

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА

Осиков М.В.<sup>1</sup>, Грекова И.В.<sup>1</sup>, Ушакова В.А.<sup>1</sup>, Федосов А.А.<sup>2,3</sup>, Бойко М.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Терапия заболеваний человека часто связана с возникновением побочных эффектов, полипрагмазией, снижением комплаентности пациентов различного профиля, что является предпосылкой для анализа и патогенетического обоснования применения новых лекарственных средств, в том числе на основе биогенных регуляторов эндогенного происхождения, к которым принадлежит мелатонин (МТ). Цель работы – провести анализ современных данных о механизме действия, биологических эффектах, результатах доклинических исследований и перспективе клинического применения МТ. МТ – наиболее древняя в эволюционном плане молекула, синтезируется у про- и эукариот из триптофана в эпифизе, кишечнике, коже и иных тканях. Впервые представлен критический анализ данных о плеiotропном характере регуляции циркадных ритмов, сосудистого тонуса, метаболизма, репродуктивной функции, эндокринного и иммунного гомеостаза, реализуемом преимущественно через рецепторы МТ1 и МТ2, связанные с G-белками. Практическая значимость представленных в обзоре данных связана с возможностью клинического применения МТ при ишемических, дегенеративных заболеваниях ЦНС, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, метаболическом синдроме и сахарном диабете, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях, для ускорения репарации тканей. С учетом необычайно выраженной плеiotропности эффектов МТ, широкого репертуара вариабельных рецепторов, зависимости действия МТ от дозы, времени суток и иных факторов необходимы доклинические и клинические исследования, метаанализ полученных результатов, чтобы понять преимущества самостоятельного или комбинированного применения МТ при различной патологии в качестве диетической добавки или лекарственного средства. Фундаментальные исследования должны быть сосредоточены на роли полиморфизмов генов рецепторов МТ в контексте индивидуальных генетических гаплотипов MTNR1A и MTNR1B при метаболических, репродуктивных, аутоиммунных, онкологических и иных заболеваниях, направлены на выявление групп риска в зависимости от образа жизни, графика работы и иных факторов. Одной из первостепенных задач является создание новых лекарственных форм МТ, которые позволят существенно расширить возможности его терапевтического применения.

Ключевые слова: мелатонин, рецепторы, плеiotропное действие, клиническое применение.

## PATHOPHYSIOLOGY OF PLEIOTROPIC EFFECTS AND PROSPECTS FOR THE USE OF MELATONIN IN CLINICAL PRACTICE

Osikov M.V.<sup>1</sup>, Grekova I.V.<sup>1</sup>, Ushakova V.A.<sup>1</sup>, Fedosov A.A.<sup>2,3</sup>, Boyko M.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Therapy of human diseases is often associated with the occurrence of side effects, polypragmasia, a decrease in the compliance of patients of various profiles, which is a prerequisite for the analysis and pathogenetic justification of the use of new drugs, including on the basis of biogenic regulators of endogenous origin, to which melatonin (MT) belongs. The purpose of the work is to analyze modern data on the mechanism of action, biological effects, results of preclinical studies and the prospect of clinical use of MT. MT is the most ancient molecule in evolutionary terms, synthesized in pro- and eukaryotes from tryptophan in the epiphysis, intestines, skin and other tissues. For the first time, a critical analysis of data on the pleiotropic nature of the regulation of circadian rhythms, vascular tone, metabolism, reproductive function, endocrine and immune homeostasis implemented mainly through MT1 and MT2 receptors associated with G-proteins is presented. The practical significance of the data presented in the review is associated with the possibility of clinical use of MT in ischemic, degenerative diseases of the central nervous system, arterial hypertension and heart failure, metabolic syndrome and diabetes mellitus, malignant neoplasms, autoimmune diseases, to accelerate tissue repair. Taking into account the unusually pronounced pleiotropy of the effects of MT, a wide repertoire of variable receptors, the dependence of the action of MT on the

dose, time of day, etc. Therefore, preclinical and clinical studies, meta-analysis of the results obtained are necessary in order to understand the advantages of independent or combined use of MT in various pathologies as a dietary supplement or drug. Fundamental research should focus on the role of MT receptor gene polymorphisms in the context of individual genetic haplotypes MTNR1A and MTNR1B in metabolic, reproductive, autoimmune, oncological, etc. diseases, aimed at identifying risk groups depending on lifestyle, work schedule, etc. factors. One of the primary tasks is to create new dosage forms of MT, which will significantly expand the possibilities of its therapeutic use.

---

Keywords: melatonin, receptors, pleiotropic effect, clinical application.

Поиск новых биологически активных агентов мультитропного действия и создание на их основе лекарственных средств с минимальным набором побочных эффектов по данным доклинических и клинических исследований является актуальной задачей современной фундаментальной и клинической медицинской науки [1, 2]. В этом отношении интересны эндогенные факторы регуляции гомеостаза как потенциальные лекарственные агенты [3–5]. Ранее нами в экспериментальных и клинических условиях продемонстрированы не известные до этого эффекты и протекторная роль эритропоэтина, в том числе в составе оригинальной дермальной пленки, при хронической болезни почек, острой ишемии спинного и головного мозга, термической травме, нарушениях гомеостаза у недоношенных новорожденных, а также оригинальных суппозиторий с витамином D<sub>3</sub> – при экспериментальном моделировании воспалительных заболеваний кишечника [5–7]. Цель работы – провести анализ современных данных о механизме действия, биологических эффектах, результатах доклинических исследований, перспективах применения мелатонина (MT) при различной патологии у человека в источниках, индексированных в базах данных РИНЦ, Pubmed, Medline, преимущественно с 2018 по 2022 гг.

Мелатонин (*N*-ацетил-5-метокситриптамин) – одна из наиболее древних в эволюционном плане молекул, встречается у эукариот и прокариот. MT у млекопитающих синтезируется из триптофана в эпифизе и других органах и преимущественно в темное время суток, обладает плеiotропными свойствами и участвует в регуляции широкого спектра физиологических функций и процессов [8]. Экстрапинеальный синтез MT происходит в меланоцитах и кератиноцитах, гепатоцитах, энтерохромафинных клетках слизистой оболочки ЖКТ, альвеолярными и другими резидентными макрофагами [9]. Интересно, что в коже и кишечнике синтезируется MT больше, чем в эпифизе. В кишечнике содержится примерно в 400 раз больше MT, чем в эпифизе, причем его синтез в энтерохромафинных клетках происходит как циклически, так и непрерывно в течение суток [10]. Способность синтезировать MT возникает примерно в 3-месячном возрасте, достигает максимума в период полового созревания (120 пг/мл сыворотки), а затем постепенно снижается вплоть до минимальных значений (менее 20 пг/мл) после 50 лет [11]. На синтез MT, кроме возраста, влияют диета, применение лекарств, использование источников света ночью, смена часового пояса, поражения ЦНС, сепсис и иные заболевания. MT обнаружен во всех клетках и тканях,

а также жидких средах организма. Он метаболизируется ферментативным (цитохром P450, индолеамин 2,3-диоксигеназа, миелопероксидаза и др.) и неферментативным способом после взаимодействия с активными формами кислорода (АФК) до гидроксильированных форм (2- или 4-, или 6-, или  $\beta$ -гидроксиМТ) или циклических форм гидроксиМТ.

Ряд функций МТ известны давно, о некоторых сведения постоянно обновляются или появляются новые. Большая часть эффектов МТ реализуется в организме рецептор-зависимым способом. Рецепторы для МТ представлены в большинстве клеток организма у человека и других животных двумя основными типами: МТ1 (Mel1a), МТ2 (Mel1b), которые принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком (GPCR). Оба рецептора имеют 60%-ную гомологию у различных животных, включая людей, крыс, мышей, жвачных животных и др. [12]. Несмотря на то что структурно они могут незначительно отличаться (например, у жвачных животных МТ1 и МТ2 примерно на 10 аминокислот длиннее, чем у человека), в функциональном отношении между ними нет межвидовых различий [13, 14]. Третий тип рецептора МТ – МТ3 (Mel1c) – обнаружен у птиц, амфибий и рыб, но не у млекопитающих [15]. Полагают, что ортологом рецептора МТ3 у млекопитающих является белок GPR50, который относят к семейству рецепторов МТ ввиду высокой гомологии состава (более 50%) по отношению к МТ1 и МТ2, однако связь GPR50 с МТ или другими лигандами не подтверждена [16].

Как и другие рецепторы, связанные с G-белками, рецепторы МТ1 и МТ2 могут существовать в виде гомодимеров или гетеродимеров, образуя комбинации между собой или другими G-белок-связанными рецепторами; образование гомодимеров МТ1/МТ1 происходит в 3–4 раза чаще, чем гомодимеров МТ2/МТ2 и гетеродимеров МТ1/МТ2 [17]. Орфанный рецептор МТ GPR50 может образовывать гетеродимеры с рецепторами МТ1 и МТ2, гетеродимер МТ2/GPR50 не изменяет аффинность МТ2 к МТ, а последствия взаимодействия МТ с гетеродимером МТ1/GPR50 до конца не изучены [18]. Рецепторы МТ1 и МТ2 формируют гетеродимеры с рецептором серотонина 5-HT<sub>2C</sub>, из них более стабильными являются гетеродимеры МТ2/5-HT<sub>2C</sub>, а не МТ1/5-HT<sub>2C</sub> [19]. Рецепторы МТ2/5-HT<sub>2C</sub> опосредуют свой ответ через подсемейство G-белков G<sub>q</sub> и являются потенциальной мишенью антидепрессивных препаратов, в частности агомелатина [20]. Приводят данные, что эффект МТ в нервной и жировой ткани, коже, яичках, гепатоцитах опосредован активацией группы ядерных рецепторов ROR/RZR: RZR $\alpha$ , ROR $\alpha$ , ROR $\alpha$ 2 и RZR $\beta$  [17]. Внутриклеточная сигнализация от рецепторов МТ1 и МТ2 опосредована активацией G-белков, преимущественно G<sub>i</sub>, включая G $\alpha$ i2 и G $\alpha$ i3, и Gq/11, но не G $\alpha$ i1, G $\alpha$ z, G $\alpha$ o, G $\alpha$ 12 или G $\alpha$ s, что приводит к активации аденилатциклазы, протеинкиназы А, протеинкиназы С, MEK/ERK, ERK1/2 MAP, фосфолипазы С, фосфолипазы А2, калиевых и кальциевых каналов,

гуанилатциклазы, изменению концентрации диацилглицерола, инозитолтрифосфата,  $Ca^{2+}$  и других мессенджеров [17, 21].

Наиболее известной функцией МТ является регуляция циркадных ритмов [14]. Регуляция МТ циркадных ритмов наблюдается впервые в филогенетическом плане у зоопланктона *Platynereis dumerilii*. Хорошо изучены эффекты МТ у млекопитающих, включающие влияние на 24-часовые поведенческие циклы, включая цикл «сон – бодрствование», контроль репродуктивных циклов и репродуктивного поведения, терморегуляции и сна. В этом отношении МТ является сигнальной молекулой с уникальным профилем суточной секреции, максимум которой приходится на темное время суток [21]. Данный эффект МТ реализуется через рецепторы МТ1 и МТ2 на нейронах супрахиазматического ядра гипоталамуса. МТ1 опосредуют  $G_i$ -зависимую активацию экспрессии «часовых» генов (*Clock*, *Per1*, *Cry1* и *Bmal1*), калиевых каналов, связанных с G-белком (*Kir3*), ингибируют P-тип  $Ca^{2+}$  каналов в клетках Пуркинье мозжечка через сигнальный путь  $G_i/G\beta\gamma/PI3K/PKC\delta$ ; активацию внутриклеточных сигнальных путей МТ2, зависимых от протеинкиназы С. Хотя точный механизм влияния МТ на «часовые» гены не ясен, показано, что нокаутирование гена рецептора МТ1 приводит к снижению экспрессии гена *PER1*, *CFOS* и иных, участвующих в регуляции циркадных ритмов, а сам эффект опосредован активностью нейронов стриатума. МТ контролирует светочувствительность сетчатки через гетеродимерный рецептор МТ1/МТ2 и активацию  $G_q$ -связанного сигнального пути *Akt/FOXO1*. Ранее нами продемонстрировано, что в условиях светодиодного, а также люминесцентного освещения при десинхронозе в эксперименте МТ восстанавливает когнитивные функции, нарушения этологического и иммунного статуса [1, 2]. МТ рассматривается как эффективное средство при нарушении сна и циркадных ритмов, при этом важными являются выбор оптимальной дозы, времени суток для его приема [22]. Установлено нарушение секреции МТ при шизофрении, нейрокогнитивных, нейродегенеративных и биполярных расстройствах, что открывает дополнительные возможности для его терапевтического применения при психических расстройствах, болезни Альцгеймера, аутизме, синдроме дефицита внимания и гиперактивности, депрессии, мигрени и иных состояниях [23, 24].

Последние 40 лет объектом пристального внимания исследователей является влияние МТ на репродуктивную функцию человека. МТ оказывает непосредственное влияние на функцию яичников и репродуктивные циклы через гипоталамо-гипофизарно-репродуктивную ось, а также на стероидогенез и фолликулогенез, имеет значение в патофизиологии эндометриоза, синдрома поликистозных яичников, преждевременной недостаточности яичников и иной патологии [25]. У мужчин МТ регулирует репродуктивную функцию за счет

влияния на секрецию гонадолиберина и лютеинизирующего гормона, регуляцию синтеза тестостерона и созревания тестикул, ограничения окислительного стресса в органах репродукции в условиях воспаления или токсического воздействия. Перспективным рассматривается применение МТ для лечения мужского бесплодия и улучшения качества спермы [26, 27].

МТ регулирует пролиферацию, созревание и дифференцировку стволовых клеток [28]. Данный эффект блокируется конкурентным антагонистом рецепторов мелатонина, люзиндоллом, в частности в нервных стволовых клетках и плюрипотентных стволовых клетках [29]. На уровне тотипотентных стволовых клеток действие МТ реализуется за счет защиты от окислительного, токсического и других форм клеточного стресса, ускорения созревания яйцеклеток [30, 31]. МТ через рецепторы МТ1 и МТ2 оказывает стимулирующее действие на мегакариоцито- и тромбоцитопоэз через активацию ERK1/2- и Akt-зависимых путей [32]. Стволовые клетки поджелудочной железы находятся под влиянием МТ через МТ2 и активацию ERK-сигнального пути, что поддерживает их пролиферативный статус, эффект потенцируется TGF- $\beta$ 1 и SMAD4-путь [33]. Имеются данные о стимуляции МТ пролиферативной активности миобластов через путь Wnt/ $\beta$ -катенина, однако его влияние на созревание кардиомиобластов недостаточно изучено и по большей части связано с цитопротекцией при участии SIRT1 и других посредников [34]. Выводы о стимуляции МТ пролиферативной активности фибробластов кожи и эндотелиальных стволовых клеток при участии c-Myc, FGF- $\beta$ , Wnt/ $\beta$ -катенина, SCF (фактора стволовых клеток), рецепторной тирозинкиназы и иных пока неоднозначны. В отношении влияния МТ на плюрипотентные стволовые клетки волосяных фолликулов получены данные об активации МТ сигнальных путей, их программировании и дифференциации при участии Wnt/ $\beta$ -катенина [35]. МТ стимулирует нейрогенез за счет активации пролиферации и дифференцировки нейрогенных стволовых клеток и одновременного снижения активности астроцитов, олигодендроцитов. Особый интерес вызывают эффекты МТ в отношении мезенхимальных стволовых клеток (МСК), отличающихся высокой плюрипотентностью, направление их дифференцировки зависит не только от действия самого МТ, но и эффектов микроокружения и эпигенетических факторов. В частности, активируя факторы транскрипции в МСК C/EBP $\beta$  и PPAR- $\gamma$ , МТ способствует их адипогенной дифференциации, другие факторы отвечают за остеогенную и хондрогенную дифференциацию под влиянием МТ. Последний факт, а также способность снижать активность остеокластов позволяют рассматривать МТ как потенциальный терапевтический агент при остеопорозе [36]. При участии транскрипционных факторов Wnt5a, Frz3, ROR2 МТ способствует дифференцировке МСК, фибробластов в нейроны, что открывает широкие возможности применения МТ при нейродегенеративных заболеваниях,

нейрореабилитации после ишемического или травматического повреждения ЦНС [37]. Продемонстрирована в эксперименте прямая способность МТ стимулировать регенерацию моторных нейронов, что связано с активацией внутриклеточного пути ERK1/2 [38].

Сигнальные пути регуляции пролиферации и дифференцировки клеток задействованы в противоопухолевых эффектах МТ, реализуемых, прежде всего, за счет рецептор-опосредованного ингибирования пролиферации, индукции апоптоза, подавления межклеточного взаимодействия при метастазировании опухолевых клеток, а также блокады ангиогенеза [39–41]. Так, при раке яичников МТ ингибирует внутриклеточную сигнализацию при участии Akt, p38 MAPK и mTOR, а также ось NE/AKT/ $\beta$ -catenin/SLUG, при раке молочной железы – Akt, PKC и ERK, что приводит к активации гена TP53; в клетках гепатоцеллюлярной карциномы МТ независимо от рецепторов подавляет активность mTORC1, а также митохондриальное дыхание за счет блокады гликолиза и снижения мембранного потенциала митохондрий. Онкостатическое действие МТ при злокачественных опухолях различного происхождения является объектом интенсивного изучения в экспериментальных условиях *in vivo*, *in vitro*, *in silico*, *in chemico*, а сам МТ рассматривается как перспективный химиотерапевтический фактор широкого спектра действия при опухолях репродуктивной системы, ЖКТ и печени, лимфомах и др. [42].

Наиболее изученными являются антиоксидантный и связанные с ним противовоспалительный и антиапоптогенный эффекты МТ. Антиоксидантная функция МТ является наиболее древней в филогенетическом плане и зафиксирована уже у фотосинтезирующих бактерий, у которых МТ синтезируется преимущественно днем, когда продукция АФК максимальна. Это, в частности, объясняет синтез МТ в митохондриях, где его содержание не зависит от синтеза МТ в эпифизе. МТ и его метаболиты способны напрямую нейтрализовать до 10 АФК, включая гидроксильный радикал, и превосходят по этой способности известные антиоксиданты: витамин С, витамин Е, глутатион и NADH – как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [43]. Еще одной особенностью антиоксидантного действия МТ является каскадный характер реакций с АФК и активными формами азота. Важно отметить, что в условиях окислительного стресса и снижения содержания МТ активируется его синтез в организме за счет повышения синтеза и активности серотонин N-ацетилтрансферазы и других ферментов [44]. Помимо прямого действия, МТ оказывает и опосредованное антиоксидантное действие за счет повышения синтеза и активности Mn-, а также Cu, Zn-супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, снижая активность синтазы NO и синтез оксида азота [45]. Антиапоптогенный эффект МТ реализуется за счет ингибирования высвобождения цитохрома С и активации каспазы-3, регуляции экспрессии генов BAX и BCL-2 при участии внутриклеточного сигнального пути JAK2/STAT3, активации ERK и

подавления активности р38 MAPK. Блокада рецепторов МТ сопряжена с проапоптогенными эффектами [46].

Ранее нами показано, что локальное в составе оригинальной дермальной пленки и системное применение МТ при экспериментальной термической травме ускоряет заживление кожи в области ожога, восстановление клеточного состава очага повреждения за счет ограничения окислительной деструкции липидов и белков, увеличения экспрессии факторов роста и снижения экспрессии матриксных металлопротеиназ, регуляции активности тучных клеток [3–5].

Иммуномодулирующий эффект МТ реализуется за счет влияния на врожденный и адаптивный иммунитет, регуляцию иммунного ответа. МТ через рецепторы МТ1 и МТ2 увеличивает синтез и секрецию ИЛ-2, а также экспрессию его рецепторов моноцитами/макрофагами, Т-лимфоцитами и тем самым пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток в физиологических и иммуносупрессивных условиях [17]. Перспективным представляется применение МТ при иммуноопосредованных заболеваниях, в частности при миастении Гравис, когда сывороточный уровень МТ и экспрессия его рецепторов снижаются, а протекторный эффект МТ опосредован регуляцией активности регуляторных Т-клеток и снижением секреции провоспалительных цитокинов, повышением секреции ИЛ-10 [47].

Высокий риск возникновения ожирения, сахарного диабета 2-го типа и иных нарушений метаболизма у работающих в ночное время по сменному графику или у людей с нарушениями циркадного ритма и низким уровнем МТ явился предпосылкой для изучения его роли в патогенезе метаболического синдрома и сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений [48]. Обнаружена корреляция между секрецией мелатонина и инсулина в ночное время у молодых пациентов с метаболическим синдромом, однако как чрезмерно высокий, так и низкий уровень МТ в крови неблагоприятно влияют на углеводный обмен. Низкий уровень МТ днем поддерживает нормогликемию после пищевой нагрузки, в то время как высокий уровень МТ во время ночного голодания обеспечивает восстановление бета-клеток поджелудочной железы. МТ может как повышать секрецию инсулина через рецепторы МТ2 и высвобождение инозитолтрифосфата, так и снижать через рецепторы МТ1 и МТ2, аденилат- и гуанилатциклазу. МТ модулирует секрецию глюкагона из островковых альфа-клеток, соматостатина из дельта-клеток, глюконеогенез в почках, чувствительность гепатоцитов к МТ. Эффект МТ во многом определяется полиморфизмом генов его рецепторов, прежде всего MTNR1B, в меньшей степени – MTNR1A. Таким образом, МТ обеспечивает тонкую настройку углеводного обмена через свои рецепторы на поджелудочной железе, в печени и жировой ткани. Метаанализ подтвердил позитивное влияние мелатонина как в низких, так и в высоких

дозах на уровень глюкозы натощак, резистентность к инсулину и гликированный гемоглобин у больных сахарным диабетом [49].

МТ выступает в роли биомаркера патологии сердечно-сосудистой системы, концентрация которого в сыворотке при острой и хронической сердечной недостаточности снижается и имеет отрицательную корреляцию с N-концевым мозговым натрийуретическим пептидом. МТ за счет антиоксидантных, противовоспалительных, иммуномодулирующих, цитопротекторных, антиапоптогенных, антилипидемических и антиадренергических свойств оказывает благоприятное влияние на функцию сердечной мышцы в физиологических условиях и рассматривается как профилактическое и терапевтическое средство при ишемических и травматических повреждениях миокарда, септической кардиомиопатии, сердечной недостаточности, артериальной и легочной гипертензии [50].

Таким образом, проведенный критический анализ современных источников литературы показал, что МТ является плеiotропным фактором и участвует в регуляции циркадных ритмов, сосудистого тонуса, метаболизма, репродуктивной функции, эндокринного и иммунного гомеостаза. Научная новизна проведенного исследования заключается в интеграции современных представлений о механизмах действия МТ: преимущественно через рецепторы МТ1 и МТ2, связанные с G-белками, с последующей активацией широкого спектра внутриклеточных посредников в нейронах сетчатки и стриатума, клетках женских и мужских репродуктивных органов, иммунокомпетентных клетках, плюрипотентных и тотипотентных, мезенхимальных стволовых клетках, стволовых клетках нервной и мышечной ткани, поджелудочной железы, клетках злокачественных опухолей; в обзоре впервые интегрированы нерцепторные эффекты МТ за счет антиоксидантного и связанного с ним противовоспалительного и антиапоптогенного действия. Акцентируется роль фундаментальных исследований по изучению полиморфизмов генов рецепторов МТ в контексте индивидуальных генетических гаплотипов MTNR1A и MTNR1B при метаболических, репродуктивных, аутоиммунных, онкологических и прочих заболеваниях, выявлении групп риска в зависимости от образа жизни, графика работы и других факторов.

Практическая значимость представленных данных с учетом новых сведений о механизме действия связана с расширением спектра показаний для клинического применения МТ при ишемических, дегенеративных поражениях ЦНС, при психических расстройствах, аутизме, депрессии, мигрени, артериальной гипертензии, ишемии миокарда и сердечной недостаточности, метаболическом синдроме и сахарном диабете, патологии женской репродуктивной системы и мужского бесплодия, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях, для ускорения репарации кожи после термических и

механических травм. С учетом необычайно выраженной плеiotропности эффектов МТ, широкого репертуара вариабельных рецепторов, зависимости действия МТ от дозы, времени суток и иных факторов необходимы дальнейшие хорошо спланированные доклинические и клинические исследования, метаанализ полученных результатов, которые не всегда отличаются однозначностью, чтобы лучше очертить преимущества самостоятельного или комбинированного со стандартной терапией применения МТ при различной патологии сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, онкологических, иммуноопосредованных и иных заболеваний в качестве диетической добавки или лекарственного средства. Одной из первостепенных задач является создание новых лекарственных форм МТ, которые позволят существенно расширить возможности его терапевтического применения.

### Список литературы

1. Осиков М.В., Огнева О.И. Взаимосвязь между изменением эtiологического статуса и концентрацией некоторых цитокинов в крови при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60. № 4. С. 93-100.
2. Осиков М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И. Механизм влияния мелатонина на иммунный статус при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 6. С. 517-524.
3. Осиков М.В., Агеева А.А., Федосов А.А., Ушакова В.А. Роль тучных клеток в репарации кожи после термической травмы при применении дермальной пленки с мелатонином // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2021. № 4. С. 36-44.
4. Осиков М.В., Симонян Е.В., Агеева А.А., Сеницкий А.И., Агеев Ю.И. Локальный ограничивающий и ускоряющий заживление эффект мелатонина в составе оригинальной дермальной пленки при экспериментальной термической травме // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65. № 1. С. 94-101.
5. Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., Сеницкий А.И., Шатрова Ю.М. Влияние системного применения мелатонина на интенсивность свободно-радикальной деструкции липидов и белков ожоговой раны в динамике экспериментальной термической травмы // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 1. С. 89-95.
6. Osikov M.V., Boyko M.S., Fedosov A.A., Pyinykh M.A. Effectiveness of Experimental Colitis Therapy with Original Vitamin D<sub>3</sub> Rectal Suppositories. International Journal of Biomedicine. 2022. vol. 12. no. 1. P. 124-133.

7. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бойко М.С., Огнева О.И., Ильиных М.А., Воргова Л.В., Богомолова А.М. Влияние витамина D<sub>3</sub> в составе оригинальных ректальных суппозиторий на показатели окислительной модификации белков в толстом кишечнике при экспериментальном язвенном колите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 170. №. 11. С. 563-568.
8. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu. Rev. Pharm. Toxicol.* 2016. vol. 56. P. 361-383.
9. Markus RP, Sousa KS, da Silveira Cruz-Machado S, Fernandes PA, Ferreira ZS. Possible Role of Pineal and Extra-Pineal Melatonin in Surveillance, Immunity, and First-Line Defense. *Int J Mol Sci.* 2021. vol. 22. no. 22. P. 12143.
10. Söderquist F, Hellström PM, Cunningham JL. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. *PLoS One.* 2015. vol. 10. no. 3. P. e0120195.
11. Minich D.M., Henning M., Darley C., Fahoum M., Schuler C.B., Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022. vol. 14. no. 19. P. 3934.
12. Tsoinis A., Afroudakis P.A., Papanastasiou I.P., Sakellaropoulou A., Boniakou M., Komiotis D., Garratt P.J., Delagrance P., Bocianowska-Zbrog A., Sugden D. Mapping the Melatonin Receptor. 8. Selective MT2 Agonists Derived from 5,6-Dihydroindolo[2,1-a]isoquinolines and Related Systems. *ChemMedChem.* 2022. vol. 17. no. 12. P. 129.
13. Alkozi H.A., Sanchez Montero J.M., Doadrio A.L., Pintor J. Docking studies for melatonin receptors. *Expert Opin. Drug Discov.* 2018. vol. 13. P. 241–248.
14. Gao Y., Zhao S., Zhang Y., Zhang Q. Melatonin Receptors: A Key Mediator in Animal Reproduction. *Vet Sci.* 2022. vol. 9. no. 7. P. 309.
15. Stauch B., Johansson L.C., Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J.* 2020. vol. 287. no. 8. P. 1496-1510.
16. Langmead C.J., Summers R.J. Molecular pharmacology of GPCRs. *Br J Pharmacol.* 2018. vol. 175. no. 21. P. 4005-4008.
17. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021. vol. 23. no. 1. P. 471.
18. Tse L.H., Wong Y.H. Modeling the Heterodimer Interfaces of Melatonin Receptors. *Front Cell Neurosci.* 2021. vol. 15. P. 725296.
19. Gerbier R., Ndiaye-Lobry D., Martinez de Morentin P.B., Cecon E., Heisler L.K., Delagrance P., Gbahou F., Jockers R. Pharmacological evidence for transactivation within melatonin MT2 and serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor heteromers in mouse brain. *FASEB J.* 2021. vol. 35. no. 1. P. e21161.

20. Millan M.J. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022. vol. 12. P. 20451253221105128.
21. Cecon E., Guillaume J.L., Jockers R. Functional Investigation of Melatonin Receptor Activation by Homogenous cAMP Assay. *Methods Mol Biol.* 2022. vol. 2550. P. 179-188.
22. Moon E., Kim K., Partonen T., Linnaranta O. Role of Melatonin in the Management of Sleep and Circadian Disorders in the Context of Psychiatric Illness. *Curr Psychiatry Rep.* 2022. vol. 24. no. 11. P. 623-634.
23. Meyer N., Faulkner S.M., McCutcheon R.A., Pillinger T., Dijk D.J., MacCabe J.H. Sleep and circadian rhythm disturbance in remitted schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2020. vol. 46. no. 5. P. 1126-1143.
24. Boiko D.I., Shkodina A.D., Hasan M.M., Bardhan M., Kazmi S.K., Chopra H., Bhutra P., Baig A.A., Skrypnikov A.M. Melatonergic Receptors (Mt1/Mt2) as a Potential Additional Target of Novel Drugs for Depression. *Neurochem Res.* 2022. vol. 47. no. 10. P. 2909-2924.
25. Olcese J.M. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. vol. 11. P. 85.
26. Salama A., Abdelnaby E.A., Emam I.A., Fathi M. Single melatonin injection enhances the testicular artery hemodynamic, reproductive hormones, and semen parameters in German shepherd dogs. *BMC Vet Res.* 2022. vol. 18. no. 1. P. 403.
27. Lucignani G., Jannello L.M.I., Fulgheri I., Silvani C., Turetti M., Gadda F., Viganò P., Somigliana E., Montanari E., Boeri L. Coenzyme Q10 and Melatonin for the Treatment of Male Infertility: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022. vol. 14. no. 21. P. 4585.
28. Hardeland R. Melatonin and the Programming of Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2022. vol. 23. no. 4. P. 1971.
29. Cachán-Vega C., Vega-Naredo I., Potes Y., Bermejo-Millo J.C., Rubio-González A., García-González C., Antuña E., Bermúdez M., Gutiérrez-Rodríguez J., Boga J.A., Coto-Montes A., Caballero B. Chronic Treatment with Melatonin Improves Hippocampal Neurogenesis in the Aged Brain and Under Neurodegeneration. *Molecules.* 2022. vol. 27. no. 17. P. 5543.
30. Lan M., Zhang Y., Wan X., Pan M.H., Xu Y., Sun S.C. Melatonin ameliorates ochratoxin A-induced oxidative stress and apoptosis in porcine oocytes. *Environ. Pollut.* 2020. vol. 256. P. 113374.
31. Zhang M., Lu Y., Chen Y., Zhang Y., Xiong B. Insufficiency of melatonin in follicular fluid is a reversible cause for advanced maternal age-related aneuploidy in oocytes. *Redox Biol.* 2020. vol. 28. P. 101327.
32. Chen S., Qi Y., Wang S., Xu Y., Shen M., Hu M., Du C., Chen F., Chen M., Lu Y., et al. Melatonin enhances thrombopoiesis through ERK1/2 and Akt activation orchestrated by dual adaptor for phosphotyrosine and 3-phosphoinositides. *J. Pineal Res.* 2020. vol. 68. P. 12637.

33. Abdulwahab D.A., El-Missiry M.A., Shabana S., Othman A.I., Amer M.E. Melatonin protects the heart and pancreas by improving glucose homeostasis, oxidative stress, inflammation and apoptosis in T2DM-induced rats. *Heliyon*. 2021. vol. 7. no. 3. P. 06474.
34. Yang G., Song M., Hoang D.H., Tran Q.H., Choe W., Kang I., Kim S.S., Ha J. Melatonin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through suppression of AMPK $\alpha$ 2-dependent mitochondrial damage. *Exp. Mol. Med.* 2020. vol. 520. P. 2055-2068.
35. Zhang W., Wang N., Zhang T., Wang M., Ge W., Wang X. Roles of melatonin in goat hair follicle stem cell proliferation and pluripotency through regulating the Wnt signaling pathway. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021. vol. 9. P. 686805.
36. Maria S., Samsonraj R.M., Munmun F., Glas J., Silvestros M., Kotlarczyk M.P., Rylands R., Dudakovic A., van Wijnen A.J., Enderby L.T., et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. *J. Pineal Res.* 2018. vol. 64. P. e12465.
37. Sothibundhu A., Nopparat C., Natphopsuk S., Phuthong S., Noisa P., Govitrapong P. Combination of Melatonin and Small Molecules Improved Reprogramming Neural Cell Fates via Autophagy Activation. *Neurochem Res.* 2022. vol. 47. no. 9. P. 2580-2590.
38. Stazi M., Negro S., Megighian A., D'Este G., Solimena M., Jockers R., Lista F., Montecucco C., Rigoni M. Melatonin Promotes Regeneration of Injured Motor Axons via MT1 Receptors. *J. Pineal Res.* 2021. vol. 70. P. e12695.
39. Lee S., Byun J.K., Kim N.Y., Jin J., Woo H., Choi Y.K., Park K.G. Melatonin inhibits glycolysis in hepatocellular carcinoma cells by downregulating mitochondrial respiration and mTORC1 activity. *BMB Rep.* 2022. vol. 55. no. 9. P. 459-464.
40. Bu S., Wang Q., Sun J., Li X., Gu T., Lai D. Melatonin suppresses chronic restraint stress-mediated metastasis of epithelial ovarian cancer via NE/AKT/ $\beta$ -catenin/SLUG axis. *Cell Death Dis.* 2020. vol. 11. no. 8. P. 644.
41. Cuciello M.S., Cesário R.C., Silveira H.S., Gaiotte L.B., Dos Santos S.A.A., de Campos Zuccari D.A.P., Seiva F.R.F., Reiter R.J., de Almeida Chuffa L.G. Melatonin Reverses the Warburg-Type Metabolism and Reduces Mitochondrial Membrane Potential of Ovarian Cancer Cells Independent of MT1 Receptor Activation. *Molecules.* 2022. vol. 27. no. 14. P. 4350.
42. Talib W.H., Alsayed A.R., Abuawad A., Daoud S., Mahmud A.I. Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. *Molecules.* 2021. vol. 26. no. 9. P. 2506.
43. Kruk J., Aboul-Enein B.H., Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci.* 2021. vol. 71. no. 1. P. 27.

44. Tan D.X., Manchester L.C., Esteban-Zubero E., Zhou Z., Reiter R.J. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules*. 2015. vol. 20. no. 10. P. 18886-18906.
45. Qin T., Feng D., Zhou B., Bai L., Yin Y. Melatonin Suppresses LPS-Induced Oxidative Stress in Dendritic Cells for Inflammatory Regulation via the Nrf2/HO-1 Axis. *Antioxidants (Basel)*. 2022. vol. 11. no. 10. P. 2012.
46. Gao Y., Wu X., Zhao S., Zhang Y., Ma H., Yang Z., Yang W., Zhao C., Wang L., Zhang Q. Melatonin receptor depletion suppressed hCG-induced testosterone expression in mouse Leydig cells. *Cell Mol Biol Lett*. 2019. vol. 24. P. 21.
47. Chang T., Niu C., Sun C., Ma Y., Guo R., Ruan Z., Gao Y., Lu X., Li H., Lin Y., et al. Melatonin Exerts Immunoregulatory Effects by Balancing Peripheral Effector and Regulatory T Helper Cells in Myasthenia Gravis. *Aging*. 2020. vol. 12. P. 21147–21160.
48. Sooriyaarachchi P., Jayawardena R., Pavey T., King N.A. Shift work and the risk for metabolic syndrome among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2022. vol. 23. no. 10. P. e13489.
49. Delpino F.M., Figueiredo L.M., Nunes B.P. Effects of Melatonin Supplementation on Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin. Nutr*. 2021. Vol. 40. P. 4595–4605.
50. Ozkalayci F., Kocabas U., Altun B.U., Pandi-Perumal S., Altun A. Relationship Between Melatonin and Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2021. vol. 13. no. 1. P. e12935.