорослих.

Накопичені експериментальні та клінічні дані

вказують на важливість МТ при певних захворюваннях ССС, таких, як ішемічно-реперфузійне ушкодження міокарда, хронічне переміжне гіпоксичне ушкодження міокарда, клапанів серця та судинні захворювання, такі як атеросклероз [10].

Легенева гіпертензія – це захворювання, що характеризується підвищеним тиском у легеневій артерії, що призводить до гіпертрофії та недостатності правого шлуночка. Лікування МТ полегшувало гіпертрофію та дисфункцію правого шлуночка, а також зменшувало інтерстиціальний фіброз та окисний стрес плазми в щурів на моделі легеневої гіпертензії. Також виявлено, що МТ знижує тиск і опір легеневої артерії та покращує вазодилатацію дрібних легеневих артерій у новонароджених овець з легеневою гіпертензією [9].

Мелатонін та жіноча репродуктивна система. У людини МТ впливає на репродукцію, про що свідчить поширення його рецепторів у репродуктивних органах. МТ модулює вироблення та функцію гонадотропінів і стероїдних гормонів людини і, як вважається, впливає на статеве дозрівання, фолікулярний генез і овуляцію, вагітність та менопаузу. На пізніх термінах вагітності концентрація МТ неухильно збільшується до останнього триместру, повертаючись до нормальних значень після пологів [16].

Вагітність та мелатонін. Ембріон та плід експресують рецептори до МТ із ранніх стадій вагітності, що дозволяє припустити, що МТ відіграє вирішальну роль у нормальному розвитку під час внутрішньоутробного життя. МТ на даний час вважається ключовою сигнальною молекулою між матір'ю і плодом і новим потенційним кандидатом для запобігання таким ускладненням, як материнська преєклампсія або неонатальна енцефалопатія [3].

Рівні МТ у сироватці крові вагітної підвищуються у другому та третьому триместрах, і знижуються до норми відразу після пологів. Специфічний циклічний нічний режим продукції МТ зберігається під час нормальної вагітності та годування груддю. Плацента сприяє виробленню МТ, але неритмічним чином. Плацентарний МТ переважно діє аутокринно і паракринно. Внаслідок ліпофільної структури МТ легко проникає через плаценту в кровотік плода. Плід залежить від материнського МТ, оскільки його залоза, хоч і сформована на пізніх термінах вагітності, починає функціонувати лише через 3-5 місяців після народження. У тканинах плода наявні рецептори МТ, тому припускається, що материнський МТ бере участь у рості та розвитку плода. Зокрема, рецептори МТ у головному мозку плода представлені в багатьох ділянках, таким чином материнський МТ може відігравати значну роль на ранніх стадіях розвитку нервової системи плода [5].

Недавні дані свідчать про те, що циркадні ритми плода та новонародженого пов'язані з материнськими. Материнський МТ є ключовою молекулою для створення циркадного ритму плода, оскільки він легко проникає через плаценту. Вважається, що НПЯ плода знаходиться під безпосереднім впливом МТ материнського походження. Порушення в циркадній системі плода можуть спричинити довгострокові наслідки. Порушення нормального циклу

світло/темрява на пізніх термінах вагітності або в перинатальному періоді може мати згубні наслідки для поведінки та метаболічних функцій потомства, сприяючи таким станам, як метаболічний синдром, ожиріння, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю або розлади аутистичного спектра [23].

Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про важливість своєчасної діагностики порушень пінеальної та екстрапінеальної продукції МТ, які можуть виступати нейроімуноендокринним маркером різних захворювань.

Висновки

1. Враховуючи те, що мелатонін секретується в різних органах і тканинах і залучений до молекулярних механізмів патологічних процесів, препарати мелатоніну можна розглядати для оптимізації лікування соціально значущих хвороб.

2. Дослідження мелатоніну також можуть сприяти розробці нових підходів для профілактики та лікування вікової патології.

Перспективи подальших наукових досліджень

Подальші експериментальні та клінічні дослідження сприятимуть вивченню ролі мелатоніну при різних патологічних станах та корекції останніх шляхом його введення.

References

1. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997-3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2.
2. Akyuz E, Kullu I, Arulsamy A, Shaikh MF. Melatonin as an antiepileptic molecule: therapeutic implications via neuroprotective and inflammatory mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(8):1281-92. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00083.
3. Boden MJ, Varcoe TJ, Kennaway DJ. Circadian regulation of reproduction: from gamete to offspring. *Prog Biophys Mol Biol.* 2013;113(3):387-97. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2013.01.003.
4. Brzezinski A, Rai S, Purohit A, Pandi-Perumal SR. Melatonin, clock genes, and mammalian reproduction: what is the link? *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13240. DOI: 10.3390/ijms222413240.
5. Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From implantation to birth: insight into molecular melatonin functions. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2802. DOI: 10.3390/ijms19092802.
6. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of melatonin in the inflammatory process and its therapeutic potential. *Curr Pharm Des.* 2018;24(14):1563-88. DOI: 10.2174/1381612824666180426112832.
7. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine.* 2005;27(2):189-200. DOI: 10.1385/ENDO:27:2:189.
8. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules.* 2020;10(8):1158. DOI: 10.3390/biom10081158.
9. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules.* 2020;10(9):1211. DOI: 10.3390/biom10091211.
10. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.*

Наукові огляди

2018;39(6):990-1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084.

11. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.

12. Gunata M, Parlakpinar H, Acet HA. Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(3):148-65. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.025.

13. Hardeland R. Melatonin in aging and disease - multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis*. 2012;3(2):194-225.

14. Jockers R, Delagrangre P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol*. 2016;173(18):2702-25. DOI: 10.1111/bph.13536.

15. Mahmood D. Pleiotropic Effects of Melatonin. *Drug Res (Stuttg)*. 2019;69(2):65-74. DOI: 10.1055/a-0656-6643.

16. Olcese JM. Melatonin and female reproduction: an expanding universe. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:85. DOI: 10.3389/fendo.2020.00085.

17. Quera-Salva MA, Claustrat B. Mélatonine: aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie [Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia]. *Encephale*. 2018;44(6):548-57. DOI: 10.1016/j.encep.2018.06.005. (in French).

18. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016;61(3):253-78. DOI: 10.1111/jpi.12360.

19. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):843. DOI: 10.3390/ijms18040843.

20. 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/molecules2302050.

21. Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):408-13. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000314.

22. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int*. 2019;36(2):151-70. DOI: 10.1080/07420528.2018.1527773.

23. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. *Molecules*. 2015;20(10):18886-906. DOI: 10.3390/molecules201018886.

24. Tellone E, Galtieri A, Russo A, Giardina B, Ficarra S. Resveratrol: a focus on several neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:392169. DOI: 10.1155/2015/392169.

25. Tosini G, Baba K, Hwang CK, Iuvone PM. Melatonin: an underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology. *Exp Eye Res*. 2012;103:82-9. DOI: 10.1016/j.exer.2012.08.009.

26. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10):3480. DOI: 10.3390/nu13103480.

27. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J Pineal Res*. 2015;58(1):1-11. DOI: 10.1111/jpi.12189.

28. Yasmin F, Sutradhar S, Das P, Mukherjee S. Gut melatonin: A potent candidate in the diversified journey of melatonin research. *Gen Comp Endocrinol*. 2021;303:113693. DOI: 10.1016/j.ygcen.2020.113693.

29. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*. 2018;175(16):3190-9. DOI: 10.1111/bph.14116.

Відомості про авторів

Пішак В.П. – д-р мед.наук, професор, академік Національної академії педагогічних наук України, м. Київ, Україна.

Кривчанська М.І. – канд.мед.наук, доцент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ризничук М.О. – канд.мед.наук доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Булик О.Р. – студентка IV курсу медичного факультету №1 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Лукань Ю.Р. – викладач кафедри медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Pishak V.P. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Educational Sciences, Kyiv, Ukraine.

Kryvchanska M.I. – PhD, Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Riznichuk M.O. – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Bulyk O.R. – 4th year student, Medical Faculty №1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Lukan Y.R. – Lecturer of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 04.04.22

Рецензент – проф. Кривецький В.В.

© В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.О. Ризничук, О.Р. Булик, Ю.Р. Лукань, 2022