**DOI** 10.29254/2077-4214-2025-2-177-8-18
**UDC** 612.018.2:612.017.2

***[1]Belykova M. V., [2]Rozova K. V., [2]Vashchenko N. M.***

# MELATONIN AND NEURODEGENEATION (ANALYTICAL LITERATURE REVIEW)

**[1]National Physical Education and Sports University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)**
**[2]Bogomolets Institute of Physiology of the NAS of Ukraine (Kyiv, Ukraine)**
**belikova.maria@gmail.com**

*The use of melatonin as a multifunctional drug has been substantiated by the work of many research groups. The abundance of information on melatonin as a hormone and its various preparations demonstrates the interest of the scientific community in this topic. Over the past decades, the properties of melatonin have been well studied. Every year, new possibilities for its use are revealed and its natural functions for various functional systems of the human body are determined. Many mechanisms of melatonin's influence on the development, differentiation and degradation of nerve cells have been elucidated. Our work examines the possibility of using melatonin as a non-drug adjunct in neurodegeneration with impaired brain function. Low melatonin levels have been found in people with neurological diseases. The preventive and therapeutic effects of melatonin are used in diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, epilepsy, headache, etc. Clinical trials of melatonin have been conducted and successful results have been reported. According to positive results obtained in experimental and clinical studies, melatonin may have preventive and therapeutic effects in neurological diseases. All major neurodegenerative diseases are also associated with oxidative stress, which is widely recognized as a potential target for protective therapy. Oxidative stress and microRNA regulatory networks also influence other processes associated with neurodegeneration, such as mitochondrial dysfunction, dysregulation of proteostasis, and increased neuroinflammation, ultimately leading to neuronal death.*

***Key words:*** *melatonin, neurodegeneration, oxidative stress.*

**Connection of the publication with planned research works.**
The work was carried out within the framework of the state budget topic «The influence of endogenous and exogenous factors on the course of the body's adaptive reactions to physical exertion of various intensities» (state registration number 0121U108187).

**Introduction.**
Knowledge regarding the biological regulatory properties of melatonin is increasing every year. The aim of this literature review is to show that the physiological role of melatonin is being intensively studied in our time. There are still many questions, the answers to which may be obtained in the near future.

Melanin, as a food additive or as part of pharmaceuticals, is widely used to regulate circadian rhythms, improve sleep [1, 2], reduce oxidative stress [3, 4], and correct immune reactions [5, 6]. But new data on the effect of this substance on various physiological processes give hope for the prevention of premature age-related neurodegeneration by melatonin, the correction of conditions caused by damage to neurons by reactive oxygen species and other harmful factors of oxidative stress [3, 7]. So now we hope to use information about the effects of melatonin on physiological processes to correct and restore people who have suffered from sports or war injuries [6, 8].

**The aim of the study.**
To summarize information regarding the physiological role of melatonin under normal conditions and during the development of various pathological processes in the body, including neurodegeneration.

**Object and research methods.**
The following methods were used in the literature review: searching for information in the scientometric databases PubMed, Google Scholar and others using the keywords: "melatonin", "neurodegeneration", "oxidative stress" and analysis of the obtained data. The review included articles published between 2019 and 2023, and fundamental works dating back to 2007, which contained information on the most important data highlighting the physiological role of melatonin, its applications in biology and medicine, the synthesis and metabolism of melatonin in the body, its role as an antioxidant, etc. The obtained data were analyzed and summarized to assess both the role of melatonin in the body and the possibility of its use in medical practice.

**Main part.**
Melatonin is a small, highly conserved indole with numerous receptor-mediated and receptor-independent actions. Receptor-dependent functions include regulation of circadian rhythms, sleep, and cancer suppression. Receptor-independent actions are associated with melatonin's ability to function in free radical detoxification, thereby protecting critical molecules from the damaging effects of oxidative stress under conditions of ischemia/reperfusion (stroke, infarction), ionizing radiation, and drug toxicity [9].

The tryptophan molecule is transformed, which gives melatonin pleiotropic activity. It is present in everyone and in all organisms. Let this synthesis lie in the sight that creates it. For example, the conversion of tryptophan to melatonin is observed in plants and animals [10]. It is believed that the mechanism of melatonin synthesis in eukaryotes is lost to bacteria as a result of endosymbiosis. The mechanisms of melatonin synthesis in microorganisms are still unknown. The metabolism of melatonin is even more complex due to the production of cytochrome C. Cream of enzymatic cleavage, melatonin is metabolized through pseudo-enzymatic and radical processes. During oxidative stress, interactions between strong radicals can outweigh others. Through the complexity of the degradation processes of melatonin, it is

expected that additional new metabolites of melatonin will be identified in the future [3].

In humans, the synthesis of melatonin in the body occurs in the pineal gland and results in a hormonal influx in physiological processes. Currently, the synthesis and release of melatonin is found in the cells of the epithelium of the small intestine, in platelets [7, 11]. This discovery made it possible to examine the influx of melatonin on the physiological functions of not only the central hormone, but also the local hormone, which influxes onto the organ in which it is synthesized. Injecting melatonin into the adenohypophysis and causing changes in the release of tropic hormones for its regulation of the effects of melatonin as a neurotransmitter [12, 13, 14].

Many authors regard melatonin as a substance that ensures the formation of a good sleep rhythm and health [1, 2, 15]. A direct regulatory connection between nighttime darkness and the accelerated synthesis and release of melatonin by the pineal body cells – the epiphysis – was revealed. On the contrary, daily lightening of the eye retina and skin leads to increased synthesis and liberation of melatonin. The process of falling asleep, sleep loss and alternating sleep phases is also regulated by melatonin [11, 15]. The use of melatonin by the authorities throughout the world has become the result of such methods of treatment as stagnation of exogenous melatonin and treatment with bright light. A gate regulatory mechanism was also revealed. Additional changes in lightening, as well as sleep stimulation and stimulation, influence the rhythm of melatonin secretion [12].

In the midst of scientific fervor, there is a growing idea about the antioxidant and anti-inflammatory properties of melatonin. Antioxidant and anti-inflammatory influx is especially useful for preserving the functions of the body and homeostasis in the mind and the development of oxidative stress, providing a great influx during different periods of life [1, 8, 12]. The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin have been studied as interconnected and are evident throughout pregnancy, as well as later in development and aging [16]. The main function of melatonin in early forms of life, for example, in single-celled organisms, was in the presence of free radicals and antioxidants. In the course of evolution, melatonin is used as a signal molecule for the reversal of photoperiodic information in the endocrine system in rich-celled organisms, as well as for other purposes. As an antioxidant, melatonin has a number of unique powers that differ from classic antioxidants. Before them, there is a cascade reaction with free radicals that is induced by mild oxidative stress [4, 7, 17, 18].

The evolutionary age of melatonin is even older [8, 10, 13, 19]. After the development of germs in bacteria, veins were preserved throughout the entire evolution, so that they may be present or may be present in all species that originated. After the development of germs in bacteria, veins were preserved throughout the entire evolution, so that they may be present or may be present in all species that originated. Although the chemical structure of melatonin has been preserved throughout evolution and diversity of species, it has never changed; Thus, melatonin, present in people who do not live, is identical to that present in cyanobacteria that lived on the Earth of billions of years. Melatonin in the systemic circulation of mammals rapidly disappears from the blood, presumably due to its uptake by cells, especially when they are under conditions of high oxidative stress [3, 4, 18].

All the mechanisms by which melatonin protects such a wide variety of molecules, i.e. lipids, proteins, DNA and others, in such diverse areas of the cell and different organs are probably not yet all identified. Identified actions of melatonin include its ability to directly neutralize a number of toxic reagents and stimulate antioxidant enzymes. Moreover, several metabolites that are formed when melatonin neutralizes damaging reagents are themselves scavengers, suggesting that there is a cascade of reactions that greatly enhance melatonin's effectiveness in curbing oxidative damage [4, 13].

Putative, but less well-defined, processes that may contribute to melatonin's ability to reduce oxidative stress include stimulation of the synthesis of glutathione, an important antioxidant found in high concentrations inside cells, reducing electron leakage from the mitochondrial electron transport chain, which reduces the number of free radicals), limiting the production of cytokines and inflammatory processes (actions that also reduce the formation of toxic reagents and a synergistic effect with other classic antioxidants (e.g. vitamins C, E and glutathione) [3, 5].

Measurements of the subcellular distribution of melatonin have shown that the concentration of this indole in mitochondria is significantly higher than that in blood [4, 20]. Melatonin probably enters mitochondria via oligopeptide transporters. Thus, melatonin specifically targets mitochondria, where it appears to act as a major antioxidant. In addition to being derived from the bloodstream, melatonin may also be produced in mitochondria. During evolution, mitochondria likely arose when melatonin-producing bacteria were ingested as food by ancestral prokaryotes. The ingested bacteria subsequently evolved into mitochondria; this is known as the endosymbiotic theory of mitochondrial origin. The ingested bacteria eventually evolved into mitochondria; this is known as the endosymbiotic theory of the origin of mitochondria. When they did this, the mitochondria retained the ability to synthesize melatonin. Thus, not only is melatonin taken up by mitochondria, but these organelles, in addition to many other functions, probably also produce melatonin. High concentrations of melatonin and its numerous antioxidant properties provide powerful antioxidant protection for these organelles, which are exposed to a large number of free radicals [20, 21].

Among its most studied functions are the regulation of the sleep-wake rhythm and body temperature. In addition, melatonin has pleiotropic effects, affecting, for example, the modulation of the immune and cardiovascular systems, as well as neuroprotection. This action is achieved by scavenging free radicals. Melatonin promotes neuronal survival, proliferation, and differentiation, such as dendritogenesis and axogenesis, and its processes are similar to those induced by nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4. In addition, this indoleamine has anti-apoptotic and anti-inflammatory effects in certain brain regions [5, 11].

The relationship between melatonin secretion and release, on the one hand, and human reproduction, on the other, has also been studied extensively by biologists and medical professionals for over half a century [10, 22]. The hormone melatonin is associated with vertebrate reproduction, particularly in the context of seasonal reproduction. This association is due to the fact that melatonin secretion from the pineal gland into the peripheral

circulation is a nocturnal phenomenon, the duration of which reflects the length of the night, which naturally becomes longer in the winter months and, accordingly, shorter in the summer months. The nocturnal plasma melatonin signal is conserved in virtually all vertebrates and is available not only for reproductive rhythms but also for seasonal cycles of metabolic activity, immune functions, and behavioral expression. Although modern humans in the industrial world appear to have generally retained little reproductive seasonality, the relationship between melatonin and human reproduction continues to attract widespread scientific attention [22]. Melatonin supplementation during pregnancy may reduce ischemia-induced oxidative damage to the fetal brain, increase offspring survival in inflammatory conditions, and reduce blood pressure in adult offspring.

In adulthood, impaired melatonin production negatively affects the progression of cardiovascular risk factors and contributes to cardiovascular and neurodegenerative diseases. The most studied cardiovascular effects of melatonin are related to hypertension and myocardial ischemia/reperfusion injury, while the most promising ones are related to restoring control over components of the metabolic syndrome [15]. The immunomodulatory role of melatonin in the treatment algorithm for the 2019 coronavirus disease has been studied [5].

Melatonin has been found to interact with different types of stem cells in various ways, including stimulation of proliferation, support of stemness and self-renewal, protection of survival, and programming of functionally distinct cell lineages [23]. These different properties are often intertwined, but cannot be present together. Melatonin usually stimulates proliferation and transition to a mature cell type. For all well-studied stem cells or progenitor cells, melatonin signaling pathways leading to the expression of relevant morphogenetic factors are discussed. The main focus of the research is on the aspect of programming, especially in pluripotent cells. This applies especially, but not exclusively, to neural stem cells and mesenchymal stem cells. Regarding developmental bifurcations, decisions are not made solely by melatonin. In mesenchymal stem cells, melatonin promotes adipogenesis in a Wnt-independent manner (Wingless-Integration-1), but chondrogenesis and osteogenesis in a Wnt-dependent manner. Melatonin upregulates Wnt, but not the adipogenic lineage. This decision appears to depend on the microenvironment and epigenetic memory. Evidence is provided for stem cell-specific differences in melatonin and Wnt receptors, as well as the role of transcription factors and non-coding RNAs [18].

There is strong evidence that melatonin inhibits cancer initiation, progression, and metastasis [9]. In many cases, molecular mechanisms underlying this inhibitory effect have been proposed. What is surprising, however, is the large number of processes by which melatonin is reported to inhibit cancer development and growth. These diverse actions suggest that what is observed is merely an epiphenomenon of a more fundamental action of melatonin that remains to be elucidated.

Some of melatonin's cancer-stopping actions are clearly mediated by membrane receptors, while others are independent of membrane receptors and involve direct intracellular actions of this ubiquitous molecule. Although the focus of melatonin/cancer research has been on the role of indoleamine in suppressing breast cancer, this is rapidly changing: many types of cancer have been shown to be susceptible to melatonin inhibition. There are several aspects of the research that may have immediate clinical application [17, 24].

Many studies have shown that the simultaneous use of melatonin increases the sensitivity of cancer to suppression by conventional drugs. Even more important is the evidence that melatonin makes cancers that were previously completely resistant to treatment sensitive to these treatments. Melatonin also inhibits molecular processes associated with metastasis, limiting the penetration of cancer cells into the vascular system and preventing them from forming secondary growths at distant sites. This is of particular importance because cancer metastases often contribute significantly to patient death. Another area that deserves further consideration relates to the ability of melatonin to reduce the toxic effects of anticancer drugs while simultaneously enhancing their efficacy [17]. Although this information has been available for over a decade, it has been inadequately utilized at the clinical level. Even if the only beneficial effect of melatonin in cancer patients is its ability to attenuate acute and long-term drug toxicity, melatonin should be used to improve the physical well-being of patients. However, experimental results show that the benefits of using melatonin as a co-treatment with traditional cancer treatments far outweigh the improvement in patients' well-being [9, 17, 21].

Since melatonin is a biomarker of the central circadian clock, and its chronobiotic action, which includes circadian rhythms in the light-dark cycle, is well known, decreased melatonin levels and altered circadian rhythms are associated with a higher risk of breast cancer. Melatonin has also been shown to have antiproliferative effects on breast cancer growth and proliferation. Assessing changes in the circadian rhythm of melatonin in breast cancer patients may have interesting prognostic and therapeutic applications [9, 21].

The role of melatonin in reducing oxidative stress under a wide range of circumstances has been noted by many scientific groups. This action is achieved in different ways: directly by detoxifying reactive oxygen and reactive nitrogen species, and indirectly by stimulating antioxidant enzymes while simultaneously suppressing the activity of prooxidant enzymes [5, 12, 13]. In addition to these well-described actions, melatonin is also reported to chelate transition metals involved in Fenton/Haber-Weiss reactions; melatonin also reduces the formation of the destructively toxic hydroxyl radical, leading to reduced oxidative stress. The ubiquitous but uneven intracellular distribution of melatonin, including its high concentrations in mitochondria, likely contributes to its ability to resist oxidative stress and cellular apoptosis. There is compelling evidence that melatonin should be classified as a mitochondrial-targeted antioxidant. The ability of melatonin to prevent oxidative damage and the associated physiological exhaustion has been well documented in numerous experimental ischemia/reperfusion studies, particularly in the brain and heart [12].

Melatonin, through its anti-radical mechanisms, also reduces the toxicity of harmful prescription drugs and methamphetamine, a drug of abuse [3]. Experimental results also show that melatonin renders treatment-resistant cancers sensitive to various therapeutic agents and may be useful due to its multiple antioxidant effects, especially for slowing and possibly treating various age-related diseases and dehumanizing conditions. Melatonin has been used effectively to combat oxidative

stress, inflammation, and cellular apoptosis, as well as to restore tissue function in a number of human studies; its efficacy supports its broader use in a broader range of human studies [17]. The extremely high safety profile of melatonin also supports this conclusion. The authors now believe that, given the wide variety of beneficial functions reported for melatonin, they may simply be epiphenomena of more fundamental, yet undiscovered, underlying actions of this ancient molecule [24].

The aging process is not uniform for both the body and the brain. Neurological disorders are a leading cause of disability and mortality worldwide [16, 25, 26]. According to a 2015 study, neurological diseases are the second most common cause of death, and 16.8% of all deaths are caused by neurological diseases worldwide. Global mortality from neurological diseases has increased by 36% in the past 25 years. Melatonin properties may play a role in the pathophysiological mechanisms of neurological diseases [11, 27]. Studies have shown that melatonin levels are low in people with neurological diseases. Both preventive and therapeutic effects of melatonin are known for many diseases, including, for example, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, epilepsy, headache, etc. [7, 16, 19]. Melatonin has been shown to have a positive effect on behavior in autism spectrum disorder in humans [14]. Clinical trials of melatonin have been conducted and reported to be successful. According to positive results obtained in experimental and clinical studies, melatonin may have a preventive and therapeutic effect in neurological diseases.

In the last 3-4 decades, significant progress has been made in the search for and study of a possible link between epilepsy and melatonin [28]. The results of studies on experimental animal models conducted so far in search of a correlation between melatonin and epileptogenesis mainly confirm the hypothesis of its anticonvulsant effect [4, 28]. Melatonin has also been found to have an effect on human behavior [7, 29].

Among the mechanisms of melatonin's delay in aging, ways of protecting photosynthetic systems and related subcellular structures and processes have been discovered [10]. Its role in fruit ripening and postharvest processes as a gene regulator of ethylene-related factors is relevant. Melatonin appears to act as a key molecule in the plant immune response, along with other well-known molecules such as nitric oxide and hormones such as jasmonic acid and salicylic acid. The discovery of elevated melatonin levels in plant-associated endophytic organisms indicates a possible new form of communication between beneficial endophytes and host plants via melatonin.

Neurodegenerative diseases are the second leading cause of death and are characterized by progressive impairment of motor or mental functions of the central or peripheral nervous system [30]. Prevention of neurodegenerative disorders has become a new public health issue for our society. Melatonin, a pineal gland hormone, performs various physiological functions in the brain, including regulating circadian rhythms, scavenging free radicals, inhibiting biomolecular oxidation, and increasing neuroinflammation. Cumulative evidence suggests that melatonin exerts a wide range of neuroprotective functions by regulating pathophysiological mechanisms and signaling pathways. Moreover, melatonin levels are reduced in patients with neurodegenerative diseases [14, 29].

With age, the nervous system gradually degenerates [11, 16, 25]. Increased oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, and cell death are considered common pathophysiological mechanisms of various neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, organophosphorus compound-induced delayed neuropathy, and amyotrophic lateral sclerosis. Autophagy is a fundamental cellular metabolic process that destroys aggregated or misfolded proteins and abnormal organelles in cells. Abnormal regulation of neuronal autophagy is accompanied by the accumulation and deposition of irregular proteins, leading to altered neuronal homeostasis and neurodegeneration. Autophagy exhibits both a protective mechanism and a damage pathway associated with programmed cell death [16].

All major neurodegenerative diseases are also associated with oxidative stress, which is widely recognized as a potential target for protective therapy. Although miRNA networks and oxidative stress are often considered separately, they are inextricably linked to neurodegenerative processes [18]. Oxidative stress affects the expression levels of a multitude of miRNAs and, conversely, miRNAs regulate many genes involved in the oxidative stress response [4, 18]. Oxidative stress and microRNA regulatory networks also influence other processes associated with neurodegeneration, such as mitochondrial dysfunction, dysregulation of proteostasis, and increased neuroinflammation, ultimately leading to neuronal death. Thus, modulating the level of a relatively small number of miRNAs can alleviate pathological oxidative damage and confer neuroprotective activity [11, 18].

**Conclusions.**

1. The presence of melatonin in the cells of organisms of various biological species indicates that the regulatory value of melatonin is very large in living nature and is capable of providing cross-regulation between different biological species and gives hope for the creation of drugs and treatment methods based on modern physiological knowledge.

2. The discovered effect of melatonin on cell proliferation and differentiation indicates its potential use for correcting cell growth and tissue repair at various stages of ontogenesis.

3. The diverse effects of endogenous and exogenous melatonin on nerve cells indicate the possibility and necessity of further research into the effects of melatonin on the behavior, development, and degradation of nervous tissue.

4. The presence of regulatory feedback loops regarding the synthesis and release of melatonin on the one hand and circadian rhythms, cell proliferation, and antioxidant protection during the development of oxidative stress makes it possible to use available and obtained during the research information to develop new non-drug methods of influencing physiological conditions to prevent the development of neurodegenerative diseases.

**Prospects for further research.**

It is important for us to direct our previous research on the development and administration of melatonin supplementation and the mechanisms of its infusion into the body in people who have suffered from sports or military injuries, as well as physiological antiquity. In this manner, we hope to suppress the development of neurodegenerative processes.

**DOI** 10.29254/2077-4214-2025-2-177-8-18
**УДК** 612.018.2:612.017.2

***[1]Беликова М. В., [2]Розова К. В., [2]Ващенко Н. М.***

# МЕЛАТОНІН ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

**[1]Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ, Україна)**
**[2]Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (м. Київ, Україна)**
**belikova.maria@gmail.com**

*Використання мелатоніну у якості багатофункціонального лікарського препарату обґрунтоване роботами багатьох дослідницьких колективів. Достаток інформації щодо мелатоніну як гормону та різних його препаратів демонструє інтерес наукового співтовариства до цієї теми. Протягом останніх десятиліть властивості мелатоніну були вивченими добре. Кожного року розкриваються нові можливості його використання та визначають його природні функції для різних функціональних систем організму людини. З'ясовані багато механізмів впливу мелатоніну на розвиток, дифієренціювання та деградацію нервових клітин. В нашій роботі розглядається можливість використання мелатоніну в якості допоміжного без медикаментозного засобу при нейродегенерації з порушення мозгової функції. Наразі виявленонизький рівень мелатоніну у людей із неврологічними захворюваннями. Профілактичний та терапевтичний вплив мелатоніну використовується при таких захворюваннях, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Хантінгтона, епілепсія, головний біль та ін.. Проведені клінічні випробування мелатоніну та заявлені успішні результати. Згідно з позитивними результатами, отриманими в ході експериментальних та клінічних досліджень, мелатонін може мати профілактичну та терапевтичну дію при неврологічних захворюваннях. Усі основні нейродегенеративні захворювання також пов'язані з окислювальним стресом, який широко визнаний потенційною мішенню для дії захисної терапії. Окислювальний стрес і регуляторні мережі мікроРНК також впливають на інші процеси, пов'язані з нейродегенерацією, такі як мітохондріальна дисфункція, порушення регуляції протеостазу і усилення нейрозапалення, що в кінцевому підсумку призводить до загибелі нейронів.*

***Ключові слова:*** *мелатонін, нейродегенерація, оксидативний стрес.*

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота виконана в межах державної бюджетної теми «Вплив ендогенних та екзогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 0121U108187).

**Вступ.**

Знання відносно біологічно регулюючих властивостей мелатоніну поповнюються кожного року. Метою цього літературного огляду є показати, що фізіологічна роль мелатоніну наполегливо вивчається в наш час. Залишається ще багато питань, відповіді на які можуть бути здобутими протягом найближчого часу.

Меланін у якості харчової домішки або у складі лікарських препаратів широко використовують задля регулювання добових ритмів, налагодження сну [1, 2], зменшення прояву оксидативного стресу [3, 4] та корекції імунних реакцій [5, 6]. Але нові дані щодо впливу цієї речовини на різноманітні фізіологічні процеси надають надію на запобігання за рахунок мелатоніну передчасної вікової нейродегенерації, корекцію станів, викликаних пошкодженням нейронів активними формам кисню та іншими шкідливими факторами оксидативного стресу [3, 7]. Так наразі ми сподіваємось використати інформацію про вплив мелатоніну на фізіологічні процеси для корекції та відновлення людей, які постраждали від спортивної або воєнної травми [6, 8].

**Мета дослідження.**

Узагальнення інформації відносно фізіологічної ролі мелатоніну у нормальних умовах та при розвитку в організмі різних патологічних процесів, в тому числі нейродегенерації.

**Об'єкт і методи дослідження.**

В огляді літератури були використані такі методи: пошук інформації в наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar та інших за ключовими словами: «melatonin», «neurodegeneration» «oxidative stress» та аналіз отриманих даних. До огляду були включені статті, опубліковані в період з 2019 по 2023 рік, та фундаментальні роботи що належали до 2007 року, які містили інформацію про найбільш важливі данні, котрі висвітлюють фізіологічну роль мелатоніну, його застосування у біології та медицині, синтез та метаболізм мелатоніну в організмі, його роль як антиоксиданту тощо. Отримані дані були піддані аналізу та узагальненню для оцінки як ролі мелатоніну в організмі, так і можливості його застосування у медичній практиці.

**Основна частина.**

Мелатонін є невеликим високо консервативним індолом з численними рецептор-опосередкованими та рецептор-незалежними діями. Рецепторно-залежні функції включають регуляцію циркадних ритмів, сон та пригнічення раку. Незалежні від рецепторів дії пов'язані зі здатністю мелатоніну функціонувати в детоксикації вільних радикалів, тим самим захищаючи критично важливі молекули від руйнівної дії окислювального стресу в умовах ішемії/реперфузії (інсульт, інфаркт), іонізуючу радіацію та лікарську токсичність [9].

Трансформована молекула триптофану, якою є мелатонін має плейотропну активність. Він присутній майже у всіх чи у всіх організмах. Шлях його синтезу залежить від виду, який його утворює. Наприклад, шлях перетворення триптофану на мелатонін відрізняється у рослин та тварин [10]. Передбачається, що механізм синтезу мелатоніну у еукаріотів був успад-

кований від бактерій внаслідок ендосимбіозу. Проте механізми синтезу мелатоніну у мікроорганізмів нині невідомі. Метаболізм мелатоніну дуже складний з залученням цитохрому С. Крім ферментативного розщеплення, мелатонін метаболізується за допомогою псевдоферментативних та вільнорадикальних процесів. При окислювальному стресі шлях взаємодії вільних радикалів може переважати над іншими. Через складність процесів деградації мелатоніну очікується, що у майбутньому буде ідентифіковано додаткові нові метаболіти мелатоніну [3].

У людини синтез мелатоніну в організмі відбувається в шишкоподібній залозі та зумовлює гормональний вплив на фізіологічні процеси. Водночас синтез та вивільнення мелатоніну знайдено в клітинах епітелію тонкої кишки, в тромбоцитах [7, 11]. Ця знахідка надала можливості розглядати вплив мелатоніну на фізіологічні функції не тільки як центрального гормону, але й місцевого гормону, який наразі впливає на орган, в якому сінтезується. Вплив мелатоніну на аденогіпофіз та суттєві зміни у вивільненні тропних гормонів за його регуляцією призвів до вивчення властивостей мелатоніну як нейромедіатора [12, 13, 14].

Багато авторів приділяють увагу мелатоніну як речовині, що забезпечує формування добового ритму сну та бадьорості [1, 2, 15]. Виявлено прямий регулюючий зв'язок між нічної темрявою та прискоренням синтезу та вивільнення мелатоніну клітинами шишкоподібного тіла – епіфізу. Навпроти денне освітлення сітківки ока та шкіри призводить до уповільнення синтезу та вивільнення мелатоніну. Процес засинання, перебіг сну з чередуванням фаз сну також регулюються мелатоніном [11, 15]. Завдяки вивченню властивостей мелатоніну у всьому світі виникли такі методи лікування, як застосування екзогенного мелатоніну та лікування яскравим світлом. Виявлено також зворотний регулюючий механізм. Добові зміни освітлення, а також чергування сну та бадьорості впливають на ритм секреції мелатоніну [12].

Серед наукової спільноти поширюється думка про антиоксидантні та протизапальні властивості мелатоніну. Антиоксидантний та протизапальний вплив має особливо корисну дію щодо збереження функцій організму та гомеостазу в умовах розвитку оксидативного стресу, надаючи великий вплив у різні періоди життя [1, 8, 12]. Протизапальна та антиоксидантна дія мелатоніну досліджувалась взаємопов'язана та проявляється протягом усієї вагітності, а також надалі в період розвитку та старіння [16]. Початкова та основна функція мелатоніну в ранніх формах життя, наприклад, в одноклітинних організмах, полягала в поглиначі вільних радикалів та антиоксиданті. У ході еволюції мелатонін був обраний як сигнальна молекула для перетворення фотоперіодичної інформації навколишнього середовища в ендокринне повідомлення у багатоклітинних організмів, а також для інших цілей. Як антиоксидант мелатонін має кілька унікальних властивостей, які відрізняються від класичних антиоксидантів. До них відносяться його каскадна реакція з вільними радикалами та його здатність індуціюватись при помірному окислювальному стресі [4, 7, 17, 18].

Еволюційний вік мелатоніну є дуже давнім [8, 10, 13, 19]. Після початкового розвитку у бактерій він зберігався протягом усієї еволюції, так що міг бути присутнім або міг бути присутнім у всіх видах, що існували. Хоча хімічна структура мелатоніну зберігалася протягом усієї еволюції та різноманітності видів, вона ніколи не змінювалася; таким чином, мелатонін, присутній в людях, що нині живуть, ідентичний тому, який присутній в ціанобактеріях, що існували на Землі мільярди років. Мелатонін у системному кровообігу ссавців швидко зникає з крові, імовірно, за рахунок його поглинання клітинами, особливо коли вони знаходяться в умовах високого окислювального стресу [3, 4, 18].

Всі механізми, за допомогою яких мелатонін захищає таку велику різноманітність молекул, тобто ліпідів, білків, ДНК та інших, в таких різноманітних областях клітини та різних органів, ймовірно, ще не всі ідентифіковані. Ідентифіковані дії мелатоніну включають його здатність безпосередньо нейтралізувати ряд токсичних реагентів та стимулювати антиоксидантні ферменти. Більше того, кілька метаболітів, які утворюються, коли мелатонін нейтралізує реагенти, що ушкоджують, самі є поглиначами, що дозволяє припустити, що існує каскад реакцій, які значно підвищують ефективність мелатоніну у стримуванні окисних пошкоджень [4, 13].

Передбачувані, але менш чітко визначені процеси, які можуть сприяти здатності мелатоніну знижувати окислювальний стрес, включають стимуляцію синтезу глутатіону, важливого антиоксиданту, який знаходиться у високих концентраціях усередині клітин, зменшення витоку електронів з мітохондріального ланцюга перенесення електронів, що знижує кількість вільних утворення), обмеження вироблення цитокінів та запальних процесів (дії, які також знижують утворення токсичних реагентів та синергетичний ефект з іншими класичними антиоксидантами (наприклад, вітамінами С, Е та глутатіоном) [3, 5].

Вимірювання субклітинного розподілу мелатоніну показало, що концентрація цього індолу в мітохондріях значно перевищує таку в крові [4, 20]. Мелатонін, ймовірно, потрапляє в мітохондрії через олігопептидні транспортери. Таким чином, мелатонін спеціально орієнтований на мітохондрії, де він, мабуть, діє як головний антиоксидант. Крім надходження з кровообігу, мелатонін може також вироблятися в мітохондріях. У ході еволюції мітохондрії, ймовірно, виникли, коли мелатонінутворюючі бактерії були поглинені як їжа предковими прокаріотами. Згодом поглинені бактерії перетворилися на мітохондрії; це відомо як ендосимбіотична теорія походження мітохондрій. Коли вони це зробили, мітохондрії зберегли здатність синтезувати мелатонін. Таким чином, мелатонін не тільки поглинається мітохондріями, але і ці органели, крім багатьох інших функцій, ймовірно, також виробляють мелатонін. Високі концентрації мелатоніну та його численні антиоксидантні властивості забезпечують потужний антиоксидантний захист цих органел, які зазнають впливу великої кількості вільних радикалів [20, 21].

Серед його найбільш вивчених функцій мелатоніну – регуляція ритму неспання та сну та температури тіла. Крім того, мелатонін має плейотропну дію, яка впливає, наприклад, на модуляцію імунної та серцево-судинної систем, а також на нейропротекцію. Така дія досягається за рахунок видалення вільних ради-

калів. Мелатонін сприяє виживанню, проліферації та диференціювання нейронів, таким як дендритогенез та аксогенез, та його процеси аналогічні процесам, викликаним фактором росту нервів, нейротрофічним фактором головного мозку, нейротрофіном-3 та нейротрофіном-4. Крім того, цей індоламін має апоптичну та протизапальну дію у певних областях мозку [5, 11].

Взаємозв'язок між секрецією та вивільненням мелатоніну з одного боку та репродуктивністю людей також вивчається ретельно фахівцями з біології та медицини протягом понад півстоліття [10, 22]. Гормон мелатонін є пов'язаним із розмноженням хребетних, особливо у контексті сезонного розмноження. Цей зв'язок зумовлений тим фактом, що секреція мелатоніну з шишковидної залози в периферичний кровообіг є нічним явищем, тривалість якого відображає тривалість ночі, яка, звичайно, стає дедалі довшою в зимові місяці і, відповідно, коротше в літні місяці. Нічний сигнал мелатоніну в плазмі зберігається практично у всіх хребетних і доступний не тільки для репродуктивних ритмів, але і для сезонних циклів метаболічної активності, імунних функцій та поведінкового виразу. Хоча у сучасних людей в індустріальному світі, мабуть, загалом збереглася незначна репродуктивна сезонність, взаємозв'язок між мелатоніном та репродукцією людини продовжує привертати широку наукову увагу [22]. Домішки мелатоніну під час вагітності можуть зменшити викликане ішемією окисне пошкодження головного мозку плода, збільшити виживання потомства при запальних станах та знизити артеріальний тиск у дорослого потомства.

У зрілому віці порушення вироблення мелатоніну негативно впливають на прогресування серцево-судинних факторів ризику та сприяють серцево-судинним та нейродегенеративним захворюванням. Найбільш вивчені серцево-судинні ефекти мелатоніну пов'язані з гіпертонією та ішемією/реперфузійним пошкодженням міокарда, тоді як найбільш перспективні з них пов'язані з відновленням контролю над компонентами метаболічного синдрому [15]. Вивчалася імуномодулююча роль мелатоніну в алгоритмі лікування короновірусної хвороби 2019 року [5].

Знайдено взаємодію мелатоніну з різними типами стовбурових клітин різними способами, включаючи стимуляцію проліферації, підтримку стовбуровості та самооновлення, захист виживання та програмування функціонально різних клітинних ліній [23]. Ці різні властивості часто переплітаються, але не можуть бути присутніми спільно. Мелатонін зазвичай стимулює проліферацію та перехід до зрілого типу клітин. Для всіх досить вивчених стовбурових клітин або клітин попередників обговорюються сигнальні шляхи мелатоніну, що ведуть до експресії відповідних морфогенетичних факторів. Основна увага в цій статті буде приділена аспекту програмування, особливо у клітинах плюрипотентних. Це особливо, але не виключно, відноситься до нервових стовбурових клітин і мезенхімальних стовбурових клітин. Щодо біфуркацій розвитку, рішення приймаються не лише мелатоніном. У мезенхімальних стовбурових клітин мелатонін сприяє адипогенезу в режимі, незалежному від Wnt (Wingless-Integration-1), але хондрогенезе та остеогенезі Wnt-залежним. Мелатонін підвищує регуляцію Wnt, але не адипогенной лінії. Це рішення, мабуть, залежить від мікрооточення та епігенетичної пам'яті. Надані свідчення про специфічні для стовбурових клітин відмінності в рецепторах мелатоніну та Wnt, а також роль факторів транскрипції и некодуючих РНК [18].

Є достовірні дані про те, що мелатонін затримує рак на стадіях ініціації, прогресування і метастазування [9]. У багатьох випадках були запропоновані молекулярні механізми, що лежать в основі цієї інгібуючої дії. Однак що викликає подив, так це велика кількість процесів, за допомогою яких мелатонін, як повідомляється, стримує розвиток та зростання раку. Ці різноманітні дії припускають, що спостережуване є лише епіфеноменом більш фундаментальної дії мелатоніну, яке ще належить розкрити.

Деякі з зупиняючих дій мелатоніну рак явно опосередковані мембранними рецепторами, тоді як інші не залежать від мембранних рецепторів і включають пряму внутрішньоклітинну дію цієї повсюдно поширеної молекули. Хоча основна увага в дослідженнях мелатоніну/раку приділялася ролі індоламіну у стримуванні раку молочної залози, ситуація швидко змінюється: було показано, що багато типів раку сприйнятливі до інгібування мелатоніном. Є кілька аспектів дослідження, які можуть мати негайне застосування на клінічному рівні [17, 24].

Багато досліджень показали, що одночасне застосування мелатоніну підвищує чутливість раку до придушення звичайними ліками. Ще більш важливими є дані про те, що мелатонін робить рак, раніше повністю стійкий до лікування, чутливим до цих методів лікування. Мелатонін також пригнічує молекулярні процеси, пов'язані з метастазуванням, обмежуючи проникнення ракових клітин у судинну систему і не дозволяючи їм утворювати вторинні розростання у віддалених ділянках. Це має особливе значення, оскільки метастази раку часто суттєво сприяють смерті хворого. Інша область, що заслуговує на додатковий розгляд, пов'язана зі здатністю мелатоніну знижувати токсичні наслідки протиракових препаратів при одночасному підвищенні їх ефективності [17]. Хоча ця інформація доступна вже більше десяти років, вона була адекватно використана на клінічному рівні. Навіть якщо єдиною корисною дією мелатоніну на хворих на рак є його здатність послаблювати гостру та довгострокову токсичність ліків, мелатонін слід використовувати для покращення фізичного благополуччя пацієнтів. Проте експериментальні результати показують, що переваги використання мелатоніну як спільне лікування з традиційними методами лікування раку набагато перевершать поліпшення самопочуття пацієнтів [9, 17, 21].

Оскільки мелатонін є біомаркером центрального циркадного годинника, і його хронобіотична дія, що включає циркадні ритми в цикл світла і темряви, добре відома. Зниження рівня мелатоніну та зміна циркадних ритмів пов'язані з високим ризиком раку молочної залози. Також було показано, що мелатонін має антипроліферативну дію на ріст та проліферацію раку молочної залози. Оцінка змін циркадного ритму мелатоніну у пацієнтів із раком молочної залози може мати цікаві прогностичні та терапевтичні застосування [9, 21].

Роль мелатоніну у зниженні окислювального стресу за дуже великої кількості обставин відмічено багатьма науковими колективами. Ця дія досягається різними способами: прямою детоксикацією активного кисню та активних форм азоту, а також опосередковано шляхом стимуляції антиоксидантних ферментів за одночасного придушення активності прооксидантних ферментів [5, 12, 13]. Повідомляється, що на додаток до цих добре описаних дій мелатонін також хелатує перехідні метали, які беруть участь у реакціях Фентона/Хабера-Вейсса; при цьому мелатонін зменшує утворення руйнівно-токсичного гідроксильного радикалу, що призводить до зниження окислювального стресу. Повсюдний, але нерівномірний внутрішньоклітинний розподіл мелатоніну, включаючи його високі концентрації в мітохондріях, ймовірно, сприяє його здатності протистояти окислювальному стресу та клітинному апоптозу. Знайдені переконливі докази, що мелатонін слід класифікувати як антиоксидант, спрямований на мітохондрії. Здатність мелатоніну запобігати окисному пошкодженню та пов'язане з ним фізіологічне виснаження добре документована у численних експериментальних дослідженнях ішемії/реперфузії, особливо в головному мозку та серці [12].

Мелатонін, завдяки своїм антирадикальним механізмам, також знижує токсичність шкідливих рецептурних ліків та метамфетаміну, наркотику, яким зловживають [3]. Експериментальні результати також показують, що мелатонін робить стійкі до лікування види раку чутливими до різних терапевтичних агентів і може бути корисним завдяки своїй множині антиоксидантної дії, особливо для уповільнення і, можливо, лікування різних вікових захворювань і станів, що дегуманізують. Мелатонін ефективно використовувався для боротьби з окислювальним стресом, запаленням та клітинним апоптозом, а також для відновлення функції тканин у ряді досліджень на людях; його ефективність підтримує його ширше використання у ширшому спектрі досліджень на людях [17]. Надзвичайно високий профіль безпеки мелатоніну також підтверджує цей висновок. Нині автори вважають, що з огляду на широке розмаїття корисних функцій, про які повідомлялося для мелатоніну, вони можуть бути просто епіфеноменами більш фундаментальних, ще не виявлених основних дій цієї давньої молекули [24].

Процес старіння не є однозначним як для тіла, так і для віку мозку. Неврологічні розлади є основною причиною інвалідності та смертності у всьому світі [16, 25, 26]. За даними дослідження 2015 року, неврологічні захворювання є другою найпоширенішою причиною смерті, і 16,8% усіх смертей спричинені неврологічними захворюваннями у всьому світі. Смертність від неврологічних захворювань у світі за 25 років зросла на 36%. Властивості мелатоніну можуть відігравати у патофізіологічних механізмах неврологічних захворювань [11, 27]. Дослідження показали, що рівень мелатоніну низький у людей із неврологічними захворюваннями. Як профілактична, так і терапевтична дія мелатоніну відома при багатьох захворюваннях, у тому числі наприклад, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, розсіяному склерозі, бічному аміотрофічному склерозі, хвороби Хантінгтона, епілепсії, головного болю та ін. [7, 16, 19]. Позитивний вплив мелатоніну на поведінку при синдромі аутизму знайдено при дослідженнях на людях [14]. Проведені клінічні випробування мелатоніну та заявлені успішні результати. Згідно з позитивними результатами, отриманими в ході експериментальних та клінічних досліджень, мелатонін може мати профілактичну та терапевтичну дію при неврологічних захворюваннях.

В останні 3-4 десятиліття зроблені значні здобутки щодо пошуку та вивчення можливого зв'язку між епілепсією та мелатоніном [28]. Результати досліджень на експериментальних моделях з тваринами, проведених досі у пошуках кореляції між мелатоніном та епілептогенезом, в основному підтверджують гіпотезу про його протисудомну дію [4, 28]. Знайдено також вплив мелатоніну на поведінку людини [7, 29].

Серед механізмів затримування старіння мелатоніном винайдено шляхи захисту фотосинтетичних систем та пов'язаних з ними субклітинних структур та процесів [10]. Актуальна його роль у дозріванні плодів та післязбиральних процесах як генного регулятора факторів, пов'язаних з етиленом. Мелатонін, мабуть, діє як ключова молекула в імунній відповіді рослин разом з іншими добре відомими молекулами, такими як оксид азоту та гормони, такі як жасмонова кислота та саліцилова кислота. Відкриття підвищених рівнів мелатоніну в ендофітних організмах, пов'язаних із рослинами, вказує на можливу нову форму зв'язку між корисними ендофітами та рослинами-господарями за допомогою мелатоніну.

Нейродегенеративні захворювання є другою причиною смерті і характеризуються прогресуючими порушеннями рухових або психічних функцій центральної або периферичної нервової системи [30]. Профілактика нейродегенеративних розладів стала новою проблемою громадського здоров'я для нашого суспільства. Мелатонін, гормон шишковидної залози, виконує різні фізіологічні функції в мозку, включаючи регуляцію циркадних ритмів, видалення вільних радикалів, інгібування біомолекулярного окислення та збільшення нейрозапалення. Сукупні дані вказують на те, що мелатонін виконує широкий спектр нейропротекторних функцій, регулюючи патофізіологічні механізми і сигнальні шляхи. Більше того, рівень мелатоніну знижується у пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями [14, 29].

З віком нервова система поступово дегенерує [11, 16, 25]. Підвищений окислювальний стрес, стреси ендоплазматичного ретикулума, мітохондріальна дисфункція та гібель клітин вважаються загальними патофізіологічними механізмами різних нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, фосфорорганічні сполуки. індукована відстрочена нейропатія і боковий аміотрофічний склероз. Аутофагія – це основний клітинний метаболічний процес, який руйнує агреговані або неправильно згорнуті білки й аномальні органели в клітинах. Аномальна регуляція нейрональної аутофагії супроводжується накопиченням і відкладенням нерегулярних білків, що призводить до зміни гомеостазу нейронів і нейродегенерації. Аутофагія демонструє як захисний механізм, так і шлях пошкодження, пов'язаний із запрограмованою загибеллю клітин [16].

Усі основні нейродегенеративні захворювання також пов'язані з окислювальним стресом, який ши-

роко визнаний потенційною метою для дії захисної терапії. Хоча мережі мікроРНК і окислювальний стрес часто розглядаються окремо, вони нерозривно пов'язані з нейродегенеративними процесами [18]. Окислювальний стрес впливає на рівень експресії безлічі мікроРНК і, наоборот, мікроРНК регулюють багато генів, що беруть участь в реакції на окислювальний стрес [4, 18]. Окислювальний стрес і регуляторні мережі мікроРНК також впливають на інші процеси, пов'язані з нейродегенерацією, такі як мітохондріальна дисфункція, порушення регуляції протеостазу і усилення нейрозапалення, що в кінцевому підсумку призводить до загібелі нейронів. Таким чином, модуляція рівня відносно невеликої кількості мікроРНК може полегшити патологічне окислювальне пошкодження і надати нейропротекторну активність [11, 18].

**Висновки.**

1. Наявність мелатоніну в клітинах організмів різних біологічних видів говорить про те, що регуляторне значення мелатоніну є дуже великим в живій природі та здатне забезпечувати перехресну регуляцію між різними біологічними видами та надає надію на створення ліків та методів лікування на базі сучасних фізіологічних знань.

2. Виявлений вплив мелатоніну на розмноження та дифірієнцювання клітин вказує на потенційну можливість використання його для корекції клітинного росту та репарації тканин на різних етапах онтогенезу.

3 Різноманітний вплив ендогенного та екзогенного мелатоніну на нервові клітини вказує на можливість та необхідність поглиблювати дослідження дії мелатоніну на поведінку, розвиток та деградацію нервової тканини.

4. Наявність регулюючих зворотних зв'язків відносно синтезу та вивільнення мелатоніну з одного боку та циркадними ритмами, розмноженням клітин, антиоксидантним захистом протягом розвитку оксидативного стресу надає можливість використання наявної та здобутої протягом дослідження інформації для вироблення нових без лікарських методів впливу на фізіологічні стани задля запобігання розвитку нейродегенеративних захворювань.

**Перспективи подальших досліджень.**

Ми прагнемо спрямувати наші дослідницькі можливості на вивчення та введення у практику використання мелатоніну та механізми його впливу на організм у людей, які потерпіли від спортивної або воєнної травми, а також протягом фізіологічного старіння. Таким чино чином ми сподіваємось загальмувати розвиток нейродегенеративних процесів.

## References / Література


1. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 2021;13(10):3480. DOI: 10.3390/nu13103480.
2. McCarthy MJ, Gottlieb JF, Gonzalez R, McClung CA, Alloy LB, Cain S, et al. Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology. Bipolar Disord. 2022;24(3):232-263. DOI: 10.1111/bdi.13165.
3. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. Molecules. 2015;20(10):18886-906. DOI: 10.3390/molecules 201018886.
4. Sas K, Robotka H, Toldi J, Vécsei L. Mitochondria, metabolic disturbances, oxidative stress and the kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders. J Neurol Sci. 2007;257(1-2):221-39. DOI: 10.1016/j.jns.2007. 01.033.
5. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitesky MA, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. Biomolecules. 2020;10(9):1211. DOI: 10.3390/biom10091211.
6. Zhang Y, Liu T, Yang H, He F, Zhu X. Melatonin: A novel candidate for the treatment of osteoarthritis. Ageing Res Rev. 2022;78:101635. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101635.
7. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC, Tamura H. Melatonin defeats neurally-derived free radicals and reduces the associated neuromorphological and neurobehavioral damage. J Physiol Pharmacol. 2007;58(6):5.
8. Beaupre LMM, Brown GM, Gonçalves VF, Kennedy JL. Melatonin neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders. Transl Psychiatry. 2021;11(1):339. DOI: 10.1038/s41398-021-01464-x.
9. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. Int J Mol Sci.2017;18(4):843. DOI: 10.3390/ijms18040843.
10. Arnao M B, Hernández-Ruiz J. Melatonin and its relationship to plant hormones. Ann Bot. 2018;121(2):195-207. DOI: 10.1093/aob/mcx114.
11. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. Neurochirurgie. 2015;61(2-3):77-84. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
12. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. Physiology (Bethesda). 2014;29(5):325-33. DOI: 10.1152/physiol.00011. 2014.
13. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. J Pineal Res. 2016;61(3):253-78. DOI: 10.1111/jpi.12360.
14. Lalanne S, Fougerou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, et al. Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. Int J Mol Sci. 2021; 22(3):1490. DOI: 10.3390/ijms22031490.
15. Peng X, Fan R, Xie L, Shi X, Dong K, Zhang S, et al. A Growing Link between Circadian Rhythms, Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(1):504. DOI: 10.3390/ijms23010504.
16. Luo F, Sandhu AF, Rungratanawanich W, Williams GE, Akbar M, Zhou S, et al. Melatonin and Autophagy in Aging-Related Neurodegenerative Diseases. Biomolecules. Int J Mol Sci. 2020;21(19):7174. DOI: 10.3390/ijms21197174.
17. Florido J, Martinez-Ruiz L, Rodriguez-Santana C, López-Rodríguez A, Hidalgo-Gutiérrez A, Cottet-Rousselle C, et al. Melatonin drives apoptosis in head and neck cancer by increasing mitochondrial ROS generated via reverse electron transport. J Pineal Res. 2022;73(3):e12824. DOI: 10.1111/jpi.12824.
18. Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, Chmielarz P, Domanskyi A. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2019;20(23):6055. DOI: 10.3390/ijms20236055.
19. Ruffini N, Klingenberg S, Schweiger S, Gerber S. Common Factors in Neurodegeneration: A Meta-Study Revealing Shared Patterns on a Multi-Omics Scale. Cells. 2020;9(12):2642. DOI: 10.3390/cells9122642.
20. Leon J, Acuña-Castroviejo D, Sainz RM, Mayo JC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin and mitochondrial function. Life Sci. 2004;75(7):765-90. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.03.003.
21. Pohanka M. New Uses of Melatonin as a Drug; A Review. Curr Med Chem. 2022;29(20):3622-37. DOI: 10.2174/0929867329666220105 115755.
22. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe/ Front Endocrinol (Lausanne). 2020;6(11):85. DOI: 10.3389/ fendo.2020. 00085.
23. Hardeland R. Melatonin and the Programming of Stem Cells. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(4):1971. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23041971.

24. Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, Agrawal AK, Sanjay S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. Mol Cell Biochem. 2019;462(1-2):133-155. DOI: 10.1007/s11010-019-03617.
25. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. Biomolecules. 2020;10(8):1158. DOI: 10.3390/biom10081158.
26. Gunata M, Parlakpinar HA. Acet Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. Rev Neurol (Paris). 2020;176(3):148-165. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.025.
27. Miranda-Riestra A, Estrada-Reyes R, Torres-Sanchez ED, Carreño-García S, Ortiz GG, Benítez-King G. Melatonin: A Neurotrophic Factor? Molecules. 2022;27(22):7742. DOI: 10.3390/molecules27227742.
28. Vasileva Z. Melatonin and Epilepsy. Folia Med (Plovdiv). 2021;63(6):827-33. DOI: 10.3897/folmed.63.e58637.
29. Repova K, Baka T, Krajcirovicova K, Stanko P, Aziriova S, Reiter RJ, et al. Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment. Int J Mol Sci. 2022;23(24):16187. DOI: 10.3390/ijms232416187.
30. Xing J, Xu C. Role of connexins in neurodegenerative diseases. Mol Med Rep. 2021;23(5):395. DOI: 10.3892/mmr.2021.12034.

## МЕЛАТОНІН ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

**Беликова М. В., Розова К. В., Ващенко Н. М.**

**Резюме.** Використання мелатоніну у якості багатофункціонального лікарського препарата обгрунтоване роботами багатьох дослідницьких колективів. В нашій роботі розкрито можливість використання мелатоніну в якості допоміжного засобу при нейродегенерації з порушення мозгової функції.

Мета – узагальнення інформації відносно фізіологічної ролі мелатоніну у нормальних умовах та при розвитку в організмі різних патологічних процесів, в тому числі нейродегенерації.

В огляді літератури використовувався пошук інформації в наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar та інших за ключовими словами: «melatonin», «neurodegeneration» «oxidative stress» та аналіз отриманих даних. До огляду були включені статті, опубліковані в період з 2019 по 2023 рік, та фундаментальні роботи що належали до 2007 року.

Мелатонін має безліч застосувань у фізіології та медицині. Мелатонін є трансформованою молекулою триптофану з плейотропною активністю. Він присутній майже у всіх організмах. Шлях його синтезу залежить від виду, який його утворює. Імовірно еханізм синтезу мелатоніну у еукаріотів був успадкований від бактерій внаслідок ендосимбіозу. Метаболізм мелатоніну дуже складний з залученням цитохрому С. Крім ферментативного розщеплення, мелатонін метаболізується за допомогою псевдоферментативних та вільнорадикальних процесів. При окислювальному стресі шлях взаємодії вільних радикалів може переважати над іншими. Поширюється думка про антиоксидантні та протизапальні властивості мелатоніну. Антиоксидантний та протизапальний вплив має дію щодо збереження функцій організму та гомеостазу в умовах розвитку оксидативного стресу, надаючи великий вплив у різні періоди життя.

Вплив ендогенного та екзогенного мелатоніну на нервові клітини вказує на необхідність поглиблювати дослідження дії мелатоніну на поведінку, розвиток та деградацію нервової тканини. Наявність регулюючих зворотних зв'язків відносно синтезу та вивільнення мелатоніну та циркадними ритмами, розмноженням клітин, антиоксидантним захистом протягом розвитку оксидативного стресу надає можливість використання здобутої інформації для вироблення нових без лікарських методів впливу на фізіологічні стани задля запобігання розвитку нейродегенеративних захворювань.

**Ключові слова:** мелатонін, нейродегенерація, оксидативний стрес.

## MELATONIN AND NEURODEGENEATION (ANALYTICAL LITERATURE REVIEW)

**Belykova M. V., Rozova K. V., Vashchenko N. M.**

**Abstract.** Over the past decades, the properties of melatonin have been well studied. Every year, new possibilities of its use are revealed and its natural functions are determined for various functional systems of the human body. In our work, the possibility of using melatonin as an adjuvant in neurodegeneration due to impaired brain function is revealed.

Aim is generalization of information regarding the physiological role of melatonin in normal conditions and during the development of various pathological processes in the body, including neurodegeneration.

The following methods were used in the literature review: information search in PubMed, Google Scholar, and other scientometric databases using the keywords: «melatonin,» «neurodegeneration,» «oxidative stress,» and analysis of the obtained data. The review included articles published between 2019 and 2023 and fundamental works dating back to 2007.

Melatonin has many applications in physiology and medicine. Melatonin is a transformed molecule of tryptophan with pleiotropic activity. It is present in almost all organisms. The way of its synthesis depends on the species that forms it. It is assumed that the melatonin synthesis mechanism in eukaryotes was inherited from bacteria as a result of endosymbiosis. The metabolism of melatonin is very complex involving cytochrome C. In addition to enzymatic cleavage, melatonin is metabolized by pseudo-fermentative and free-radical processes. In case of oxidative stress, the path of interaction of free radicals may prevail over others. Among the scientific community, the opinion about the antioxidant and anti-inflammatory properties of melatonin is spreading. The antioxidant and anti-inflammatory effect has a particularly beneficial effect on the preservation of body functions and homeostasis in conditions of the development of oxidative stress, exerting a great influence in different periods of life.

The various effects of endogenous and exogenous melatonin on nerve cells indicate the possibility and necessity of deepening the study of the effects of melatonin on the behavior, development and degradation of nervous tissue. The presence of regulatory feedbacks regarding the synthesis and release of melatonin on the one hand and circadian rhythms, cell reproduction, antioxidant protection during the development of oxidative stress provides

an opportunity to use the information available to develop new drug-free methods of influencing physiological conditions to prevent the development of neurodegenerative diseases diseases.

**Key words:** melatonin, neurodegeneration, oxidative stress.

**ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:**
Belykova M. V.: https://orcid.org/0000-0002-8010-105X [ABD]
Rozova K. V.: https://orcid.org/0000-0002-6266-4617 [EF]
Vashchenko N. M.: https://orcid.org/0009-0008-0334-8236 [B]

**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**
The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції
Belykova Maria Viktorivna / Беликова Марія Вікторівна
National Physical Education and Sports University of Ukraine / Національний університет фізичного виховання і спорту України
Ukraine, 02000, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Фізкультури 1
Tel.: 0688948587 / Тел.: 0688948587
E-mail: belikova.maria@gmail.com

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

***Received 06.02.2025 / Стаття надійшла 06.02.2025 року***
**Accepted 01.05.2025 / Стаття прийнята до друку 01.05.2025 року**

**DOI** 10.29254/2077-4214-2025-2-177-18-25
**UDC** 616.12-008.46:616.127-005.8:616-005]-07-08

***Vasyliv M. S., Sadova-Chuba Z. T., Harbar M. O.***

## OVERVIEW OF CONTEMPORARY METHODS OF TEMPORARY MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT IN CARDIOGENIC SHOCK ASSOCIATED WITH HEART FAILURE

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)**
**vasyliv.marta@gmail.com**

*Cardiogenic shock (CS) is a clinical syndrome resulting from a sharp decrease in cardiac output, which leads to hypoperfusion of vital organs and tissues. Despite the achievements of pharmacological therapy, mortality in CS remains high. In this regard, the role of temporary mechanical circulatory support (TMCS) methods is increasing, which allows for stabilising hemodynamics, ensuring adequate organ perfusion, and reducing the load on the myocardium. Such devices can serve as a bridge to restoring heart function, provide long-term mechanical support, or facilitate transplantation. Over the past decade, significant progress has been noted in the development of TMCS technologies, among which intraaortic balloon counterpulsation (IABP), microaxial pump systems (Impella), transseptal ventricular assist devices (TandemHeart) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are the most widely used.*

*The purpose of this study is to examine various options for modern methods of temporary mechanical circulatory support, to compare their availability, advantages, and disadvantages, as documented in modern literature, to optimise the intensive care of patients with acute heart failure.*

*Bibliosemantic, comparative and systematic analysis methods were used. The results of this study are based on data from the analysis of modern literature, as well as the results of randomised trials and meta-analyses devoted to the study of modern methods of temporary mechanical circulatory support.*

*The use of MCS devices in patients with progressive heart failure unresponsive to conventional intensive care management provides hemodynamic support and stabilization and increases patient survival. Rather than viewing these devices as competing technologies, it is essential to understand each device individually to leverage its unique properties in various clinical situations. Early use of MCS devices in CS is associated with better outcomes because they mitigate the adverse effects of systemic hypoperfusion on target organs and reduce the need for inotropes/vasopressors, thereby minimising myocardial oxygen consumption and improving microcirculation.*

***Key words:*** *cardiogenic shock, temporary mechanical circulatory support, intra-aortic balloon counterpulsation, Impella, TandemHeart, extracorporeal membrane oxygenation.*

**Connection of the publication with planned research works.**

The work is a fragment of the SRW of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University “Clinical and pathophysiological justification of prosthetics for organ dysfunction in patients during anesthesia and in emergency conditions”, state registration number 0120U002137.