

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Факультет біології, географії і екології**  
**Кафедра біології людини та імунології**

**МЕЛАТОНІН У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ**

Кваліфікаційна робота (проект) на здобуття ступеня вищої освіти  
“бакалавр”

Виконала :студентка 4 курсу 411 групи

Рівень вищої освіти: перший (бакалаврський)

Спеціальності: 091 Біологія

Освітньо-професійної програми: Біологія

Арсланова Ірина Олексіївна

Керівник:к.б.н., доцент Бесчасний С. П.

Рецензент:д.б.н.,професор Ходосовцев О. Є.

Херсон -Івано-Франківськ - 2024

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП.....</b>	<b>3</b>
<b>РОЗДІЛ 1. РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В РЕГУЛЯЦІЇ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ.....</b>	<b>5</b>
1.1. Синтез та вивільнення мелатоніну в організмі. ....	5
1.2. Біологічні ритми та циркадіанний годинник.....	6
1.3. Взаємодія мелатоніну з ендокринною системою.....	8
<b>РОЗДІЛ 2. МЕЛАТОНІН ТА ЙОГО ВПЛИВ НА СЕРЦЕВОСУДИННУ СИСТЕМУ.....</b>	<b>12</b>
2.1. Рецептори мелатоніну в серці та судинах.....	12
2.2. Вплив мелатоніну на серцевий ритм та кровообіг.....	14
2.3. Захисна роль мелатоніну в умовах стресу для серцевосудинної системи.....	16
<b>РОЗДІЛ 3. СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ТЕОРЕТИЧНИХ ПІДХОДІВ.....</b>	<b>19</b>
3.1. Результати попередніх досліджень з вивчення впливу мелатоніну на серцевосудинну систему.....	19
3.2. Теоретичні засади регуляції серцево-судинної активності за участю мелатоніну. ....	22
<b>РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТІВ РІЗНИХ ФОРМ МЕЛАТОНІНУ.....</b>	<b>25</b>
4.1. Вплив екзогенного та ендогенного мелатоніну на серцевосудинну систему.....	25
4.2. Різниця між природним та синтетичним мелатоніном.....	26
<b>РОЗДІЛ 5. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ В МЕДИЦИНІ.....</b>	<b>30</b>
5.1. Перспективи використання мелатоніну для лікування серцево-судинних захворювань.....	30
5.2. Можливості попередження серцевих захворювань за допомогою мелатоніну.....	32

<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>35</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>37</b>

## ВСТУП

*Актуальність дослідження.* Серцево-судинна система має значний вплив на забезпечення життєво важливих органів кров'ю, киснем та поживними речовинами. Серце насосує кров через артерії, капіляри та вени, переносячи кисень, поживні речовини та інші необхідні речовини до всіх клітин організму. Кров переносить кисень з легенів до тканин організму, де він необхідний для проведення окисно-відновлювальних процесів, необхідних для життєдіяльності. Кров транспортує вуглекислий газ від тканин до легень, де він видаляється з організму через вдихання. Серцево-судинна система допомагає забезпечити стабільність внутрішнього середовища організму, регулюючи кількість крові, що циркулює, а також тиск крові та рівновагу рідин. Кров також транспортує клітини імунної системи, такі як лейкоцити, які допомагають боротися з інфекціями та захищають організм від шкідливих мікроорганізмів.

Гормон мелатонін виробляється в шишковидній залозі, який відповідає за регулювання циркадного ритму, або «внутрішнього годинника» організму, який впливає на сон, стан бадьорості та інші фізіологічні процеси. Він продукується вночі, коли темрява сприяє його продукції, та допомагає засипати й підтримувати глибокий сон. Мелатонін допомагає організму визначати, коли потрібно спати та коли бути бодрим. Він регулює внутрішній годинник організму, відомий своєю антиоксидантною дією, тобто він захищає клітини від ушкоджень, запобігаючи впливові вільних радикалів, які можуть спричиняти стрес та пошкодження клітин. Деякі дослідження вказують на те, що мелатонін може також впливати на імунну систему, підвищуючи її ефективність у боротьбі з інфекціями та захищаючи організм від захворювань. Мелатонін є важливим регулятором багатьох аспектів фізіології людини, зокрема, сну, циркадного ритму та захисту від окисного стресу.

*Мета дослідження* – вивчення впливу мелатоніну на функціонування серцево-судинної системи.

*Об'єкт дослідження* – вплив мелатоніну на серцево-судинну систему.

*Предмет дослідження* – захисна дія мелатоніну на серцево-судинну систему.

*Завдання дослідження:*

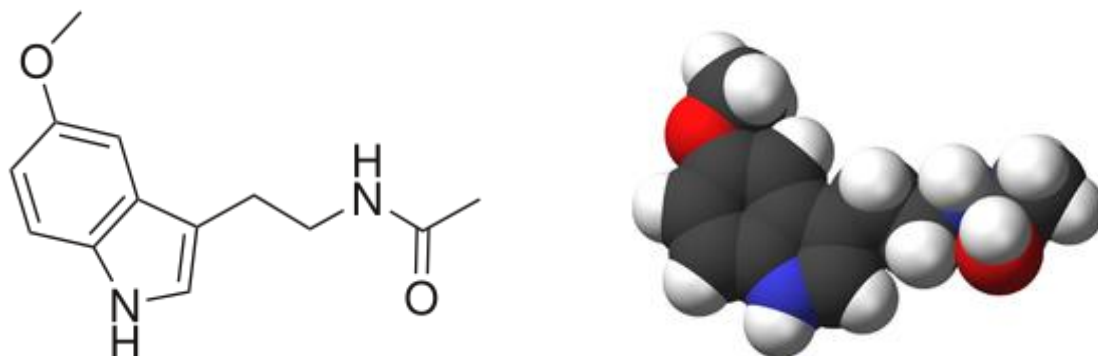
1. Визначити особливості синтезу та продукції мелатоніну.
2. З'ясувати яким чином мелатонін впливає на серцевий ритм.
3. Окреслити механізми захисної дії мелатоніну на серце та судини.
4. Розглянути механізми колекційного впливу мелатоніну на серцево-судинну систему.

*Методи дослідження.* Аналітичний огляд наукових джерел з тематики кваліфікаційного дослідження.

Таким чином у роботі показано корисні ефекти мелатоніну, перспективні напрямки подальших вивчень позитивного впливу на серцево-судинну та імунну систему.

## РОЗДІЛ 1. РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В РЕГУЛЯЦІЇ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

### 1.1. Синтез та вивільнення мелатоніну в організмі



Мелатонін (рис.1), широко поширена молекула у різних організмах, регулюється циклом світла та темряви через супрахіазматичне ядро. Виробляється цей гормон у шишкоподібній залозі під час темної фази циклу. Мелатонін виконує функцію сигналізатора «часу доби» та «пори року», регулюючи фізіологічні процеси організму. Синтез мелатоніну відбувається також у сітківці, шлунково-кишковому тракті, шкірі, кістковому мозку і лімфоцитах, де він впливає на інші процеси через паракринну сигналізацію [4].

Рис. 1. Молекула мелатоніну

Виявлено, що кишечник є основним джерелом підвищених концентрацій мелатоніну в крові після введення триптофану та змін рівня мелатоніну, обумовлених режимом годування. Окрім циркадних коливань, рівень мелатоніну також може регулюватися харчовими факторами через вміст триптофану в їжі, особливо в ентерохромафінних клітинах шлунково-кишкового тракту [2].

Метаболізм мелатоніну відбувається переважно в печінці за участю цитохрому P450, зокрема CYP1A1 і CYP1B1. Після цього процесу мелатонін виводиться у вигляді сульфатних кон'югатів, а також може піддаватися метаболізму в інших клітинах, перетворюючись на гідроксимелатонін. Два важливі метаболіти мелатоніну - AFMK і AMK - відомі своєю здатністю

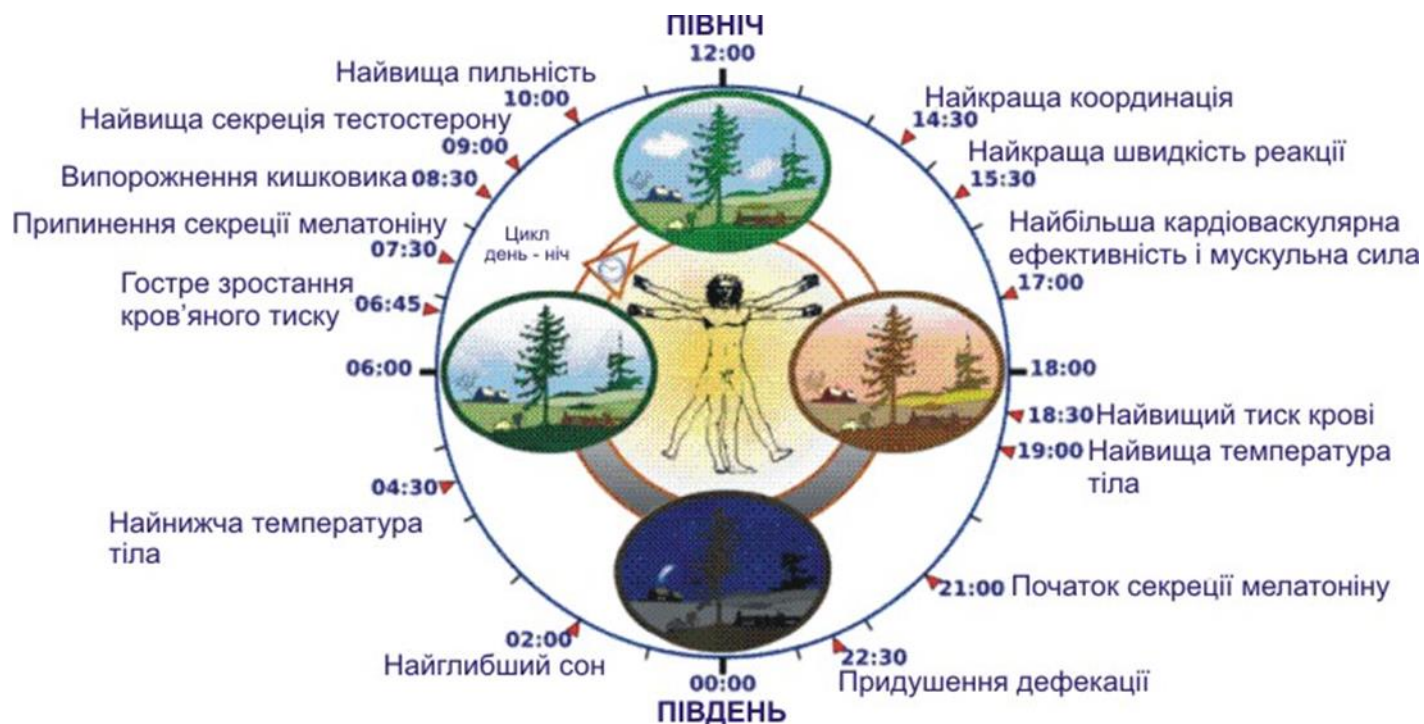
поглинати радикали, причому АМК вважається ефективнішим за мелатонін у поглинанні гідроксильних радикалів [5].

Мелатонін, як гормональний сигнал, відображає умови навколишнього середовища і не залежить від поведінкових аспектів. У всіх видів ссавців вироблення мелатоніну регулюється норадреналіном, який виділяється з симпатичних нервових волокон в нічний час. Норадреналін активує цАМФ-залежну протеїнкіназу А, що має вирішальне значення для регуляції біосинтезу мелатоніну. Підвищений рівень цАМФ в нічний час спричинює фосфорилування ААНАТ, що захищає його від деградації та підвищує активність ферментів. У гризунів транскрипційна активація гена *Aanat* є основним механізмом індукції біосинтезу мелатоніну. Цей нейроендокринний принцип підкреслює високу адаптивну пластичність шишкоподібного органу, що генерує мелатонін [1].

35 років тому більшість вчених не ставилися серйозно до досліджень шишкоподібної залози. Однак з початку 1956 року кілька відкриттів привели до активного розвитку цієї області досліджень. Серед цих важливих ранніх спостережень були з'ясування впливу фотоперіодичного середовища на фізіологічну активність шишкоподібної залози, встановлення наявності у залозі речовини мелатоніну, розробка спеціального трепану для мінімального пошкодження нервових структур при видаленні залози тощо. Спостереження, що мелатонін виробляється шишкоподібною залозою та регулює багато ендокринних процесів у залозі, були підтверджені згодом [3].

## **1.2. Біологічні ритми та циркадіанний годинник**

Циркадні (рис. 2) та сезонні ритми є фундаментальною ознакою всіх живих організмів. Гормон мелатонін є одним з найважливіших компонентів внутрішнього біологічного годинника. Хоча мелатонін виробляється різними органами, у хребетних він основним чином синтезується шишкоподібною



залозою під час темного періоду циклу світло-темрява. Ритмічний мелатонін генерується безпосередньо циркадними годинниками, що робить його важливим еферентним гормональним сигналом від годинника. Його періодична секреція може слугувати як циркадний посередник системи, яка може "читати" повідомлення про фотоперіод. Зміна тривалості нічного виробництва мелатоніну прямо пропорційна тривалості темного періоду, і це інтегрується мозком для сприйняття фотоперіодичної інформації. Ритм мелатоніну, по суті, виступає як ендокринний код фотичного середовища, передаючи інформацію, яка використовується для циркадної та сезонної тимчасової організації. Однак точний механізм дії мелатоніну залишається предметом подальших досліджень [9].

Рис.2. Деякі циркадні ритми людини

Мелатонін, завдяки своїй схемі секреції, сигналізує про час доби та пору року у ссавців. Світло пригнічує його секрецію вночі через шляхи циркадної фоторецепції. Ритм мелатоніну є важливим показником часу циркадного кардіостимулятора людини і може бути використаний для досліджень її циркадної фоторецепції. Пригнічення мелатоніну світлом вночі розглядається як можливий вплив на ризик захворювань, оскільки є докази його онкостатичного ефекту. Екзогенний мелатонін може впливати на

схильність до сну вдень і успішно лікувати порушення циркадного ритму. Ендогенний мелатонін підтримує функціонування циркадної системи людини і має великі перспективи як дослідницький інструмент та терапевтичний засіб [7].

Мелатонін, гормон шишкоподібної залози, відіграє важливу роль у біології як посередник впливу сезону на фізіологію та поведінку тварин. Зміни тривалості ночі (скотоперіоду) призводять до відповідних змін у секреції мелатоніну: взимку вона триває довше, а влітку - коротше. Ці зміни у секреції мелатоніну впливають на поведінку тварин. У людини реакції ретиногіпоталамо-шишкоподібної осі на світло є досить консервативними. Людина, подібно до інших тварин, виділяє мелатонін виключно вночі, і його секрецію припиняє світло. Спостерігається, що в людей реакція на зміни тривалості ночі корелює зі змінами у внутрішньому часі ранкового зсуву секреції мелатоніну. Хоча вісь RHP людини реагує на зміни тривалості ночі і виділяє мелатонін, як і інші тварини, поки неясно, чи впливає це на репродуктивну систему людини або інші системи [10].

Спостереження в клініці підтверджують, що розлади сну, втома та зміни настрою можуть бути основними ознаками первинних циркадних порушень при депресії. Також виявлено, що порушення циркадних ритмів можуть впливати на настрій, тривогу та інші фізіологічні функції.

Розроблено терапевтичні стратегії, спрямовані на повторну синхронізацію циркадного годинника пацієнтів з депресією. Протягом останніх десятиліть застосовувалися нефармакологічні підходи як альтернативне або допоміжне лікування разом з препаратами від депресії. Доведено, що недостатність сну та світлотерапія сприяють швидкій ремісії симптомів депресії [8].

Мелатонін, гормон шишкоподібної залози, виконує важливу роль у відліку часу у різних видів. Він широко використовується як лікувальний засіб для порушень сну у країнах, де доступний без рецепта, і частково, коли його можна придбати за рецептом, наприклад, у Великобританії. У деяких

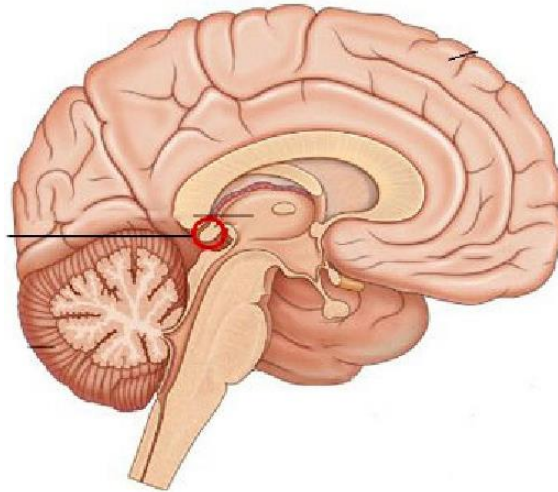


випадках, особливо при розладі вільного сну сліпих осіб, він є першочерговим лікуванням. Мелатонін також є важливим маркером для визначення циркадних фаз та періоду. Цей огляд розкриває сучасний стан знань у фізіологічному відношенні, зосереджуючись на біологічних ритмах людини [6].

### **1.3. Взаємодія мелатоніну з ендокринною системою**

Останні дослідження спрямовані на вивчення можливої регуляторної ролі мелатоніну у взаємодії між нейроендокринною та імунною системами. Початкові вказівки на його можливу функцію як ендокринного імуномодулятора з'явилися з досліджень щодо протипухлинної дії у тварин і людей. Докази підтверджують, що мелатонін, як еволюційно стародавня молекула, грає важливу роль у взаємодії нейроендокринної та імунної систем. Зараз вивчаються молекулярні механізми, якими мелатонін впливає на клітинні функції в цілому, в тому числі його роль у нейроімуномодуляції. В даний момент є намір дати критичний огляд впливу мелатоніну на імунні функції та обговорити різноманітні механізми його дії, які були запропоновані нещодавно [11].

Мелатонін, який є всюдисущою молекулою у живих організмів, виконує важливі функції від бактерій до людини. У хребетних він синтезується в шишкоподібній залозі (рис. 3) і виробляється вночі, його тривалість секреції залежить від тривалості ночі. Мелатонін координує поведінкові і фізіологічні адаптації до змін у геофізичному середовищі і циклі світло-темрява. Його циркадний сигнал регулює нічну та денну адаптивну фізіологію, забезпечуючи негайні та перспективні ефекти відповідно. Мелатонін також програмує поведінку та фізіологію плодів у материнському організмі, готуючи їх до умов середовища та сезону після народження. Ці унікальні властивості перетворюють мелатонін у біологічну молекулу, яка регулює час. В огляді



розглядається класифікація клінічних дисфункцій мелатоніну та рекомендації щодо його терапевтичного застосування [12].

Рис. 3. Епіфіз, або шишкоподібна залоза

Мелатонін впливає на секрецію інсуліну як *invivo*, так і *invitro*. Наслідки є MT1-і MT2-рецепторно-опосередкований. Ці рецептори специфічні і чутливі до кашлюкових токсинів, що призводить до пригнічення цАМФ-шляху та збільшення вивільнення інсуліну. Крім того, мелатонін інгібує цГМФ-шлях, можливо, опосередкований MT2 рецепторами. Таким чином, мелатонін, ймовірно, пригнічує вивільнення інсуліну. Третя система, IP3-шлях, опосередкована Gq-білками, фосфоліпазою C і IP3, мобілізує Ca<sup>2+</sup> з внутрішньоклітинних запасів, що призводить до збільшення інсуліну. Секреція інсуліну *invivo*, а також з ізольованих острівців демонструє циркадний ритм. На цей ритм впливає мелатонін, який викликає фазовий зсув секреції інсуліну. Спостереження за циркадною експресією годинникових генів у підшлунковій залозі можливо, вказують на генерацію циркадних ритмів у самих панкреатичних острівцях. Мелатонін впливає на діабет і пов'язані з ним метаболічні порушення, забезпечуючи захист від антиоксидантів. Рівень мелатоніну в плазмі крові та активність арилалкіламіну-N-ацетилтрансферази (AANAT) у хворих на цукровий діабет нижчі, ніж у щурів і людей, які не страждають на діабет, що вказує на тісний взаємозв'язок між інсуліном і мелатоніном [13].

Мелатонін пригнічує вивільнення дофаміну у певних ділянках центральної нервової системи ссавців, таких як гіпоталамус, гіпокамп, довгастий мозок і сітківка. Це має важливе значення, оскільки дофамінергічна передача відіграє ключову роль у циркадному захопленні плода та координації рухів тіла. Останні дослідження показують, що мелатонін може впливати на дофамінергічні шляхи, що є важливим у контексті розуміння рухових розладів у людей.

У пацієнтів з хворобою Паркінсона мелатонін може одночасно посилювати симптоми шляхом втручання у вивільнення дофаміну та захищати від нейродегенерації завдяки своїм антиоксидантним властивостям та впливу на мітохондріальну активність. Ефективність мелатоніну виявляється при лікуванні пізньої дискінезії, важкого рухового розладу, пов'язаного з тривалою блокадою постсинаптичного дофаміну D2 рецепторів антипсихотичними препаратами у хворих на шизофренію.

Взаємодія мелатоніну з дофамінергічною системою грає важливу роль у регулюванні біологічного годинника та координації рухів у смугастому тілі. Ці взаємодії, разом з антиоксидантними властивостями мелатоніну, можуть мати позитивний вплив на лікування розладів, пов'язаних з дофаміном [14].

Тісний фізіологічний зв'язок між шишкоподібною залозою та імунною системою впливає з серії експериментальних досліджень. Пінеалектомія або інші експериментальні методи, які пригнічують синтез і секрецію мелатоніну, викликають стан імунодепресії, якому протидіє мелатонін. Відзначено, що мелатонін має імуностимулюючий ефект, особливо при імунодепресивних станах, і протидіє негативному впливу гострого стресу або імуносупресивного фармакологічного лікування на різні імунні показники.

Імунопідсилююча дія мелатоніну, мабуть, опосередкована опіоїдними пептидами, отриманими з Т-хелперів, а також лімфокінами і, можливо, гормонами гіпофіза. Мелатонін-індуковані імуноопіоїди (МНО) та лімфокіни мають на увазі наявність специфічних ділянок зв'язування або рецепторів мелатоніну на клітинах імунної системи. З іншого боку, лімфокіни, такі як  $\gamma$ -

інтерферон та інтерлейкін-2, а також тимусні гормони можуть модулювати синтез мелатоніну в шишкоподібній залозі. Таким чином, шишкоподібну залозу можна розглядати як суть складної імунонейроендокринної мережі, яка функціонує як несвідомий дифузний орган чуття [15].

## **РОЗДІЛ 2. МЕЛАТОНІН ТА ЙОГО ВПЛИВ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ**

## 2.1. Рецептори мелатоніну в серці та судинах

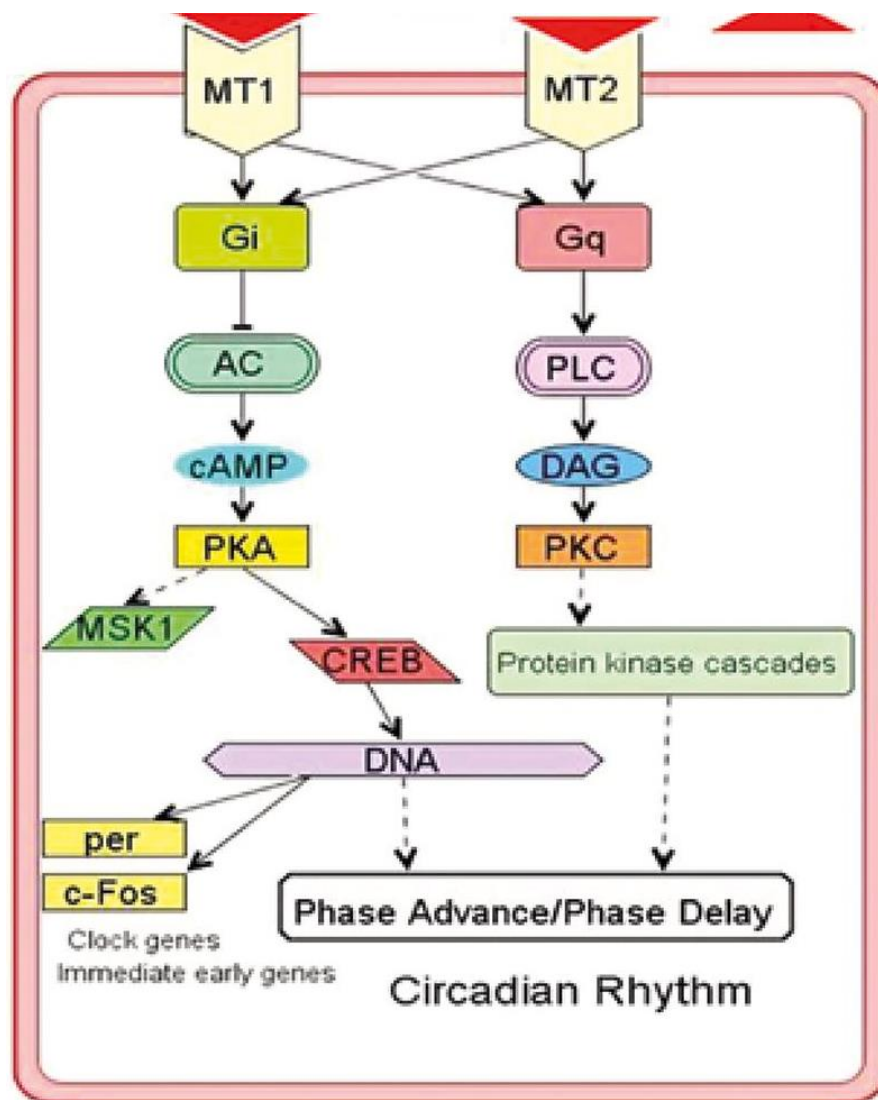
Реакція серцево-судинної системи на зовнішні подразники відрізняється протягом доби через взаємодію різних механізмів - від позаклітинних, таких як нейрогормони, до внутрішньоклітинних, які регулюються світлом і темрявою. Нейрогормони, зокрема мелатонін, що мають велике значення для серцево-судинної системи, демонструють добові коливання і можуть синхронізувати молекулярні циркадні годинники. Дослідження також показують, що ритм мелатоніну в крові впливає на різні серцево-судинні функції, включаючи коливання артеріального тиску. Мелатонін виконує різні регуляторні функції, включаючи антиоксидантну, протизапальну, хронобіотичну і, можливо, епігенетичну [20].

На тваринних моделях виявлено, що мелатонін імовірно впливає на кровотік у різних судинних руслах через активацію різних типів його рецепторів.

Протилежні ефекти зафіксовано для MT1 і MT2 рецепторів у судинній системі: перший викликає вазоконстрикцію, другий - вазодилатацію. У щурів, наприклад, виявлено, що мелатонін звужує коронарні артерії, але зменшує кровопостачання мозку *in vivo* при розширенні легеневої артерії.

У людини мелатонін, коли вживається як добавка, підсилює судинорозширювальну реакцію шкіри при нагріванні та зменшує судинозвужувальну реакцію при охолодженні. Різні ефекти на судинний тонус, спостережені при застосуванні мелатоніну, пояснюються різним розподілом MT1 і MT2 рецепторів (рис. 4)[17].

Рис. 4. Рецептори мелатоніну MT1 та MT2: MT1: рецептор мелатоніну типу 1A; MT2: рецептор мелатоніну типу 1B; Gi: білок, що зв'язує нуклеотиди гуаніну (інгібітор аденілатциклази); Gq: активатор фосфоліпази C; AC: аденілатциклаза; PLC: фосфоліпаза C; cAMP: циклічний



аденозинмонофосфат; DAG: діацилгліцерин; PKA: протеїнкіназа A; PKC: протеїнкіназа C; MSK1 — сигнальний тракт MAPK; CREB: білок, що зв'язує елементи, що реагують на циклічний АМФ.

Вивчено, що рецепторний підтип мелатоніну, MT1, знаходиться в здорових і хворих коронарних артеріях людини. Дослідження на тваринах також показали присутність MT2 рецепторів у судинах. Наше дослідження спрямоване на виявлення експресії MT2 в аорті і коронарних артеріях людини. Також аналізувалась експресія MT2 у зразках людських шлуночків, оскільки відомо, що мелатонін впливає на функцію міоцитів. Застосовувалися методи ПЛР зі зворотною транскриптазою для виявлення експресії MT2-рецептора в аорті, лівому шлуночку та коронарних артеріях у здорових донорів і пацієнтів із кардіоміопатією або ішемічною хворобою серця. У всіх контрольних зразках було виявлено експресію MT2. У пацієнтів також спостерігалася експресія

MT2, хоча рівень експресії варіювався. Ці дані свідчать про наявність MT2-рецепторів у судинах та шлуночках людини, а також можливі зміни експресії при серцевих захворюваннях [18].

Раніше проведені дослідження вказують на можливий вплив мелатоніну на кровоносну систему тварин через взаємодію з рецепторами мелатоніну, які пов'язані з G-білком. Це дослідження спрямували на вивчення експресії рецептора мелатоніну, MT1, в коронарних артеріях людини, отриманих від здорових донорів серця. Застосовувалися методи ПЛР зі зворотною транскриптазою та західна імуноблотна методика для аналізу експресії MT1-рецептора на ділянках ізольованих коронарних артерій. Результати обох методів підтвердили наявність MT1-рецептора у всіх досліджених зразках. З цими даними можна припустити, що мелатонін впливає на фізіологічні процеси в коронарних артеріях людини після взаємодії з рецепторами [19].

Концентрація мелатоніну в організмі та його вплив на серцево-судинну систему змінюються з віком. Дослідження показують, що мелатонін може мати кардіопротективний ефект, включаючи вплив на швидкість вироблення його в організмі та ризику серцевих захворювань, таких як інфаркт та ішемічна хвороба серця. Мелатонін також впливає на рівень холестерину в крові, що може знижувати ризик гіперхолестеринемії та гіпертонії, сприяючи нормалізації артеріального тиску. Його механізм дії включає прямий вплив на гіпоталамус, антиоксидантну дію, зниження рівня катехоламінів та розслаблення гладкої мускулатури стінок аорти [16].

## **2.2. Вплив мелатоніну на серцевий ритм та кровообіг**

Підвищена частота серцевих скорочень може бути фактором ризику серцево-судинних захворювань та загальної смертності в популяції. Недостатнє зниження частоти серцевих скорочень протягом ночі також збільшує ризик серцево-судинних ускладнень. Аномальна частота серцевих скорочень може відображати дисбаланс вегетативної нервової системи.

Мелатонін має потенціал боротьби з підвищеною частотою серцевих скорочень. Він регулює вироблення залежно від симпатичної стимуляції та пригнічує симпатичну систему, що може нормалізувати симпатичний вплив. Мелатонін також зменшує частоту серцевих скорочень і може нормалізувати недостатнє зниження частоти серцевих скорочень протягом ночі. Крім того, він зменшує ризик розвитку атеросклерозу, який може виникати при підвищеній частоті серцевих скорочень [22].

Мелатонін впливає на регуляцію серцево-судинної системи через модулювання симпатичної функції, NO-залежного шляху та взаємодію з рецепторами MT1/MT2. Проте, інформація про його прямий вплив на коронарний кровотік і серцеву функцію є обмеженою. У зв'язку з цим проведене дослідження спрямоване на визначення первинного впливу мелатоніну *in vivo* на серцеву функцію та перфузію, а також на вивчення взаємодії з вегетативною нервовою системою, рецепторами MT1/MT2 та NO [21].

Серцево-судинна система проявляє добовий ритм активності, про що свідчить нічне зниження артеріального тиску (АТ) та рівня катехоламінів. Це нічне притуплення серцево-судинної системи має велике значення для профілактики серцево-судинних захворювань, тоді як вранішній період пов'язаний зі збільшенням частоти серцево-судинних подій. Мелатонін, який виділяється майже виключно вночі, впливає на різні ендокринні та біологічні функції. Є докази можливого зв'язку між мелатоніном і циркуляцією. По-перше, нічне підвищення мелатоніну, здається, має зворотню залежність від активності серцево-судинної системи. По-друге, у щурів мелатонін і шишкоподібна залоза здатні запобігти ішемії та/або реперфузійно-індукованим серцевим аритміям, впливати на контроль АТ, регулювати приплив крові до головного мозку та модифікувати реакцію периферичних артерій на норадреналін [24].

Ефекти мелатоніну при денному введенні (1 мг) порівнювали з плацебо у 17 молодих, здорових жінок ранньої фолікулярної фази. Порівняно з



плацебо, мелатонін протягом 90 хв змінював індекс пульсації (ІП) у внутрішній сонній артерії, черевній аорті та пахвовій артерії, причому цей ефект був пов'язаний з вихідним рівнем ІП. Мелатонін достовірно знижував середнє значення ІП внутрішньої сонної артерії ( $P < 0,02$ ), систолічний та діастолічний артеріальний тиск ( $P < 0,01$ ), а також рівень норадреналіну ( $P < 0,02$ ). Проте частота серцевих скорочень та рівень катехоламінів у положенні лежачи на спині не змінювалися. Ці дані свідчать про сильний вплив мелатоніну на кровотік в артеріях, зниження артеріального тиску і притуплення норадренергічної активації у молодих, здорових жінок, що потребують подальшого дослідження [23].

Можлива терапевтична роль мелатоніну в патофізіології ішемічної хвороби серця (ІХС) все більше визнається. Дослідження показують, що екзогенний мелатонін може знижувати нічну гіпертензію, поліпшувати артеріальний тиск, покращувати індекс пульсації у внутрішній сонній артерії, зменшувати агрегацію тромбоцитів і знижувати рівень катехоламінів у сироватці крові. Люди з ІХС, артеріальною гіпертензією та застійною серцевою недостатністю мають низький циркулюючий рівень мелатоніну. Огляд сучасної літератури підтверджує серцево-судинний вплив мелатоніну на людей. Це свідчить про необхідність включення мелатоніну до клінічних досліджень для оцінки нових терапевтичних можливостей у лікуванні серцево-судинних захворювань [25].

### **2.3. Захисна роль мелатоніну в умовах стресу для серцево-судинної системи**

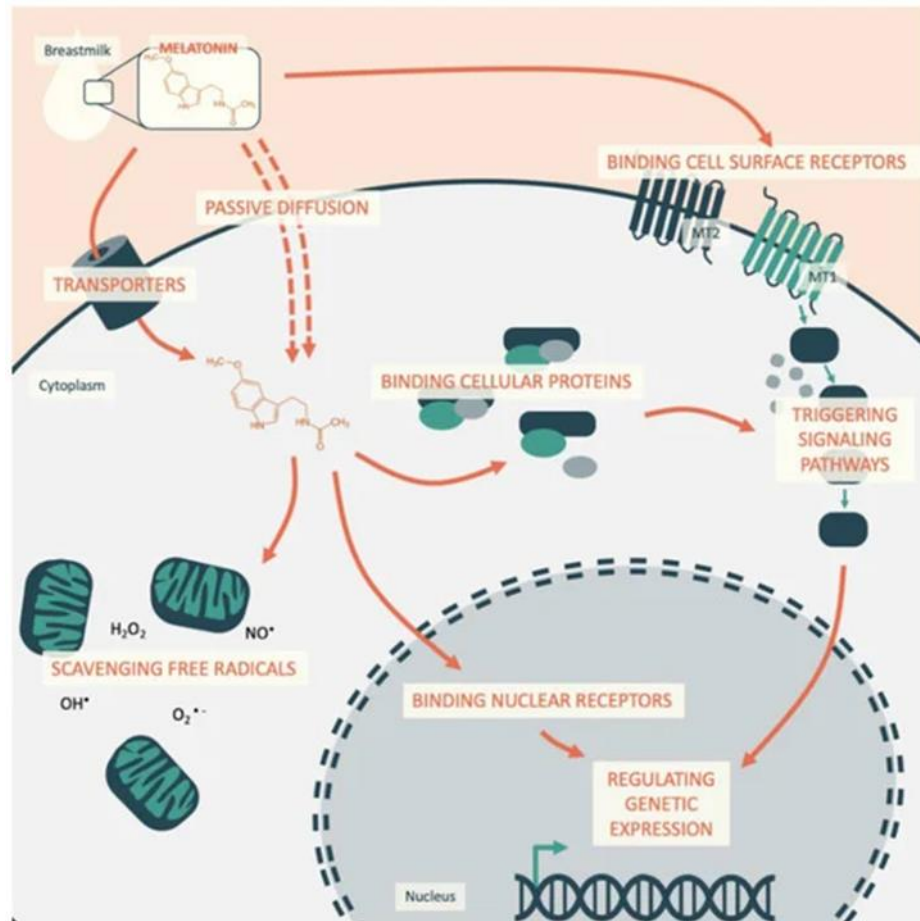
Виходячи з наявних даних, мелатонін має переваги перед іншими антиоксидантами у полегшенні гіпоксії та пошкодження, спричиненого реоксигенацією. Дослідження показали, що мелатонін сприяє захисту серця після транзиторної оклюзії артерій та подальшої реперфузії. Втрата

фізіологічних концентрацій мелатоніну може призводити до збільшення окисного пошкодження під час гіпоксії та реоксигенації. Це особливо важливо для людей похилого віку, оскільки їхні ендogenous рівні мелатоніну природним чином знижуються, що може посилити пошкодження серця під час серцевого нападу. Багато досліджень, що вивчають захисні дії мелатоніну у зменшенні ішемії/реперфузійного пошкодження серця, використовують щурів як експериментальну модель. Розширення досліджень на інші види та моделі ішемії/реперфузії серця допоможе краще зрозуміти можливості використання мелатоніну у ситуаціях окисного пошкодження серця у людей [28].

Здається, що гормон росту (ГР) і мелатонін мають протиставлені властивості, оскільки вони сприяють відновленню кількох фізіологічних параметрів, які змінюються з віком. Ці гормони виявляють антиоксидантні властивості та зменшують окислювальний стрес та апоптоз.

Лікування гормоном росту або мелатоніном запобігало віковим змінам у серці у групі людей з схильністю до прискореного старіння. Комбіноване застосування гормону росту і мелатоніну зменшувало вікові зміни у серцях, схильних до старіння, у спосіб, який відрізнявся від того, що спостерігався при застосуванні окремо. ГР і мелатонін можуть бути потенційними агентами для протидії окислювальному стресу, апоптозу та запаленню в старіючому серці [27].

Захисна дія мелатоніну на кардіоміоцити (рис. 3) під час гострого інфаркту міокарда (ГІМ) викликала широкий інтерес до цієї молекули. Ефекти мелатоніну проти окислювального стресу, його вплив на аутофагічне відновлення клітин, регулювання імунних та запальних реакцій, покращення функції мітохондрій та знімання стресу ендоплазматичного ретикулуму відіграють ключову роль у захисті кардіоміоцитів від інфаркту.



Мітохондріальний апоптоз і дисфункція є поширеними явищами при ураженні кардіоміоцитів після інфаркту міокарда.

Рис. 5. Клітинні шляхи мелатоніну в фізіології кардіоміоцитів

Дослідники зосереджувалися на мішенях мелатоніну в захисті кардіоміоцитів під час ГІМ, основних молекулярних сигнальних шляхах, на які мелатонін впливає у своїй ендогенній захисній ролі при інфаркті міокарда, а також на перспективі його використання у лікуванні цього стану [29].

На основі доступних даних, мелатонін, здається, виявляє кардіопротекторні властивості завдяки своєму прямому поглиначу вільних радикалів та непрямій антиоксидантній активності. Він ефективно взаємодіє з різними формами кисню та реактивного азоту, підвищує регуляцію антиоксидантних ферментів та пригнічує прооксидантні ферменти. Мелатонін проникає в усі клітини та субклітинні компартменти, маючи важливе значення для захисної дії проти серцевих захворювань, спричинених окислювальним стресом.

Мелатонін послаблює молекулярні та клітинні пошкодження, що виникають внаслідок ішемії/реперфузії серця, зокрема за участю вільних радикалів. Його протизапальні та антиоксидантні властивості також виявляються корисними у захисті від хронічних захворювань судин, таких як атеросклероз. Застосування мелатоніну знижує артеріальну гіпертензію та кардіотоксичність, що спричинені клінічно використовуваними препаратами. Результати цього дослідження допомагають з'ясувати благотворний вплив мелатоніну на такі стани та визначають його потенційну клінічну застосовність у лікуванні серцево-судинних захворювань [26].

Експериментальні дані, зібрані як у дослідженнях на людях, так і на гризунах, свідчать про потенційну користь мелатоніну у лікуванні різних серцево-судинних захворювань. Наприклад, застосування мелатоніну для зменшення тяжкості есенціальної гіпертензії вимагає подальшого дослідження. У дослідженнях на гризунах виявлено, що мелатонін дуже ефективний у зменшенні аномальної серцевої фізіології та втрати критичної серцевої тканини внаслідок ішемії/реперфузійного пошкодження. Також мелатонін може бути корисним для зменшення гіпертрофії серця та обмеження частоти серцевої недостатності в певних випадках.

Нарешті, деякі звичайні медикаменти, що використовуються в наш час, можуть мати кардіотоксичні ефекти як побічний наслідок. Згідно з дослідженнями на гризунах, мелатонін, завдяки своїм антиоксидантним властивостям, може ефективно захищати серце від медикаментозно-опосередкованого пошкодження. Узагальнюючи, результати досліджень на людях і тваринах підтверджують перспективність мелатоніну як кардіопротектора [30].

### **РОЗДІЛ 3. СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ТЕОРЕТИЧНИХ ПІДХОДІВ**

### **3.1. Результати попередніх досліджень з вивчення впливу мелатоніну на серцево-судинну систему**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) становлять серйозну загрозу здоров'ю та життю людей, особливо в розвинених країнах, і залишаються важко контрольованими навіть за умов сучасного медикаментозного лікування. Ці захворювання, такі як ішемія міокарда – реперфузія, атеросклероз, серцева недостатність, гіпертрофія та ремоделювання серця, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та інші, є причинами значної кількості смертей і інвалідності. В зв'язку з цим дослідники активно вивчають нові підходи до лікування ССЗ, серед яких значне місце займає мелатонін. Цей гормон проявляє протизапальну та антиоксидантну активність і вже зазнав певного успіху в лікуванні ССЗ за останні роки. Результати досліджень, спрямованих на визначення ефективності та механізмів дії мелатоніну у терапії ССЗ, є обнадійливими та можуть відкрити нові перспективи у цій області [31].

На сьогоднішній день більшість клінічних досліджень, що досліджують кардіопротекторну роль мелатоніну, перебувають у фазі 2а. Агоністи мелатонінових рецепторів, такі як тасимелтеон, рамелтеон, комбінований агомелатин та інші, поки що не досліджувалися як кардіопротекторні засоби. Вони мають перевагу перед самим мелатоніном завдяки добре охарактеризованим фармакологічним профілям та широкими даними про безпеку. Останні дані про рентгенокристалічні структури рецепторів MT1 і MT2 сприяють розробці високоселективних агоністів рецепторів мелатоніну.

Прогностичні моделі, засновані на машинному навчанні, можуть допомогти визначити серцево-судинні мішені для мелатоніну. Використовуючи бали з шкали CHEMBL  $> 4,5$  в аналізах серцево-судинної активності та показниками мелатоніну  $> 4$ , ми отримали 284 записи зі 162

аналізів, проведених з 80 молекулами з прогнозованою або вимірною активністю мелатоніну.

Активність мелатоніну, виявлена в цих серцево-судинних аналізах і моделях, включає аритмії, скоротливість коронарних і великих судин, а також артеріальну гіпертензію. Доклінічні та ранні клінічні докази підтверджують користь мелатоніну як кардіопротектора при різних серцевих захворюваннях. Однак для остаточного підтвердження його ефективності потрібні більш обширні рандомізовані інтервенційні дослідження фази 3 [32].

Мелатонін виявляє мультиорганну та плейотропну дію, ефективно контролюючи ангиогенез як на молекулярному, так і на клітинному рівнях. До цього часу зроблено значні зусилля для контролю та регулювання динаміки модуляторів ангиогенезу. Термін ангиогенез або неоваскуляризація стосується розвитку нових судинних пагонів з уже існуючих кровоносних судин. Це явище тісно пов'язане з балансом між про- і антиангиогенезними факторами, що визначає функціональну поведінку судинних клітин. Сприяння ангиогенезу вважається ефективною стратегією для прискорення процесу загоєння ішемічних ушкоджень, таких як інфаркт міокарда.

Варто зауважити, що більшість минулих досліджень зосереджувалися на антиангиогенезній дії мелатоніну в контексті пухлин. Однак деякі експерименти висвітлили потенціал ангиогенезумелатоніну та специфічні регуляторні механізми в серцево-судинній системі. Тут ми збираємо деякі попередні дослідження, пов'язані з застосуванням мелатоніну у серцево-судинних захворюваннях, таких як ішемічне ураження та гіпертонія, зосереджуючись на регуляторних механізмах [33].

Вплив мелатоніну на здоров'я серцево-судинної системи активно досліджується в сучасній науці. Він проявляє як пряму, так і опосередковану позитивну дію на різні аспекти роботи серця та судин, включаючи пригнічення окислювального стресу, реперфузійного ураження, апоптозу, фіброзу, патологічного ремоделювання міокарда, а також регуляцію імунної та метаболічної функцій.

При серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду, незалежно від первинного ураження, порушення структури міокарда та енергетичного метаболізму сприяють розвитку недостатності міокарда, що викликає подальше погіршення нейрогормональної регуляції для компенсації відмови насоса. Регуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє ключову роль у затримці рідини та вазоконстрикції, що в довгостроковій перспективі може призвести до серцевого перевантаження, фіброзу та апоптозу міокарда, а також ремоделювання лівого шлуночка.

Численні дослідження *in vivo* та *in vitro* підтверджують, що мелатонінантагонізує вплив ангіотензину II на серцево-судинну систему, індукуючи вазодилатацію через його центральні та периферичні рецептори та змінюючи катаболічний стан, що розвивається від ангіотензину II. Мелатонін активує передачу сигналів GH/IGF-1 шляхом індукції шляху PI3k/АКТ/mTOR, активує AMPK та регулює біогенез мітохондрій, щоб забезпечити синтез білка та зменшення апоптозу.

Крім того, мелатонін пригнічує запалення, модулюючи ключові фактори транскрипції, такі як ядерний фактор каппа В і перетворювач сигналу та активатор транскрипції, а також шляхом пригнічення прозапальних цитокінів, ізоформіндуцибельної синтази оксиду азоту та циклооксигенази. Показано, що мелатонін має антиоксидантну дію, поглинаючи АФК та регулюючи антиоксидантні ферменти.

Загалом, мелатонін виявляється корисним для запобігання погіршенню серцевої недостатності та покращення функції міокарда, а також може бути корисним для усунення її ускладнень, таких як виснаження м'язів та серцева кахексія. Він має потенціал у покращенні параметрів, таких як високий кров'яний тиск і аномальний ліпідний профіль крові. Роль мелатоніну в нейрогормональній регуляції, його безпека та можливість позитивного впливу на супутні захворювання серця роблять його перспективним кандидатом для подальших клінічних досліджень [34].

Численні дослідження вказують на важливу роль мелатоніну у підтримці здоров'я серцево-судинної системи і можливість його антивікового впливу. Механізми, якими мелатонін знижує артеріальний тиск, потребують подальшого вивчення. Дослідження на гризунах показали, що мелатонін сприяє зменшенню серцевої патології та запобігає пошкодженню серцевого м'яза під час ішемії-реперфузії. Також відомо, що мелатонін може запобігти гіпертрофії серцевого м'яза, що в свою чергу може зменшити ризик розвитку серцевої недостатності. Деякі звичайні ліки, що використовуються в даний час, мають побічний ефект у вигляді кардіотоксичності. Недавні дослідження підтверджують, що мелатонін, завдяки своїй антиоксидантній дії, ефективний у запобіганні пошкодженню серця, спричиненому фармакологічними препаратами. Отже, результати досліджень на тваринах і людях свідчать про кардіопротекторну активність мелатоніну [35].

### **3.2. Теоретичні засади регуляції серцево-судинної активності за участю мелатоніну.**

Циркадна ритмічність є ключовою для здоров'я серцево-судинної системи, оскільки стабільні ритми допомагають пристосовуватися до фізіологічних потреб упродовж дня. Гемодинамічні параметри та частота серцево-судинних подій відображають значну 24-годинну змінність, синхронізовану з циклами дня та ночі за допомогою супрахіазматичного ядра (СЯ). Порушення цієї ритмічності підвищує ризик інфаркту міокарда, особливо у працівників з незмінним графіком. Таким чином, функціонування СЯ та регулярний цикл світла та темряви є важливими для збереження здоров'я серцево-судинної системи.

Вплив низькоінтенсивного світла вночі, характерного для міських районів, вивчався переважно у контексті харчування, маси тіла та метаболізму. Однак вплив штучного світла вночі на циркадний контроль серцево-судинної системи мало досліджувався [39].



Аритмогенні механізми в ішемізованому міокарді пов'язані з окислювальним стресом, що виникає під час коронарної оклюзії та реперфузії. Теорія "метаболічного поглиначка" вказує на те, що потік супероксидних аніонів через мембрани викликає колапс мітохондріального потенціалу, зниження вмісту внутрішньоклітинного АТФ та збільшення сарколеммального струму, що чутливий до калію (ІКАТФ). Це може призвести до уповільнення провідності, скорочення тривалості потенціалу дії та збільшення дисперсії реполяризації, що сприяє розвитку односторонньої провідної блокади.

Пригнічення натрієвого струму активними формами кисню може бути іншим аритмогенним механізмом. Його можливими наслідками є уповільнення провідності, скорочення довжини хвилі збудження та збільшення дисперсії реполяризації [37].

Різні препарати вивчалися та використовуються в фармакотерапії для боротьби зі старінням та серцевими аритміями. Хоча їх слід застосовувати з обережністю через потенційні побічні ефекти, деякі з них, зокрема мелатонін, показали позитивні результати. Завдяки своїй плейотропній дії мелатонін є одним з потенційно ефективних кандидатів для лікування та профілактики аритмій. Також, його антиоксидантну роль важливо розглядати для розуміння переваг щодо старіння.

Концепція DOHaD пропонує стратегію "перепрограмування" для запобігання розвитку хронічних захворювань у дорослих, що виникають на основі ризикових факторів, що виникають у плоді та немовляти. З урахуванням плейотропних біологічних функцій мелатоніну, його використання під час вагітності та лактації може коригувати несприятливі процеси програмування та захищати доросле нащадки від хронічних захворювань. Хоча є дослідження, що стосуються використання мелатоніну під час вагітності та лактації, лише частина з них розглядає наслідки для дорослого потомства [38].

Останнім часом роль мелатоніну в діабетичній кардіоміопатії (ДКМП) стала предметом збільшеного дослідження. Вчені виявили, що мелатонін зменшує фіброз і гіпертрофію серця, що призводить до припинення розвитку ДКМП. Орфанний рецептор  $\alpha$ , пов'язаний з ретиноїдами, відіграє ключову роль у кардіопротекторному ефекті мелатоніну у серцях з ДКМП. Для подальших механізмів важливе значення має інгібування STE20-подібної кінази 1 ссавців, яка забезпечує антиапоптотичну та проаутофагічну дію, підвищуючи толерантність серця до високого рівня глюкози. Крім того, інші сигнальні механізми, такі як активований гамма-коактиватором рецептора сиртуїну-1/проліфераторпероксисом альфа та сигнали, пов'язані з ендоплазматичним ретикулумом, також беруть участь у захисному впливі мелатоніну на кардіоміоцити в умовах діабету [40].

## РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТІВ РІЗНИХ ФОРМ МЕЛАТОНІНУ

### 4.1. Вплив екзогенного та ендогенного мелатоніну на серцево-судинну систему.

Ендогенний мелатонін має вплив на різноманітні серцево-судинні захворювання і метаболічні порушення, які можуть спричинити розвиток серцевої недостатності [41].

У клінічній практиці також застосовується екзогенний мелатонін, зокрема для лікування захворювань, які супроводжуються явищами десинхронозу [42].

Дезинхронізація світлового циклу є одним із ключових чинників ризику для виникнення ішемічної хвороби серця, особливо серед чоловіків. Умови стресу, що виникають внаслідок порушення режиму освітлення (наприклад, його надмірного впливу), можуть значно знизити рівень ендогенного мелатоніну, відомого своїми антиоксидантними властивостями. Це відкриває можливості для передбачення зменшення негативного впливу стресу або катехоламінів на серце за рахунок застосування зовнішнього мелатоніну. Однак питання про гендерні особливості кардіопротекторних ефектів мелатоніну при порушенні активності шишкоподібної залози залишається недостатньо вивченим [43].

Останні дані свідчать про те, що захисний потенціал гормону шишкоподібної залози може покладатися на активацію рецепторів мелатоніну. Виявлено, що агоніст рецепторів мелатонінурамельтеон, препарат проти безсоння, а також агоніст мелатонінових рецепторів, може ефективно послаблювати вплив геморагічного шоку на функцію печінки та її перфузію у щурів, незважаючи на відсутність прямого антиоксидантного ефекту. Крім того, мелатонін та його рецептор-месенджер рибонуклеїнова кислота (мРНК) були ідентифіковані в печінці щурів, мишей та інших ссавців. Проте існують

суперечливі дані щодо наявності підтипів мембранно-зв'язаних рецепторів мелатоніну 1 і 2 типу (MT1 і MT2) у гепатоцитах щурів. Деякі дослідження показали, що рецептори мелатоніну людини можуть бути не лише десенсибілізовані, але й навіть інтерналізовані після впливу мелатоніну *in vitro*. Однак вплив мелатоніну на генетичні патерни експресії в печінці щурів та регуляторні зміни експресії печінкових рецепторів мелатоніну після впливу агоніста мелатонінових рецепторів, якщо взагалі, досліджувалися лише *in vivo*. Таким чином, це дослідження спрямоване на визначення гепатоцелюлярної та регіональної експресії, а також експресії мРНК та білка підтипів печінкових мелатонінових рецепторів MT1 і MT2 у самців щурів, які зазнали або фізіологічно виробленого мелатоніну після крововиливу (ендогенного), або терапії мелатоніном або рамелтеоном (екзогенного) у тварин, які оперували Шапом, та після геморагічного шоку [44].

Рівень мелатоніну може виступати як предиктор або індикатор різних захворювань, пов'язаних зі старінням. Наприклад, знижений рівень мелатоніну в букальних клітинах, плазмі крові та інших зразках людини пов'язується з віком пацієнта, а також з розвитком хвороби Альцгеймера, тяжкістю менопаузального синдрому та іншими станами, які зумовлені старінням. Подібний дефіцит ендogenous мелатоніну спостерігався у патогенезі серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда, гіпертрофія серця, судинна дисфункція, летальні серцеві аритмії, кальцифікація судин, атеросклероз, ішемія/реперфузійне ушкодження, інсульт та інші вікові патології [45].

#### **4.2. Різниця між природним та синтетичним мелатоніном**

Синтетичний мелатонін (рис.6) - це хімічна речовина, яка ідентична природному мелатоніну. Він випускається у вигляді добавок, які можна купити без рецепта.

## Synthetic Melatonin

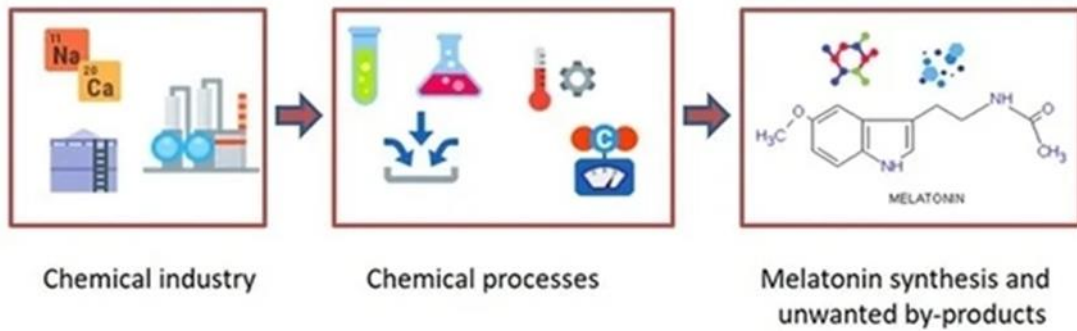


Рис. 6. Виробництво синтетичного мелатоніну.

Ось деякі ключові відмінності між природним та синтетичним мелатоніном:

Джерело:

- Природний мелатонін: виробляється в організмі
- Синтетичний мелатонін: виробляється в лабораторії

Дозування:

- Природний мелатонін: рівень мелатоніну в організмі протягом дня природним чином коливається.
- Синтетичний мелатонін: доступний у різних дозах.

Ефективність:

- Природний мелатонін: дослідження показали, що природний мелатонін може допомогти людям швидше заснути і покращити якість сну.
- Синтетичний мелатонін: дослідження показали, що синтетичний мелатонін також може допомогти людям швидше заснути і покращити якість сну. Однак деякі дослідження показали, що синтетичний мелатонін може бути не таким ефективним, як природний мелатонін.

Мелатонін, який міститься у лікарських препаратах, сприяє підвищенню розумової та фізичної працездатності, а також зменшує прояви стресових реакцій. Цей гормон виявляє антиоксидантні та імуномодулюючі властивості, зміцнює клітинні мембрани та відновлює нормальну проникність судинних

стінок і підвищує їх резистентність, сприяючи покращенню мікроциркуляції [46].

Спочатку мелатонін отримували з джерел тваринного походження (зазвичай з шишкоподібної залози та сечі) для експериментальних та клінічних досліджень, але це пов'язувалося з ризиком передачі вірусів. Застосування хімічного синтезу змогло уникнути цих проблем. В даний час мелатонін, який використовується в промислових і медичних цілях, отримують виключно хімічними методами синтезу. Ці сучасні методи, які колись створювали серйозні труднощі, такі як смертність від побічних продуктів синтезу триптофану в 1980-х роках, сьогодні стали значно безпечнішими та ефективнішими. Проте деякі препарати мелатоніну все ще можуть містити небажані побічні продукти через їх токсичну природу. На рисунку 3 показані три найбільш поширені хімічні методи синтезу мелатоніну і випуск побічних продуктів, які утворюються під час цього процесу. Наприклад, синтез мелатоніну з похідних триптофану може призводити до утворення токсичних побічних продуктів, які часом викликають серйозні захворювання, такі як синдром еозинофіліїміалгії. Сучасніші методи синтезу з фталіміду також викликають певні сумніви щодо токсичності деяких побічних продуктів. Крім того, індольні реакції Фішера з аліламіну включають в себе небезпечні та токсичні реагенти [47].

Мелатонін рослинного походження має ту ж хімічну структуру, що й той, який знаходиться у тварин, і в біохімічному плані вони ідентичні синтетичній формі мелатоніну (SNT-MLT). Всі вони викликають подібні фізіологічні реакції на моделях *in vitro* та *in vivo*. Варто зауважити, що споживання мелатоніном багатих рослинних харчових продуктів і трав можна розглядати як основний засіб індукції фізіологічно ефективного мелатоніну [48].

У зв'язку з поширеністю порушень сну та циркадних ритмів та зростаючим попитом на мелатонін, а також відсутністю альтернативних екологічно та економічно ефективних методів його синтезу, постачання та

доступність мелатоніну на глобальному рівні можуть стати проблемою. Виявлення природного мелатоніну та його ізомерів у ферментованих продуктах відкрило нові можливості для досліджень, але ефективний мікробіологічний біосинтез мелатоніну все ще має неясності. В цьому огляді розглядається прогрес досліджень та останні дані щодо мелатоніну та його ізомерів у різних харчових продуктах, а також обговорюється один з можливих способів його синтезу. Виявлено, що мелатонін та його ізомери не обмежуються лише виноградом і продуктами з нього, але можуть бути отримані також під час біотехнологічного спиртового бродіння за участю різних видів дріжджів. Ці підходи є екологічно чистими альтернативами з безпечнішим профілем і можуть в майбутньому стати основою для сталого промислового виробництва мелатоніну [49].

Політика регулювання добавок мелатоніну відрізняється в різних країнах і регіонах. Наприклад, в Сполучених Штатах термін "дієтичні добавки" використовується в контексті управління харчовими продуктами та ліками (FDA) в США, у той час як в Європейському Союзі їх визначають як харчові добавки за визначенням Європейської нутрицевтичної асоціації (ENA). Основна відмінність полягає в тому, що в США дієтичні добавки, як визначає FDA, не класифікуються як ліки і не підлягають ліцензуванню або регулюванню, тоді як ENA регулює та контролює харчові добавки.

Щодо добавок мелатоніну, в США дозування мелатоніну не обмежене, тоді як в ЄС вимагається, щоб мелатонінові добавки містили менше 2 мг мелатоніну на дозу на день. Зараз комерційні добавки мелатоніну містять переважно синтетичний мелатонін та його побічні продукти, такі як 1,2,3,4-тетрагідро- $\beta$ -карболін-3-карбонова кислота, 3-(феніламіно)-аланін (ПАА), 1,1-етиліденбіс-(триптофан) (відомий як пік E), тощо [50].

## РОЗДІЛ 5. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ

### 5.1. Перспективи використання мелатоніну для лікування серцево-судинних захворювань.

Ендотелій судин є ключовим для підтримки здоров'я серцево-судинної системи, регулюючи проникність і тонус судин, запобігаючи тромбозу та контролюючи запалення. Проте, коли окислювальний стрес спричиняє ендотеліальну дисфункцію, це може призвести до розвитку хронічних серцево-судинних захворювань (ССЗ). Мітохондріальна дисфункція, запальні реакції та знижений рівень оксиду азоту - усе це веде до ушкодження ендотеліальних клітин і прискорює прогресування ССЗ.

Мелатонін, як природний антиоксидант, довів свою здатність пригнічувати окислювальний стрес і стабілізувати функцію ендотелію, забезпечуючи захист серцево-судинної системи. Широку увагу залучило клінічне застосування мелатоніну в профілактиці та лікуванні ССЗ. В цьому огляді ми розглянемо взаємозв'язок між ендотеліальною дисфункцією, спричиненою окислювальним стресом, і ССЗ, а також роль мелатоніну в лікуванні атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, ішемії-реперфузійного ушкодження міокарда та інших ССЗ. Завершально, ми розглянемо потенційне клінічне використання мелатоніну в лікуванні цих захворювань [51].

Зростає консенсус стосовно важливості антиоксидантних та протизапальних властивостей мелатоніну для збереження функцій організму та гомеостазу. У дорослому віці порушення вироблення мелатоніну можуть негативно впливати на збільшення факторів ризику захворювань серцево-судинної системи та сприяти розвитку серцево-судинних та нейродегенеративних патологій. Прийом добавок мелатоніну може бути ефективним у контролі артеріального тиску та антропометричних показників (як предикторів ожиріння) у хворих з цукровим діабетом 2-го типу. Крім того,



мелатонін суттєво впливає на ішемічно-реперфузійне ушкодження, ушкодження міокарда, легеневу гіпертензію, гіпертонію, судинні захворювання, захворювання клапанів серця та ліпідний обмін. Як економічно доступний та добре переносимий препарат, мелатонін може стати новим терапевтичним варіантом для лікування серцево-судинних захворювань [52].

Ось деякі з можливих переваг використання мелатоніну для лікування серцево-судинних захворювань:

1. Антиоксидантні властивості: Мелатонін є потужним антиоксидантом, який може допомогти захистити серце від пошкоджень, викликаних вільними радикалами.
2. Протизапальні властивості: Мелатонін має протизапальні властивості, які можуть допомогти зменшити запалення, що є фактором ризику розвитку ССЗ.
3. Регулювання артеріального тиску: Мелатонін може допомогти регулювати артеріальний тиск.
4. Покращення функції ендотелію: Мелатонін може допомогти покращити функцію ендотелію, який є шаром клітин, що вистилає кровоносні судини.
5. Зменшення ризику тромбоутворення: Мелатонін може допомогти зменшити ризик тромбоутворення.
6. Кардіопротекторні властивості: Мелатонін може мати кардіопротекторні властивості, які можуть допомогти захистити серце від пошкоджень.

Роль мелатоніну у лікуванні безсоння залишається добре відомою. Клінічні дослідження показали, що мелатонін значно поліпшує якість і глибину сну в нічний час, особливо у пацієнтів із шизофренією, травматичними черепно-мозковими травмами та безсонням, спричиненим іншими захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, рак, серцево-судинні захворювання, діабет і ожиріння.

Продажі екзогенного мелатоніну значно зросли за останні роки. Мелатонін доступний без рецепта в численних країнах і продається у формі капсул, таблеток для сублінгвального застосування, сиропу або трансдермальних пластирів. Однак існують занепокоєння щодо тривалого використання мелатоніну у літніх людей, незважаючи на його низький ризик побічних ефектів та низький потенціал для зловживання. Ці побоювання також стосуються недостатньої інформації про оптимальне дозування та використання у конкретних клінічних ситуаціях, наприклад, як допоміжний засіб при зменшенні дози бензодіазепінів, де недостатньо клінічних даних для підтримки ефективності [53].

У дослідженнях на тваринних моделях РС, ішемічних та неішемічних серцево-судинних захворювань та АД, мелатонін виявився дуже ефективним у зменшенні симптоматики. Однак розрахунки, проведені на тваринах, вказують на прогнозовані дози цитопротекторного мелатоніну для людини в діапазоні 40-100 мг/день, дози, які рідко використовуються в клінічній практиці. Тому невідкладно потрібні контрольовані дослідження з використанням доз мелатоніну в цьому діапазоні. Оскільки фармацевтична промисловість не має інтересу в їх підтримці через відсутність захисних патентів на природну сполуку, досягнути цієї мети може лише за участі державних та некомерційних організацій [54].

З наявних даних здається, що мелатонін має кардіопротекторні властивості через свою пряму активність як поглиначка вільних радикалів. Він ефективно взаємодіє з декількома активними формами кисню (рецептор-незалежні дії). Ці захисні властивості мелатоніну можуть мати потенційне клінічне значення для осіб із серцево-судинними захворюваннями [55]

**5.2. Можливості попередження серцевих захворювань за допомогою мелатоніну.**

Мелатонін грає значну функціональну значимість у регулюванні частоти серцевих скорочень та судинному опорі. Поміж неопосередкованими ефектами, найважливішими є антиоксидантний вплив та регуляція функцій мітохондрій. Рецептори мелатоніну розташовані у всій серцево-судинній системі, включаючи серце, кровеносні судини та структури центральної нервової системи. Щодо регуляції артеріального тиску, мелатонін діє безпосередньо у різних областях мозку, включаючи паравентрикулярне ядро та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову ось, регулюючи задану точку барорефлексу та знижуючи симпатичний тонус. Він також взаємодіє з ренін-ангіотензиноювою системою, що впливає на циркадний ритм артеріального тиску. Крім того, мелатонін регулює фетальне та неонатальне програмування кров'яного тиску у дорослих як епігенетичний чинник [56].

Дослідження показують, що порушення сну може сприяти виникненню проблем з серцево-судинною системою. З'явлення артеріальної гіпертензії (АГ) пов'язане з порушенням сну, а зміни у рівні мелатоніну та активності симпатичної нервової системи розглядаються як ключові фактори у цьому процесі. Недостатня тривалість нічного сну може призвести до прогресування серцево-судинних захворювань, включаючи АГ, через модифікацію функції регуляторів артеріального тиску [58].

Щоденне введення мишам мелатоніну у дозі 8 мг запобігало ремоделюванню серця, спричиненому ожирінням. Це досягалося за допомогою активації SIRT1 та мітохондріальних шляхів, які зменшували окислювальний стрес і запалення [59].

Мелатонін відіграє безліч функцій, серед яких онкостатична, снодійна, імунна регуляція, вплив на репродукцію, час статевого дозрівання, регулювання настрою та трансплантацію. Його потенційне використання як знеболюючого засобу при захворюваннях, пов'язаних з болем, є досить перспективним. В останнє століття зросло зацікавлення у широкому використанні мелатоніну для лікування різних захворювань, таких як запальні, шлунково-кишкові, рак, розлади настрою та інші. Також було синтезовано

кілька агоністів мелатоніну, які широко використовуються у лікуванні різних захворювань [60].

Мелатонін, застосований як частина комплексної терапії артеріальної гіпертензії (3 мг один раз на добу перед сном) разом з іншими антигіпертензивними препаратами, сприяє полегшенню перебігу багатьох захворювань у пацієнтів та покращує їх якість життя за рахунок кардіопротекторних та антигіпертензивних властивостей [57].

## ВИСНОВКИ

1. За умов зниження інтенсивності освітлення у епіфізі відбувається синтез і продукція мелатоніну. Окрім центральнонервового походження цей гормон синтезується у сітківці, шлунково-кишковому тракті, шкірі, кістковому мозку і лімфоцитах, у яких він впливає на інші процеси через шляхом паракринної сигналізації. Кишківник здатен продукувати значні концентрації мелатоніну після введення триптофану або інтервального голодування. Метаболізм цього гормону здійснюється в основному у печінці за участю цитохрому P450 та у інших клітинах. AFMK і AMK метаболіти мелатоніну володіють антиоксидантними властивостями. У всіх видів ссавців вироблення мелатоніну регулюється норадреналіном, який виділяється з симпатичних нервових волокон в нічний час. У гризунів транскрипційна активація гена AANAT є основним механізмом індукції біосинтезу мелатоніну.

2. Сироватковий рівень мелатоніну впливає на кровотік у різних судинних руслах через активацію різних типів його рецепторів. Рецептор MT1 перший обумовлює вазоконстрикцію, MT2 - вазодилатацію. У шурів, цей гормон звужує коронарні артерії, натомість у легеневої артерії спричиняє вазодилатацію. У людини екзогенний мелатонін посилює судинорозширювальну реакцію шкіри при нагріванні та зменшує судинозвужувальну реакцію при охолодженні, що пояснюється відмінностями у експресії MT1 і MT2 рецепторів. Рецептори MT1 виявлені у коронарних артеріях людини, MT2 – у шлуночках серця. При цьому рецептори мелатоніну пов'язані з G-білком.

3. Мелатонін чинить вплив на симпатичну систему, що зменшує частоту серцевих скорочень у нічний період доби. Це може зменшити ризик розвитку атеросклерозу, обумовленого підвищеною частотою серцевих скорочень. Разом з тим мелатонін впливає на серцево-судинну систему шляхом модуляції продукції оксиду нітрогену, який володіє судинорозширювальними властивостями. Уведення мелатоніну здатне запобігти ішемії та/або

реперфузійно-індукованим серцевим аритміям, регулює приплив крові до головного мозку та модифікує реакцію периферичних артерій на норадреналін.

4. Мелатонін полегшує гіпоксію та пошкодження, спричинені реоксигенацією. Цей гормон здатен захищати серце після транзиторної оклюзії артерій та подальшої реперфузії. Зниження рівня мелатоніну призводить до збільшення окисного пошкодження під час гіпоксії та реоксигенації (особливо з віком). Уведення мелатоніну запобігє віковим змінам у серці осіб зі схильністю до прискороного старіння. Позитивний вплив мелатоніну на міокард полягає у стимуляції аутофагічного відновлення клітин, регулюванні імунних та запальних реакцій, покращенні функції мітохондрій.

5. Мелатонін виявляє мультиорганну та плейотропну дію, контролює ангиогенез як на молекулярному, так і на клітинному рівнях. Мелатонін здатен бути антагоністом ангіотензину II тим самим індукуючи вазодилатацію. Також мелатонін активує передачу сигналів GH/IGF-1 шляхом індукції шляху PI3k/AKT/mTOR, активує AMPK та регулює біогенез мітохондрій, щоб забезпечити синтез білка та зменшення апоптозу у серцево-судинній системі. Мелатонін має протизапальні властивості, пригнічуючи прозапальні цитокіни, ізоформи індукцибельної синтази оксиду азоту та циклооксигенази. Мелатонін зменшує фіброз і гіпертрофію серця, шляхом дії на орфанний рецептор  $\alpha$ , пов'язаний з ретиноїдами, відіграє ключову роль у кардіопротекторному ефекті.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Schomerus, C., & KORF, H. W. (2005). Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1057(1), 372-383.
2. Huether, G. (1993). The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia*, 49, 665-670.
3. Reiter, R. J. (1991). Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine reviews*, 12(2), 151-180.
4. Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Maestroni, G. J. M., Cardinali, D. P., Poeggeler, B., & Hardeland, R. (2006). Melatonin: Nature's most versatile biological signal?. *The FEBS journal*, 273(13), 2813-2838.
5. Singh, M., & Jadhav, H. R. (2014). Melatonin: functions and ligands. *Drug discovery today*, 19(9), 1410-1418.
6. Arendt, J. (2003). Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *Journal of neuroendocrinology*, 15(4), 427-431.
7. Arendt, J. (2006). Melatonin and human rhythms. *Chronobiology international*, 23(1-2), 21-37.
8. Lanfumey, L., Mongeau, R., & Hamon, M. (2013). Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacology & therapeutics*, 138(2), 176-184.
9. Pevet, P. (2000). Melatonin and biological rhythms. *Neurosignals*, 9(3-4), 203-212.
10. Wehr, T. A. (1997). Melatonin and seasonal rhythms. *Journal of biological rhythms*, 12(6), 518-527.
11. Liebmann, P. M., Wölfler, A., Felsner, P., Hofer, D., & Schauenstein, K. (1997). Melatonin and the immune system. *International archives of allergy and immunology*, 112(3), 203-211.
12. Cipolla-Neto, J., & Amaral, F. G. D. (2018). Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine reviews*, 39(6), 990-1028.

13. Peschke, E. (2008). Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *Journal of pineal research*, 44(1), 26-40.
14. Zisapel, N. (2001). Melatonin–dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cellular and molecular neurobiology*, 21, 605-616.
15. Maestroni, G. J. (1993). The immunoneuroendocrine role of melatonin. *Journal of pineal research*, 14(1), 1-10.
16. Sewerynek, E. (2002). Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology Letters*, 23, 79-83.
17. Cook, J. S., Sauder, C. L., & Ray, C. A. (2011). Melatonin differentially affects vascular blood flow in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 300(2), H670-H674.
18. Ekmekcioglu, C., Thalhammer, T., Humpeler, S., Mehrabi, M. R., Glogar, H. D., Hölzenbein, T., ... & Marktl, W. (2003). The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. *Journal of pineal research*, 35(1), 40-44.
19. Ekmekcioglu, C., Haslmayer, P., Philipp, C., Mehrabi, M. R., Glogar, H. D., Grimm, M., ... & Marktl, W. (2001). Expression of the MT1 melatonin receptor subtype in human coronary arteries. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 21(1), 85-91.
20. Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., Sanchez-Sanchez, J. J., Kaski, J. C., & Reiter, R. J. (2010). Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *Journal of pineal research*, 49(1), 14-22.
21. Grossini, E., Molinari, C., Uberti, F., Mary, D. A., Vacca, G., & Caimmi, P. P. (2011). Intracoronary melatonin increases coronary blood flow and cardiac function through  $\beta$ -adrenoreceptors, MT1/MT2 receptors, and nitric oxide in anesthetized pigs. *Journal of pineal research*, 51(2), 246-257.
22. Simko, F., Baka, T., Cardiovascular effects of melatonin receptor agonists., L., & Reiter, R. J. (2016). Elevated heart rate and nondipping heart rate as



- potential targets for melatonin: a review. *Journal of pineal research*, 61(2), 127-137.
23. Cagnacci, A., Arangino, S., Angiolucci, M., Maschio, E., & Melis, G. B. (1998). Influences of melatonin administration on the circulation of women. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 274(2), R335-R338.
24. Arangino, S., Cagnacci, A., Angiolucci, M., Vacca, A. M., Longu, G., Volpe, A., & Melis, G. B. (1999). Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *American Journal of Cardiology*, 83(9), 1417-1419.
25. Baker, J., & Kimpinski, K. (2018). Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 45(8), 755-766.
26. Tengattini, S., Reiter, R. J., Tan, D. X., Terron, M. P., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2008). Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *Journal of pineal research*, 44(1), 16-25.
27. Paredes, S. D., Forman, K. A., García, C., Vara, E., Escames, G., & Tresguerres, J. A. (2014). Protective actions of melatonin and growth hormone on the aged cardiovascular system. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 18(2), 79-88.
28. Reiter, R. J., & Tan, D. X. (2003). Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovascular research*, 58(1), 10-19.
29. Fu, Z., Jiao, Y., Wang, J., Zhang, Y., Shen, M., Reiter, R. J., ... & Chen, Y. (2020). Cardioprotective role of melatonin in acute myocardial infarction. *Frontiers in Physiology*, 11, 366.
30. Reiter, R. J., Tan, D. X., Paredes, S. D., & Fuentes-Broto, L. (2010). Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Annals of medicine*, 42(4), 276-285.

31. Sadeghi, M., Khosrawi, S., Heshmat-Ghahdarjani, K., Gheisari, Y., Roohafza, H., Mansoorian, M., & Hoseini, S. G. (2020). Effect of melatonin on heart failure: design for a double-blinded randomized clinical trial. *ESC Heart Failure*, 7(5), 3142-3150.
32. Baltatu, O. C., Senar, S., Campos, L. A., & Cipolla-Neto, J. (2019). Cardioprotective melatonin: translating from proof-of-concept studies to therapeutic use. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4342.
33. Rahbarghazi, A., Siahkouhian, M., Rahbarghazi, R., Ahmadi, M., Bolboli, L., Keyhanmanesh, R., ... & Rajabi, H. (2021). Role of melatonin in the angiogenesis potential; highlights on the cardiovascular disease. *Journal of Inflammation*, 18(1), 1-10.
34. Imenshahidi, M., Karimi, G., & Hosseinzadeh, H. (2020). Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393, 521-536.
35. Tobeiha, M., Jafari, A., Fadaei, S., Mirazimi, S. M. A., Dashti, F., Amiri, A., ... & Mirzaei, H. (2022). Evidence for the benefits of melatonin in cardiovascular disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 888319.
36. Segovia-Roldan, M., Diez, E. R., & Pueyo, E. (2021). Melatonin to rescue the aged heart: antiarrhythmic and antioxidant benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
37. Sedova, K. A., Bernikova, O. G., Cuprova, J. I., Ivanova, A. D., Kutaeva, G. A., Pliss, M. G., ... & Azarov, J. E. (2019). Association between antiarrhythmic, electrophysiological, and antioxidative effects of melatonin in ischemia/reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 6331.
38. Hsu, C. N., Huang, L. T., & Tain, Y. L. (2019). Perinatal use of melatonin for offspring health: Focus on cardiovascular and neurological diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5681.

39. Molcan, L., Sutovska, H., Okuliarova, M., Senko, T., Krskova, L., & Zeman, M. (2019). Dim light at night attenuates circadian rhythms in the cardiovascular system and suppresses melatonin in rats. *Life sciences*, 231, 116568.
40. Song, Y. J., Zhong, C. B., & Wu, W. (2020). Cardioprotective effects of melatonin: Focusing on its roles against diabetic cardiomyopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 110260.
41. Докази щодо користі вживання мелатоніну при серцево-судинних захворюваннях | Український Медичний Часопис. (б. д.). Український Медичний Часопис - новини медицини і здоров'я. Медична практика в Україні. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-235745-dokazi-shhodo-koristi-vzhivannya-melatoninu-pri-sertsevo-sudinnih-zahvoryuvanniah>
42. Пішак, В. П., Кривчанська, М., & Пішак, О. В. (2016). Погляд на ефекти мелатоніну. *Сучасна гастроентерологія*, (5(91)), 118–120. [https://lib.iitta.gov.ua/712258/1/стаття\\_8.pdf](https://lib.iitta.gov.ua/712258/1/стаття_8.pdf)
43. Bezkorovaina, H. O., Klishch, I. M., & Khara, M. R. (2020). ГЕНДЕРНІ АСПЕКТИ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕЛАТОНІНУ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНІНДУКОВАНОГО НЕКРОЗУ МІОКАРДА НА ТЛІ ПЕРМАНЕНТНОГО ОСВІТЛЕННЯ. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 57-63.
44. Mathes, A. M., Heumann, P., Ruf, C., Huhn, R., Hinkelbein, J., Volk, T., & Fink, T. (2019). Endogenous and exogenous melatonin exposure attenuates hepatic MT1 melatonin receptor protein expression in rat. *Antioxidants*, 8(9), 408.
45. Заярна, А. О., Могиленець, О. О., & Віталіївна, М. Н. (2024, February). МЕЛАТОНІН ЯК ЗАСІБ ПРОТИ СТАРІННЯ. In The 7th International scientific and practical conference “Professional development: theoretical basis and innovative technologies”(February 20-23, 2024) Paris, France. International Science Group. 2024. 427 p. (p. 182).

46. Мала, О. Д., & Журавель, І. О. (2022). Мелатонін: фармакологія, принцип роботи, аналоги, порівняння лікарських засобів.
47. Arnao, M. B., Giraldo-Acosta, M., Castejón-Castillejo, A., Losada-Lorán, M., Sánchez-Herrerías, P., El Mihaoui, A., ... & Hernández-Ruiz, J. (2023). Melatonin from microorganisms, algae, and plants as possible alternatives to synthetic melatonin. *Metabolites*, 13(1), 72.
48. Kukula-Koch, W., Sz wajgier, D., Gaw eł-B e ben, K., Strz epek-Gom o łka, M., G łowniak, K., & Meissner, H. O. (2021). Is phytomelatonin complex better than synthetic melatonin? The assessment of the antiradical and anti-inflammatory properties. *Molecules*, 26(19), 6087.
49. Juhnevica-Radenkova, K., Moreno, D. A., Ikase, L., Drudze, I., & Radenkovs, V. (2020). Naturally occurring melatonin: Sources and possible ways of its biosynthesis. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 4008-4030.
50. Pérez-Llamas, F., Hernández-Ruiz, J., Cuesta, A., Zamora, S., & Arnao, M. B. (2020). Development of a phytomelatonin-rich extract from cultured plants with excellent biochemical and functional properties as an alternative to synthetic melatonin. *Antioxidants*, 9(2), 158.
51. Zhang, X., Zheng, Y., Wang, Z., Gan, J., Yu, B., Lu, B., & Jiang, X. (2023). Melatonin as a therapeutic agent for alleviating endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Emphasis on oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 167, 115475.
52. Martins, M. M., Venturin, C. M., Castello, R. C. R., Peres, J. P., Rangel, V., Gioia, L. N., ... & Oliveira, F. E. (2023). Effects of melatonin in the prevention of cardiovascular diseases: a systematic review. *International Journal of Nutrology*, 16(2).
53. Anghel, L., Baroiu, L., Popazu, C. R., Pătraș, D., Fotea, S., Nechifor, A., ... & Ciubara, A. B. (2022). Benefits and adverse events of melatonin use in the elderly. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(3), 1-8.

54. Cardinali, D. P. (2019). Are melatonin doses employed clinically adequate for melatonin-induced cytoprotection?.
55. Dominguez-Rodriguez, A. (2012). Melatonin in cardiovascular disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(11), 1593-1596.
56. Пішак, В. П., Кривчанська, М. Я. І., Ризничук, М. Я. О., Булик, О. Р., & Лукань, Ю. Р. (2022). Мелатонін: біологічна роль та оптимізація його застосування.
57. Собко, Д. І., & Собко, Д. І. (2021). Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз.
58. Марараш, Г. Г. РОЛЬ ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНЦІЙ МЕДИЧНОЇ СЕСТРИ У ПРОФІЛАКТИЦІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.
59. Favero, G., Franco, C., Stacchiotti, A., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2020). Sirtuin1 role in the melatonin protective effects against obesity-related heart injury. *Frontiers in physiology*, 11, 103.
60. Ahmad, S. B., Ali, A., Bilal, M., Rashid, S. M., Wani, A. B., Bhat, R. R., & Rehman, M. U. (2023). Melatonin and health: insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 43(6), 2437-2458.