

ОБМЕН МЕЛАТОНИНА И ЕГО РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ГОРМОН

Курбатова Я.А., Ефремова И.М., Шамитова Е.Н.

Чувашский Государственный Университет имени И.Н. Ульянова (ЧувГУ)
428034, г. Чебоксары, Московский пр., д.45, Российская Федерация

Актуальность. Мелатонин – это гормон, который вырабатывается в организме из аминокислоты триптофана, и его основное место синтеза – шишковидная железа (эпифиз), расположенная в мозге. Этот гормон играет ключевую роль в регуляции различных физиологических процессов, особенно связанных со сном и циркадными ритмами. Он важен не только для поддержания нормального цикла сна, но и для общего здоровья человека. Основные причины смертности в современном обществе включают сердечно-сосудистые заболевания, рак и метаболические расстройства, такие как диабет и болезнь Альцгеймера. Все эти заболевания имеют общую черту – они связаны с дисфункцией митохондрий, что приводит к нарушению их функционирования и, как следствие, к клеточной патологии. Например, в случае рака повреждение митохондрий может способствовать трансформации нормальных клеток в раковые.

Избыточный окислительный стресс и повреждение клеток, вызванные свободными радикалами, являются основными факторами, способствующими развитию различных заболеваний. В нормальных условиях организм защищает себя от этих негативных воздействий с помощью антиоксидантных систем, включая ферменты, такие как глутатион, который считается одним из наиболее важных антиоксидантов.

Эта информация используется для организации функций, которые реагируют на изменения в фотопериоде, такие как сезонные ритмы. За последние десять лет проведены многочисленные исследования показали множественный функционал гормона.

Цель – обзор научной информации по изучению свойств и эффективности синтеза мелатонина.

Материалы и методы. Проведен анализ российских и зарубежных научных работ по исследованию свойств, эффективности обмена мелатонина и его роли в организме. Для поиска релевантных публикаций были использованы такие базы данных как: PUBMED, ELIBRARY, SCOPUS, CYBERLENINKA.

Результаты. Данные, полученные различными исследовательскими группами, говорят о необходимости проводить дальнейшие исследования по изучению механизмов действия, эффективности и безопасности данного гормона.

Заключение. Неравномерное внутриклеточное распределение мелатонина, вероятно, способствует его способности противостоять окислительному стрессу и клеточному апоптозу.

Ключевые слова: свободные радикалы, антиоксидант, триптофан, инфракрасное излучение, митохондрии.

Ефремова Ирина Михайловна – студентка 2 курса лечебного факультета, ЧувГУ, Чебоксары. E-MAIL: IRINAMAILEN@YANDEX.RU (автор, ответственный за переписку).

Курбатова Яна Андреевна – студентка 2 курса лечебного факультета, ЧувГУ, Чебоксары. E-MAIL: KURBATOVAANA25@GMAIL.COM.

Шамитова Елена Николаевна – к.б.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, ЧувГУ, Чебоксары. ORCID ID: 0000-0002-4642-7822. E-MAIL: SHAMITVA@MAIL.RU.

УДК 5757.171.5

MELATONIN METABOLISM AND ITS ROLE IN THE BODY: A NEW LOOK AT THE HORMONE

KURBATOVA YA.A., EFREMOVA I.M, SHAMITOVA E.N.

I.N. ULYANOV CHUVASH STATE UNIVERSITY (CHUVSU)
428034, 45, MOSKOVSKY STREET, CHEBOKSARY, RUSSIAN FEDERATION

RELEVANCE. MELATONIN IS A HORMONE THAT IS PRODUCED IN THE BODY FROM THE AMINO ACID TRYPTOPHAN, AND ITS MAIN PLACE OF SYNTHESIS IS THE PINEAL GLAND (PINEAL GLAND) LOCATED IN THE BRAIN. THIS HORMONE PLAYS A KEY ROLE IN REGULATING VARIOUS PHYSIOLOGICAL PROCESSES, ESPECIALLY THOSE RELATED TO SLEEP AND CIRCADIAN RHYTHMS.

THIS INFORMATION IS USED TO ORGANIZE FUNCTIONS THAT RESPOND TO CHANGES IN THE PHOTO-PERIOD, SUCH AS SEASONAL RHYTHMS. OVER THE PAST TEN YEARS, NUMEROUS STUDIES HAVE SHOWN THE MULTIPLE FUNCTIONS OF THE HORMONE.

IT IS IMPORTANT NOT ONLY FOR MAINTAINING A NORMAL SLEEP CYCLE BUT ALSO FOR OVERALL HUMAN HEALTH. LEADING CAUSES OF DEATH IN MODERN SOCIETY INCLUDE CARDIOVASCULAR DISEASE, CANCER, AND METABOLIC DISORDERS SUCH AS DIABETES AND ALZHEIMER'S DISEASE. ALL OF THESE DISEASES SHARE A COMMON FEATURE: THEY ARE ASSOCIATED WITH MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION, WHICH LEADS TO IMPAIRED MITOCHONDRIAL FUNCTION AND, CONSEQUENTLY, CELLULAR PATHOLOGY. FOR EXAMPLE, IN THE CASE OF CANCER, MITOCHONDRIAL DAMAGE CAN CONTRIBUTE TO THE TRANSFORMATION OF NORMAL CELLS INTO CANCER CELLS.

EXCESSIVE OXIDATIVE STRESS AND CELLULAR DAMAGE CAUSED BY FREE RADICALS ARE MAJOR FACTORS CONTRIBUTING TO THE DEVELOPMENT OF VARIOUS DISEASES. UNDER NORMAL CONDITIONS, THE BODY PROTECTS ITSELF FROM THESE NEGATIVE INFLUENCES THROUGH ANTIOXIDANT SYSTEMS, INCLUDING ENZYMES SUCH AS GLUTATHIONE, WHICH IS CONSIDERED ONE OF THE MOST IMPORTANT ANTIOXIDANTS.

OBJECTIVE: IS TO OF SCIENTIFIC INFORMATION ON THE PROPERTIES AND EFFECTIVENESS OF MELATONIN SYNTHESIS.

MATERIALS AND METHODS. THE ANALYSIS OF RUSSIAN AND FOREIGN SCIENTIFIC PAPERS ON THE PROPERTIES AND EFFECTIVENESS OF MELATONIN METABOLISM AND ITS ROLE IN THE BODY IS CARRIED OUT. DATABASES SUCH AS PUBMED, ELIBRARY, SCOPUS, AND CYBERLENINKA WERE USED TO SEARCH FOR RELEVANT PUBLICATIONS.

RESULTS. THE DATA OBTAINED BY VARIOUS RESEARCH GROUPS INDICATE THE NEED TO CONDUCT FURTHER RESEARCH TO STUDY THE MECHANISMS OF ACTION, EFFICACY AND SAFETY OF THIS HORMONE.

CONCLUSION. THE UNEVEN INTRACELLULAR DISTRIBUTION OF MELATONIN PROBABLY CONTRIBUTES TO ITS ABILITY TO WITHSTAND OXIDATIVE STRESS AND CELLULAR APOPTOSIS.

KEYWORDS: FREE RADICALS, ANTIOXIDANT, TRYPTOPHAN, INFRARED RADIATION, MITOCHONDRIA.

EFREMOVA IRINA M. – 2 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, CHUVSU, CHEBOKSARY, RUSSIAN FEDERATION. E-MAIL: IRINAMAILEN@YANDEX.RU (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

KURBATOVA YANA A. – 2 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, CHUVSU, CHEBOKSARY, RUSSIAN FEDERATION. E-MAIL: KURBATOVAANA25@GMAIL.COM.

SHAMITOVA ELENA N. – CANDIDATE OF BIOLOGICAL SCIENCES, ASSISTANT PROFESSOR OF DEPARTMENT PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOCHEMISTRY, CHUVSU, CHEBOKSARY, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0000-0002-4642-7822. E-MAIL: SHAMITVA@MAIL.RU.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситрип-тамин) – это эндогенный гормон, производный от триптофана, который в основном выделяется шишковидной железой в темноте. Регулирует многие функции, такие как сон, циркадный ритм, иммунитет и размножение [2]. Свет способен либо подавлять, либо синхронизировать выработку мелатонина в зависимости от времени светового дня. Основная физиологическая функция мелатонина, секреция которого регулируется по ночной продолжительности, заключается в передаче информации о ежедневном цикле света и тьмы в структуры организма.

В данной статье мы рассмотрим две формы мелатонина, которые локализуются на разных уровнях организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках данного исследования был проведен анализ научной литературы, включающей как российские, так и зарубежные работы, посвященные изучению свойств, эффективности и использования антимикробных пептидов LL-37 и омигана в качестве активных компонентов косметических средств для ухода за кожей.

Для поиска релевантных публикаций были использованы такие базы данных как: PUBMED, ELIBRARY, SCOPUS, CYBERLENINKA. Поиск был ограничен периодом последних пяти лет (2019-2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мелатонин – гормон сна, дирижер эндокринной системы, вырабатываемый в шишковидной железе, которая находится на дне 3 желудочка мозга (вес: 100 мг). В течение суток вырабатывается 20-30000 нг мелатонина. В основном, выработку мелатонина происходит в ночные часы с 23:00 до 2-3 часов ночи. Для того, чтобы образовывался мелатонин необходима не только темнота, но аминокислота триптофан, из которой образуется серотонин (гормон счастья и радости), а уже из серотонина образуется мелатонин. Отсюда

и идет нарушение сна во время депрессии при нехватке серотонина [1].

Мелатонин как ключевой антиоксидант и его роль в здоровье человека. Мелатонин не только выступает в качестве антиоксиданта, но и активирует другие антиоксидантные молекулы, включая глутатион. Исследования показывают, что мелатонин в два раза эффективнее витамина Е в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, мелатонин регулирует циркадные ритмы и может помочь в адаптации к смене часовых поясов. Он также играет роль иммуномодулятора, способствуя регуляции иммунной активности [7].

Существует две формы мелатонина. Первая форма – это циркулирующий мелатонин, который вырабатывается шишковидной железой (эпифизом) в ответ на темноту. Вторая форма – внутриклеточный мелатонин, который локализуется в митохондриях, где он защищает клетки от окислительного стресса и повреждений, вызванных свободными радикалами.

Внутриклеточный мелатонин составляет значительную часть общего содержания мелатонина в организме. Новые данные указывают на то, что мелатонин, вырабатываемый шишковидной железой, представляет собой резервный запас для клеток. При дефиците мелатонина в клетках они могут использовать его запасы из шишковидной железы. Нехватка мелатонина может привести к ухудшению качества сна, воспалительным процессам и снижению антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, может способствовать развитию хронических заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и деменция.

Интересно, что у 45% людей с болезнью Альцгеймера и деменцией наблюдается выраженное беспокойство и утомление в вечернее время, что связано с истощением запасов мелатонина. Главным стимулятором синтеза внутриклеточного мелатонина является свет в ближней инфракрасной области спектра, который, в отличие от синего света, излучаемого современными экранами, способствует выработке мелатонина в клетках [4].

Люди, проводящие много времени на открытом воздухе и имеющие ограничен-

ный доступ к искусственному освещению, даже при плохом питании, демонстрируют высокую устойчивость к заболеваниям. Это объясняется тем, что они получают достаточное количество антиоксидантов, которые нейтрализуют эффекты окислительного стресса. Инфракрасное излучение, проникающее через череп, может оказывать защитное действие на центральную нервную систему и способствовать выработке антиоксидантов, защищая митохондрии от повреждений, вызванных свободными радикалами.

Недостаток мелатонина часто обусловлен высоким уровнем воздействия искусственного освещения, особенно синего света от экранов. Поэтому важно уделять внимание естественному освещению и использовать инфракрасные источники света для повышения уровня мелатонина в организме [5].

Синтез мелатонина в эпифизе начинается с гидроксирования триптофана, осуществляемого ферментом триптофангидроксилазой, что приводит к образованию 5-гидрокситриптофана. Триптофангидроксилаза является ключевым ферментом в биосинтезе серотонина, который затем превращается в мелатонин. Идентифицировано два гена, кодирующих изоформы триптофангидроксилазы: TRH1 и TRH2. TRH1 широко распространена в организме и экспрессируется в эпифизе, тогда как в гене TRH2 преимущественно продуцируется в центральной нервной системе.

Таким образом, мелатонин представляет собой важный компонент, способствующий защите клеток от окислительного стресса и поддерживающий здоровье митохондрий, что в свою очередь может способствовать профилактике многих заболеваний [3-6]. Установлено, что мелатонин и его метаболиты оказывают модулирующее действие на ферменты антиоксидантной защиты и комплексы дыхательной цепи митохондрий, препятствуют развитию перекисного окисления липидов и окислительному повреждению митохондриальных белков и молекул. Одной из причин возникновения окислительного стресса является злоупотребление алкоголем [5].

Нельзя не подчеркнуть то, что мелатонин образуется не только в мозге, но и в

ЖКТ, легких, бронхах, поджелудочной железе, в яичниках, в простате, в эндометрии, эндотелии и в некоторых клетках крови (эозинофилы, лимфоциты и тучные клетки). Этот мелатонин называют периферическим. Его отличие от мелатонина, образуемого в эпифизе в том, что он действует только там, где он образуется. Свет мешает выработке мелатонина, особенно свет зеленого и синего спектра. Выработку мелатонина стимулируют как внешние, так и внутренние факторы. Например, кальций, магний, никотиновая кислота, витамин B6. А есть вещества, которые препятствуют выработке, такие как: кофеин, алкоголь, курение, витамин B12, а также нестероидные противовоспалительные препараты (энергетики), диклофенак, а также некоторые препараты для снижения артериального давления, которые блокируют кальциевые каналы и бета-блокаторы.

Мелатонин выполняет не только функцию регуляции сна, но и играет значительную роль в поддержании общего здоровья. Преобладающим фактором смертности в мире являются сердечно-сосудистые заболевания, за которыми следуют онкологические заболевания и нарушения метаболизма, такие как диабет и болезнь Альцгеймера. Все эти патологии имеют общую этиологическую основу – дисфункцию митохондрий, которая приводит к их повреждению и нарушению нормального функционирования.

Избыточный окислительный стресс или повреждение от свободных радикалов повреждает клетки. В норме организм должен защищать от данных воздействий на него. Организм защищает себя от этого с помощью антиоксидантных сетей. Существуют ферменты, которые действуют как антиоксиданты и один из них глутатион. Мелатонин привлёк к себе большое внимание в основном из-за продемонстрированного им мощного липофильного антиоксиданта и действия, направленного на борьбу со свободными радикалами, который считается самым важным антиоксидантом [11].

Мелатонин привлёк к себе большое внимание в основном из-за продемонстрированного им мощного липофильного антиоксиданта и действия, направленного

на борьбу со свободными радикалами [11].

Мелатонин является не только антиоксидантом, но и активирует другие антиоксиданты, в том числе и глутатион. Мелатонин в 2 раза мощнее, чем витамин Е, который важен для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. И так, мелатонин регулирует циркадные ритмы и помогает справиться с синдромом смены часовых поясов. Его используют для укрепления иммунитета в роли иммуномодулятора, помогающим регулировать иммунитет [2].

Одна форма находится в кровеносном русле и вырабатывается в шишковидной железе (эпифизе). Шишковидная железа вырабатывает мелатонин, когда её стимулирует наступление темноты. Другая форма является внутриклеточной. Мелатонин в данной форме находится в митохондриях. Локализуясь в данной области, он способствует защите от сильного окисления и повреждения от свободных радикалов, которые типичны для митохондрий.

Внутриклеточный мелатонин – это большая часть мелатонина, который есть в организме. Существуют новые данные, которые указывают на то, что мелатонин в шишковидной железе – это лишь резервный запас в дополнение к основной массе внутриклеточного. То есть, если мелатонина не хватает в клетках, они берут его из шишковидной железы, что, если мелатонина мало и в шишковидной железе – это повлияет на сон. Качество сна будет отвратительным, появится воспаление и не будет защиты со стороны антиоксидантов, из-за этого может возникнуть масса проблем не только плохой сон, но и хроническое воспаление, хронические дегенеративные болезни особенно мозга. Состояние вечерней спутанности бывает у людей с болезнью Альцгеймера и деменцией. Когда солнце садится, у 45 процентов людей с болезнью Альцгеймера и деменции возникает сильное беспокойство, крайнее утомление. Данное состояние обуславливается тем, что у больных заканчивается мелатонин, им не хватает мелатонина.

Главный стимулятор внутриклеточного мелатонина – это свет ближней инфракрасной области спектра, также известный как солнечный свет. Определенные длины

волн солнечного света стимулируют мелатонин в клетках, а темнота стимулирует мелатонин в кровеносной системе и шишковидной железе. Более половины энергии солнечного света – это инфракрасные волны, и дело далеко не только в пользе от витамина D получаемого от солнца. Сидя у костра человек чувствует себя очень расслабленным и потом спит намного лучше, ведь костер излучает инфракрасные волны [20]. Свет, излучаемый лампой накаливания, отличается от света светодиодных ламп, в которых используются совсем другая технология. В свете ламп накаливания присутствует инфракрасный свет, но, к сожалению, промышленность перестает выпускать лампы накаливания. Мы вошли в эпоху искусственного света светодиодных ламп – ламп синего света в компьютерах и мобильных телефонах. У детей, живущих в основном при искусственном свете, возникает дефицит серого вещества. Им намного труднее чему-то учиться, это также объясняет, почему так полезно инфракрасная сауна и сейчас очень многие покупают инфракрасные лазеры, терапию инфракрасными лучами, чтобы избавиться от боли, воспаления и улучшить сон. Мелатонин – это не только гормон темноты, но и гормон солнечного света [4].

Еще один интересный факт инфракрасного излучения в том, что оно проникает сквозь череп. Оно проникает в спинномозговую жидкость, охватывая весь мозг и распространяясь по всему спинному мозгу. Инфракрасные волны защищают от ультрафиолетового излучения. Если вас беспокоит, что солнце вызывает рак, нужно понимать, что нахождение на солнце подразумевает не то, чтобы сгорать на солнце, речь о том, чтобы бывать на улице чаще [16, 17].

Инфракрасное излучение помогает выработать крайне много антиоксидантов, которые потенциально могут защитить митохондрии от осложнений, связанных с повреждениями из-за свободных радикалов.

Чем же вызвана нехватка мелатонина? «Это всё ваши телефоны», как бы сказала мама и была бы права. Замена его на искусственное освещение, светодиодным светом, синим светом мобильными теле-

фонами, мониторами. Человек сидит весь день дома перед экраном компьютера или на работе сидит за столом перед экраном компьютера, а когда он идёт домой на улице уже темно. Мелатонин в достаточном количестве важен для защиты от всех этих повреждений. Вы можете кое-что сделать в дополнение к тому, чтобы бывать на солнце все больше, купить инфракрасную лампу и направлять на себя свет ближней ик-области спектра. Минут 20 перед сном это уже что то, можно больше использовать лампы накаливания, можно чаще разводить огонь в камине, зажигать свечи или сидеть у костра.

Синтез мелатонина в эпифизе

На первом этапе синтеза мелатонина происходит гидроксилирование его предшественника – триптофана (незаменимой аминокислоты) – под действием фермента триптофангидроксилазы (триптофан-5-монооксигеназа, TPON, EC), в результате чего в соединение триптофана вводится гидроксильная группа и образуется 5-гидрокситриптофан (Рис. 1). Триптофангидроксилаза является ключевым ферментом биосинтеза серотонина,

который затем трансформируется в мелатонин, катализирующим первую и лимитирующую стадию биосинтеза данных нейротрансмиттеров.

Идентифицировано два гена (TRH1 и TRH2), кодирующих две изоформы триптофангидроксилазы: триптофангидроксилаза-1 и триптофангидроксилаза-2 соответственно. Триптофангидроксилаза-1 распространена в организме человека достаточно широко, экспрессируется преимущественно в периферических тканях, но именно эта изоформа экспрессируется в эпифизе человека (Рис. 2). Важно отметить, что триптофангидроксилаза-2 продуцируется, преимущественно, в ЦНС [5].

В последнее время большое внимание ученых привлечено к поиску веществ, содержащихся в растениях, и одним из них является абсинтин. Он обладает антиоксическим действием, снижает перекисное окисление липидов в тканях печени и восстанавливает активность защитных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (SOD) и глутатионпероксидазы (GPx) до нормального уровня [19, 20].

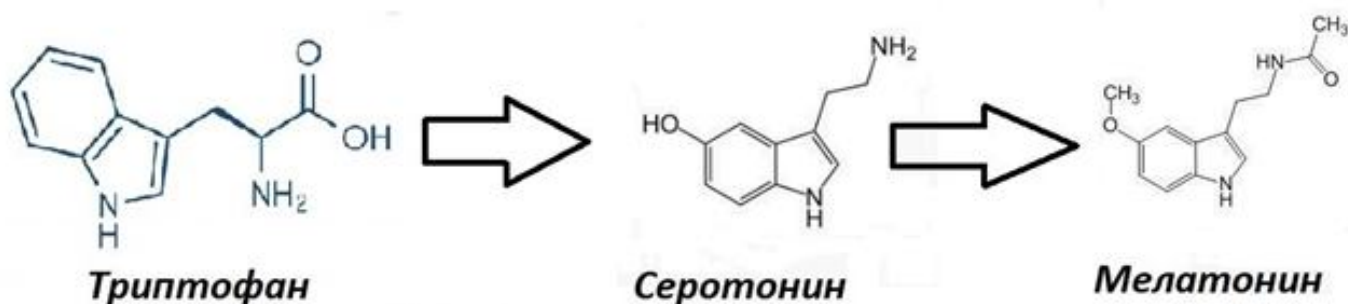


Рис.1. Метаболический путь синтеза мелатонина из аминокислоты триптофана

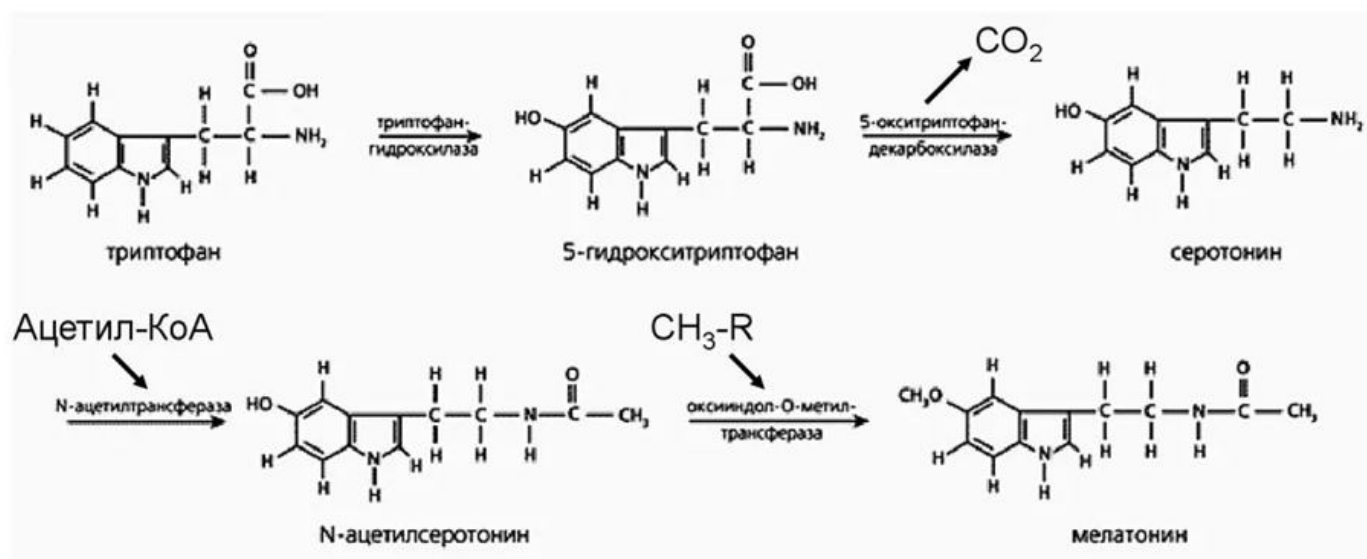


Рис.2. Синтез серотонина (гладкая мускулатура, кишечник) и мелатонина (эпифиз)

ВЫВОДЫ

Согласно оптическим и биологическим литературным обзорам, а также результатам молекулярно-биологических исследований (МВМ), небольшая доза естественного солнечного света стимулирует избыточное образование антиоксидантов в наших здоровых клетках. Совокупный эффект этого резерва антиоксидантов заключается в повышении способности организма быстро и локально адаптироваться к меняющимся условиям в течение дня.

В этом контексте роль циркулирующего мелатонина, вырабатываемого шишковидной железой, заключается в обеспечении эффективного механизма доставки дополнительного мелатонина к поврежденным или стареющим клеткам как у дневных, так и у ночных животных. Это происходит в периоды низкой клеточной активности и солнечного воздействия.

Таким образом, в то время как циркулирующий в крови мелатонин может рассматриваться как «гормон темноты», субклеточный мелатонин может выполнять функцию «гормона дневного света», способствуя адаптации организма к изменяющимся условиям окружающей среды.

Анализ источников литературы также

выявил, что мелатонин обладает огромным потенциалом благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Он продемонстрировал способность усиливать терапевтический эффект различных противоопухолевых препаратов, способность улучшать сон и качество жизни онкологических больных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией данной работы.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Курбатова Я.А. – сбор данных, интерпретация данных, подготовка чернового варианта работы;

Ефремова И.М. – редактирование, дизайн окончательного варианта статьи.

Шамитова Е.Н. – обработка материала и редактирование статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы сообщают об отсутствии источников финансирования данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. ALTMAN N.G., IZCI-BALSERAK B., SCHOPFER E., JACKSON N., RATTANAUMPAWAN P., GEHRMAN P.R., PATEL N.P., GRANDNER M.A. SLEEP DURATION VERSUS SLEEP INSUFFICIENCY AS PREDICTORS OF CARDIOMETABOLIC HEALTH OUTCOMES. *SLEEP MEDICINE*. 2012;13(10):1261-1270.
2. BAROLET D., CHRISTIAENS F., MICHAEL R. HAMBLIN INFRARED AND SKIN: FRIEND OR FOE. *JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY*. 2016;78-85.
3. CARLOMAGNO G., MININI M., TILOTTA, M.; UNFER, V. FROM IMPLANTATION TO BIRTH: INSIGHT INTO MOLECULAR MELATONIN FUNCTIONS. 2018:216.
4. CECON E., OISHI A., JOCKERS R. MELATONIN RECEPTORS: MOLECULAR PHARMACOLOGY AND SIGNALLING IN THE CONTEXT OF SYSTEM BIAS. *PHARMACOLOGY*. 2018;175:3263–3280.
5. CHANGJIU H., JING W., ZHENZHEN Z., MINGHUI Y., YU L., XIUZHI T., TENG M., JINGLI T., KUANFENG Z., YUKUN S., PENGYUN J., MITOCHONDRIA SYNTHESIZE MELATONIN TO AMELIORATE ITS FUNCTION AND IMPROVE MICE OOCYTE'S QUALITY UNDER IN VITRO CONDITIONS. *NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE*. 2016:66-69.
6. CLAUSTRAT B, BRUN J, CHAZOT G. SLEEP: THE BASIC PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF MELATONIN. *MED REV*. 2005;9(1):11-24.
7. CLAUSTRAT B, LESTON J. MELATONIN: PHYSIOLOGICAL EFFECTS IN HUMANS. *NEUROCHIRURGIE*. 2015;61(2-3):77-84.
8. DUN-XIAN T., LUCIEN C., LILAN Q., RUSSEL J. MELATONIN: A MITOCHONDRIAL TARGETING MOLECULE INVOLVING MITOCHONDRIAL PROTECTION AND DYNAMICS. *NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE*. 2016:155.
9. FERLAZZO N., ANDOLINA G., CANNATA A., GIOVANNA COSTANZO M., RIZZO V., CURRÒ M., IENTILE R., CACCAMO D. IS MELATONIN THE CORNUCOPIA OF THE 21ST CENTURY? *DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES, DENTAL SCIENCES, AND MORPHO-FUNCTIONAL IMAGING, POLYCLINIC HOSPITAL UNIVERSITY, VIA C. VALERIA 1*. 2020;98125.
10. GENARIO K., MORELLO E., BUENO M.A., SANTOS H.O. THE USEFULNESS OF MELATONIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. *PHARMACOL. RES.* 2019:36-40.
11. HACIŞEVKI A., BURCU B. AN OVERVIEW OF MELATONIN AS AN ANTIOXIDANT MOLECULE: A BIOCHEMICAL APPROACH. *MELATONIN - MOLECULAR BIOLOGY, CLINICAL AND PHARMACEUTICAL APPROACHES*. 2018;2:33-36.
12. LERNER A.B., CASE J.D., TAKAHASHI Y. ISOLATION OF MELATONIN, A PINEAL FACTOR THAT LIGHTENS MELANOCYTES. *JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY*. 1958;80:2587
13. LI W.M., FAN M.D., CHEN Y.N., ZHAO Q., SONG C.Y., YAN Y., JIN Y., HUANG Z.M., LIN C.J., WU J.S. MELATONIN INDUCES CELL APOPTOSIS IN AGS CELLS THROUGH THE ACTIVATION OF JNK AND P38 MAPK AND THE SUPPRESSION OF NUCLEAR FACTOR-KAPPA B: A NOVEL THERAPEUTIC IMPLICATION FOR GASTRIC CANCER. *CELL PHYSIOLOGY BIOCHEMISTRY*. 2015.
14. MÜLLER M, LU K, REICHERT A.S. MITOPHAGY AND MITOCHONDRIAL DYNAMICS IN SACCHAROMYCES CEREVISIAE. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA*. 2015.
15. REITER R.J., MAYO J.C., TAN D.-X., SAINZ R.M., ALATORRE-JIMENEZ M., QIN L. MELATONIN AS AN ANTIOXIDANT: UNDER PROMISES BUT OVER DELIVERS. *JOURNAL OF PINEAL RESEARCH*. 2016.
16. REITER R.J., TAN D.X., ROSALES-CORRAL S., GALANO A., ZHOU X.J., XU B. MITOCHONDRIA: CENTRAL ORGANELLES FOR MELATONIN'S ANTIOXIDANT AND ANTI-AGING ACTIONS. *NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE*. 2018.
17. REN W., LIU G., CHEN S., YIN J., WANG J., TAN B., WU G., BAZER F.W., PENG Y., LI T., REITER R.J., YIN Y. MELATONIN SIGNALING IN T-CELLS: FUNCTIONS AND APPLICATIONS. *JOURNAL OF PINEAL RESEARCH*. 2017;62(3):1-15.
18. RZEPKA-MIGUT B., PAPROCKA J., INT. J. ENVIRON. RES. MELATONIN-MEASUREMENT METHODS AND THE FACTORS MODIFYING THE RESULTS. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE. *PUBLIC HEALTH*. 2020:17.
19. ZHANG H.M, ZHANG Y. MELATONIN: A WELL-DOCUMENTED ANTIOXIDANT WITH CONDITIONAL PRO-OXIDANT ACTIONS. *JOURNAL OF PINEAL RESEARCH*. 2014;57(2):131-146.

20. ZIMMERMAN S., REITER R. J., MELATONIN AND THE OPTICS MELATONIN AND THE OPTICS OF THE HUMAN BODY. *DEPARTMENT OF CELL SYSTEMS AND ANATOMY UT HEALTH SCIENCE CENTER SAN ANTONIO, TEXAS*. 2019;5:67-69.