

УДК 612.43

**МНОГООБРАЗИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МЕЛАТОНИНА**

Губин Д.Г.

*ФБГОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», Тюмень,  
e-mail: dgubin@mail.ru*

Работа посвящена удивительному многообразию физиологических свойств мелатонина, реализуемых на различных уровнях организации. Мелатонин рассматривается как универсальное изобретение природы, призванное компенсировать изменения, накопленные вследствие воздействия стрессовых факторов светлой фазы суток. Иллюстрируется положение, что мелатонин эффективно справляется практически с любыми последствиями окислительных повреждений в клетке и системной «симптоадреналовой нагрузки», которые у человека и дневных видов животных совпадают с фазой активности. Помимо широко известных хронобиотического, снотворного и антиоксидантного эффектов мелатонина, в работе обсуждаются вероятные механизмы и клинические перспективы применения мелатонина при многих заболеваниях, патогенез которых сопряжен с развитием десинхроноза: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и онкогенез. Особое внимание уделено роли мелатонина в профилактике и коррекции ассоциированных с процессом старения нейродегенеративных процессов, в частности спорадической формы болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** мелатонин, циркадианные ритмы, десинхроноз, старение, свет, темнота, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, диабет, метаболический синдром, гипертензия, канцерогенез

**MELATONIN: THE AMAZING DIVERSITY OF PHYSIOLOGICAL EFFECTS**

Gubin D.G.

*Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: dgubin@mail.ru*

Article is devoted to the amazing diversity and ubiquity of physiological effects of melatonin implemented at various levels – from molecular to systemic. Melatonin is regarded as a universal invention of nature, designed to compensate for disruptions accumulated because of stressful factors of light phase that in humans and diurnal animals coincides with the activity phase. Evidence to illustrate that melatonin effectively copes with virtually any consequences of cellular oxidative damage and systemic sympathoadrenal load is presented. Besides the well-known chronobiotic, sleep aid and antioxidant effects of melatonin, the paper discusses the putative mechanisms and clinical prospects for the use of melatonin in various diseases, pathogenesis of which is associated with the development of desynchronized circadian rhythms/ systemic circadian disruption: hypertension, diabetes, obesity, metabolic syndrome and cancer. Special attention is given to the role of melatonin in the prevention and correction of neurodegenerative processes, associated with the aging process, i.e. the sporadic form of Alzheimer's disease.

**Keywords:** melatonin, circadian rhythms, circadian disruption, aging, light, dark, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, diabetes, metabolic syndrome, hypertension, cancer

Мелатонин – вездесущий Дракула гуморальной системы. Биологические часы присутствуют в каждой клетке нашего организма. Однако для гармоничного и сбалансированного протекания всего многообразия ритмических процессов жизнедеятельности требуется своего рода дирижер. В противном случае физиологические, биохимические и поведенческие функции приходят в состояние внешнего, либо внутреннего фазового рассогласования, сопровождающего развитие десинхроноза [43, 47]. Эволюционно древнейшим химическим веществом, несущим миссию часовых дел мастера, является мелатонин – ключевое вещество адаптации к смене дня и ночи. Продукция мелатонина, как у дневных, так и у ночных видов животных неразрывно связана с темновой фазой и призвана обеспечить комплексную защиту от повреждающих факторов, сопровождающих световую фазу суточного цикла, а также сезонный фотопериодизм.

Поисковик Google выдает более 11 млн. ссылок по запросу «melatonin», из них свы-

ше 450 тыс. по базе данных PubMed и около 663 тыс. по результатам русскоязычного поиска термина «мелатонин». Один из корифеев исследований этого интригующего индоламина техасский ученый Russel J. Reiter, посвятивший изучению его биологических эффектов более 50 лет, по данным Scopus имеет один из самых высоких показателей индекса Хирша в мире, на момент подготовки настоящей статьи 130, что превышает показатели подавляющего большинства нобелевских лауреатов. Причиной неутихающего интереса к мелатонину во многом является его вездесущность, исключительное многообразие действия и, в то же время, сложность изучения его молекулярных и системных физиологических механизмов, основные из которых приведены в табл. 1. Эволюционная древность, вездесущность и многообразие биологических свойств обуславливает также важнейшую особенность изучения результатов исследований по сохранению суточной динамики и применению экзогенного мелатонина – наибо-

лее ценные его свойства могут быть подвергнуты количественной оценке, прежде всего, в долгосрочной перспективе. Тем не менее, именно изучение биологических эффектов в комплексе помогает понять, каким образом мелатонин может способствовать увеличению продолжительности жизни животных и долголетию человека [30, 37-39].

Клеточные механизмы опосредованы, в частности, специфическими мелатониновыми мембранными рецепторами MT1, MT2, а также внутриклеточными MT3. Кроме того, обладающий липофильностью и малыми размерами мелатонин, способен проникать в клетку и ее органеллы и задействовать передачу информации без помощи рецепторов [обзор в 47]. Локальные эффекты мелатонина на клеточном уровне крайне разнообразны и включают в себя фосфорилирование и дефосфорилирование аденозина; ингибирование аденилатциклазы, регуляцию работы калиевых каналов; участие в  $Ca^{2+}$ -зависимых процессах; регуляцию активности протеинкиназы C и метаболизм арахидоновой кислоты [обзор в 47].

**Мелатонин – наиболее эффективный антиоксидант?** Мелатонин рассматривают как наиболее эффективный антиоксидант [24, 30, 38, 39]. Он обладает как прямой антиоксидантной активностью, так и непрямой, стимулируя другие антиоксидантные системы, причем мелатонин эффективен там, где неэффективны другие – в ядре и митохондриях, по существу защищая ДНК на последнем рубеже. Мелатонин напрямую связывает гидроксил, супероксид-анион, пероксид водорода, синглетный кислород, периоксинитрит и оксид азота. Мелатонин также стимулирует активность каскада ферментов, в частности, активность внутриклеточной супероксид дисмутазы, глутатион пероксидазы и каталазы [30]. Любопытно, что направленность отдельных эффектов экзогенного мелатонина и их характер критически зависят от двух факторов: дозировки и фазы суточного цикла. Так, *in vitro* высокие дозы мелатонина усиливают антиоксидантные эффекты, но основная их точка приложения может меняться в зависимости от концентрации. В то же время, низкие дозировки мелатонина обуславливают хронозависимый стимулирующий эффект на активность митохондриальной NO синтазы, достигаемый через 8 часов с момента инкубации и нивелируемый в течение последующих 6 часов. За пределами этого короткого «циркадианного окна» эффект не выражен. Вероятно, подобным образом эндогенный мелатонин способен модулировать уровень NO в митохондриях и, соответственно, циркадианный ритм окислитель-

ного фосфорилирования и гликолиза *in vivo* [33]. Известна также разнонаправленность действия мелатонина на процесс апоптоза и активность теломеразы в здоровых и опухолевых клетках [37].

**Мелатонин и биологические часы.** Одним из ключевых свойств мелатонина является его хронобиотическая способность, реализуемая многоуровневой синхронизацией биологических процессов. Мелатонин обладает способностью координировать экспрессию ряда генов, в т.ч. – ключевых генов клеточных биологических часов (БЧ). Мелатонин модулирует экспрессию ключевых генов БЧ как в центральном осцилляторе – супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ), так и в периферических тканях. Однако эти эффекты не являются «острыми» и, как правило, требуют более 24 часов. Добавление мелатонина в питьевую воду крысам, подвергнутым удалению эпифиза, полностью компенсирует признаки внутреннего десинхронизации экспрессии генов *Per1* и *Per2*, развившиеся в течение 3-месячного периода после удаления [1]. В то же время мелатонин оказывает острое влияние на электрическую активность нейронов СХЯ и фазу ее циркадианного ритма, что, по-видимому, опосредовано активацией рецепторов MT2 и протеинкиназы C [28]. Этот же механизм используется мелатонином для регуляции продукции гонадолиберина.

Знаменательно, что мелатонин способен как потенцировать, так и ингибировать активность протеинкиназы C в зависимости от фазы циркадианного ритма [31]. Такой хронозависимый эффект имеет место как в нейронах СХЯ, так и в клетках периферических тканей. Протеинкиназа C, в свою очередь, также способна к инактивации рецепторов MT. Тем самым создается контур обратной связи, что может помочь объяснить, почему многие физиологические эффекты мелатонина зависят от времени суток (фазы циркадианного ритма). Мелатонин способен также подстраивать и синхронизировать суточные ритмы генной экспрессии в периферических клетках, прежде всего, модулируя экспрессию *Bmal1* и *Per2* [обзор в 47].

Интересной особенностью мелатонина является зависимость многих его эффектов от уже существующих проявлений десинхронизации, либо выраженности других нарушений, для коррекции которых мелатонин был использован [обзор в 20, 22, 47]. Таким образом, ведущая роль мелатонина в аранжировке циркадианного ритма в периферических тканях и органах является несомненной. Учитывая ключевую роль мелатонина в циркадианной системе, он нашел применение в коррекции и профилактике внешнего десинхронизации и симптомов джет-лага,

связанных с пересечением часовых поясов, либо при переходе на летнее/зимнее время [46]. Также представляется интересным развитие хронофармакологических и хронотерапевтических стратегий применения мелатонина с учетом хронотипов человека [50].

**Мелатонин и его враг – световое загрязнение.** С другой стороны, факторы, нарушающие эндогенную продукцию мелатонина, выступают как триггеры для развития тех или иных форм десинхроноза. В частности, искусственное освещение, воздействующее в темную фазу суток, в том числе с экрана телевизора и смартфона подавляет выработку эндогенного мелатонина [13]. Свет, действующий в ночные часы, подавляет выработку мелатонина, прежде всего эпифизом и сетчаткой, что влечет за собой существенные изменения гормонального баланса, развитие десинхроноза и многообразие его пагубных последствий [обзор в 14, 47].

Существует взаимосвязь между избыточным воздействием источников искусственного света в вечерние и ночные часы, ростом среднесуточного уровня орексина, интенсификацией окислительного повреждения нейронов и прогрессированием нейродегенеративных процессов [40], в т.ч. накоплением амилоидных бляшек [8].

Переизбыток света в течение суточного цикла также увеличивает канцерогенез и снижает продолжительность жизни [42]. Сопутствующие нарушения качества сна, а также дефицит сна, на фоне развития циркадианного десинхроноза ускоряют и усугубляют развитие возрастных нейродегенеративных изменений [8]. Таким образом, искусственный свет и депривация сна, по-видимому, способствуют развитию болезни Альцгеймера (БА).

**Мелатонин и возраст.** Для большинства людей характерно снижение продукции мелатонина в процессе старения, что служит одним из факторов формирования возрастного десинхроноза [15, 20, 43, 48, 49]. Однако, при развитии нейродегенеративных заболеваний, в частности БА, эти изменения наиболее выражены. Сниженный уровень мелатонина также ассоциирован с развитием ряда хронических неинфекционных заболеваний: сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией [обзор в 6]. На фоне БА снижение уровня мелатонина в биологических жидкостях является одним из ранних, доклинических признаков [36]. Падение ночной продукции мелатонина при БА сопровождается не только низкой величиной циркадианной амплитуды, но также ростом нерегулярной динамики в целом [6]. Среди причин выра-

женного десинхроноза на фоне развития БА является уменьшение количества функционально активных нейронов СХЯ и снижение плотности рецепторов МТ1.

**Мелатонин в профилактике и терапии нейродегенеративных заболеваний.** Существование возрастного дефицита продукции мелатонина лишь увеличивает эффективность большинства его биологических свойств [19, 21, 41]. Мелатонин обладает необычайно широким спектром геропротекторных и нейропротекторных эффектов имеющих потенциально благотворное действие на качество и продолжительность жизни [20, 21, 37-39, 44, 48, 49]. Кроме хорошо известных антиоксидантного и хронобиотического эффектов, ряд других свойств мелатонина только недавно описаны и в настоящее время активно изучаются, табл. 1. Перспективными выглядят исследования роли мелатонина в защите нервной ткани в свете его участия в защите митохондрий, в частности, в клетках нервной ткани и органа зрения [2]. Примечательно, что в отличие от других антиоксидантов, мелатонин избирательно захватывается мембранами митохондрий [30].

В настоящее время стоит вопрос об использовании препаратов мелатонина не только в физиологических дозировках, но и многократно превышающих их с целью эффективной коррекции нейродегенеративных заболеваний [6-7]. Однако, следует помнить, что высокие дозировки экзогенного мелатонина могут вызывать десенсибилизацию МТ рецепторов в течение более чем 24 часов [12], что может повлечь за собой, в частности, утрату хронобиотических свойств. В то же время, мелатонин даже в физиологических дозировках способен противодействовать как развитию проявлений десинхроноза [19, 21], так и образованию сенильных амилоидных бляшек [27]. Причем мелатонин способен не только противостоять образованию амилоидных бляшек, но и связывать уже имеющиеся амилоидные структуры. Более того, мелатонин, вероятно, препятствует и образованию тау-протеина [7].

Также мелатонин широко известен как средство нормализации сна [8, 41]. Мелатонин значительно улучшает качество сна, снижая латентность ко сну, и слегка увеличивая продолжительность сна [11]. Хотя, по сравнению с другими снотворными препаратами, его эффективность скромнее, она со временем практически не снижается, а побочные эффекты несопоставимо ниже. Улучшая качество сна, мелатонин снижает выраженность синдрома захода солнца, а также замедляет прогрессию когнитивных нарушений при БА [обзор в 7]. На ране стареющих крысах линии OXYS, служащей

моделью спорадической формы БА был выявлен комплексный нейпротекторный эффект мелатонина в дозировке 0,04 мг/кг, сопровождающийся также замедлением развития когнитивных нарушений и уровня тревожности, характерных для БА [32].

Основные физиологические эффекты мелатонина

Эффект	Предполагаемый механизм	Ссылка
Отсутствие токсичности в дозировках от 1 до 300 мг	Низкомолекулярное строение, вездесущность, эволюционная древность мелатонина	4
Выраженный антиоксидантный эффект, защита митохондрий и ядерного генома от окислительных повреждений	Особенности химической структуры; избирательный захват мембранами митохондрий, кариоплазматическая сегрегация	6
Нивелирование внутреннего десинхроноза экспрессии генов Per1/Per2 вследствие эктомии эпифиза	Взаимодействие мелатонина с орфановыми ядерными рецепторами pars tuberalis гипофиза	1
Синхронизация экспрессии ключевых генов БЧ, прежде всего Bmal1 и Clock в тканях	Фазозависимая модуляция активности протеинкиназы Ca, опосредованная MT2 рецепторами	47
Модуляция электрической активности нейронов СХЯ, регуляция фазы циркадианного ритма	Опосредованная активацией MT-рецепторов и протеинкиназы С	28
Контрацептивное	Опосредованная активацией MT-рецепторов и протеинкиназы С, регуляция продукции гонадолиберина гипоталамуса	34
Стабилизация фазы циркадианного ритма температуры тела	Острый фазозависимый гипотермический эффект, хронобиотический эффект, опосредованный СХЯ	19
Стабилизация циркадиантных ритмов АД, ЧСС и температуры, коррекция внутреннего десинхроноза	Острый фазозависимый гипотензивный эффект, координация ЧСС вероятно опосредована СХЯ, отсрочена во времени. Комплексные механизмы защиты сердца и сосудов от «симптоадреналовой перегрузки»	14,18, 21
Коррекция проявлений внутреннего десинхроноза и нарушений циркадиантных ритмов при СД2Т и снижение выраженности клинических симптомов при метаболическом синдроме	Комплексные механизмы, предполагающие участия мелатонина в модуляции циркадиантных ритмов метаболома, в частности, стабилизация, ↑амплитуды ритма продукции инсулина	6, 9, 16, 17, 23
Улучшение /ускорение/ синхронизация межклеточных коммуникаций	Зависимая от фазы суточного ритма, модуляция активности протеинкиназы и процессов фосфорилирования белков	5
Противодействие развитию болезни Альцгеймера	↓ формирования амилоидных бляшек, взаимодействие с уже имеющимся амилоидным белком	25
Улучшение коммуникативных функций при аутизме	Улучшение качества сна, многоуровневая межклеточная синхронизация	35
Улучшение качества сна	Хронобиотический (через рецепторы СХЯ), гипотермический, гипнотический эффекты	11
Замедление канцерогенеза	Комплексные эффекты на системном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях: контроль гормонального баланса, ↑иммунитета, антиоксидантная защита, ↓пролиферации и активация апоптоза в опухолевых клетках, ↓экспрессии онкогенов регуляция активности теломеразы	38, 40
Снижение агрегации тромбоцитов	↓ эффектов катехоламинов на агрегацию тромбоцитов	6
Защита органа зрения (профилактика возрастной макулярной дегенерации и глаукомы)	Антиоксидантные свойства в митохондриях, регуляция теломеразной активности, вероятное участие в регуляции внутриглазного давления	2, 23
Расслабление гладких мышц	Симпатолитические механизмы, в частности ↑биодоступности NO и модуляция эффектов Ca <sup>2+</sup>	29
Противодействие депрессии	Хронобиотическое действие, направленное на нормализацию циркадиантных биологических часов	41

Мелатонин и синхронизация межклеточного взаимодействия. Существуют данные, что мелатонин синхронизирует не только циркадианные, но и ультрадианные ритмы: в частности, ритмы скорости синтеза белка в гепатоцитах, каким-то образом (возможно модулируя активность протеинкиназы и процессов фосфорилирования) влияя на скорость межклеточного взаимодействия [5].

Влияние мелатонина на характер межклеточных коммуникаций может найти применение в самых разнообразных областях медицины. Так, мелатонин рассматривается как средство борьбы с коммуникативным дефицитом при аутизме, более того уровень продукции собственного мелатонина у лиц с аутизмом положительно коррелирует с IQ [35]. Исходный уровень мелатонина явился наиболее чувствительным предиктором ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с желудочковой аритмией, лица, имевшие более высокий уровень мелатонина, имели лучший ответ на лечение [10].

Мелатонин, циркадианный ритм температуры и коррекция десинхроноза. Не только хронобиотический, но также гипотермический эффект мелатонина важен с точки зрения профилактики и коррекции десинхроноза. Значение циркадианного ритма температуры как синхронизатора ритмов возрастает при утрате нейронами СХЯ синхронности взаимодействий, вследствие чего они также утрачивают свойство температурной компенсации [обзор в 48]. Модулируя активность нейронов СХЯ, высокоамплитудный циркадианный ритм температуры является дополнительным сигнальным путем в контроле других циркадианных ритмов. Помимо этого, ритм температуры служит датчиком времени, синхронизирующим ритмические процессы в периферических тканях. Таким образом, стабилизация циркадианного ритма температуры тела способствует сохранной временной организации [19]. Синхронизация биологических часов является важнейшим фактором здоровья и долголетия [39, 45, 48, 49]. Экзогенный мелатонин в физиологической дозировке (1.5 мг) частично компенсирует возрастные нарушения архитектоники ритмов, температуры тела у лиц старше 60 лет [19], также улучшая показатели фазовой стабильности ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений [14, 22]. Причем, вновь, наибольшая эффективность достигается при исходно наиболее выраженных нарушениях хроноструктуры.

С учетом ограниченного объема настоящей работы, некоторые другие свойства мелатонина рассмотрены только в виде таблицы.

**Перспективы дальнейших исследований.** Первостепенной, на наш взгляд, задачей, является обеспечение сохранного эндогенного ритма продукции мелатонина. В случаях, когда эндогенный дефицит не восполним, оправдана коррекция экзогенным мелатонином. Несмотря на короткий период существования мелатонина (около 40 минут) в плазме, ряд эффектов может быть выражен и при однократном введении мелатонина. Для решения других задач исследуются медленные формы, обеспечивающие постепенное поступление мелатонина в кровь, например, циркадин [24]. Ключевое для дальнейших исследований значение будут иметь обоснование следующих трех факторов: 1) оптимальной дозировки мелатонина (во многом зависит от поставленной цели), 2) времени приема с учетом фазы ритмов активности и внешнего освещения, 3) оптимальной длительности приема. Для того чтобы обеспечить оптимальную динамику продукции эндогенного мелатонина и, то же самое можно сказать и о воздействии источников искусственного света [3]. Только с учетом данных трех аспектов, можно будет дать объективную оценку возможностей мелатонина в увеличении продолжительности жизни. При подготовке настоящей работы, автор руководствовался стремлением привлечь внимание широкого круга научной общественности, прежде всего, молодых российских исследователей, к одному из наиболее интригующих изобретений природы – мелатонину. В рамках данной статьи автор не претендовал на исчерпывающее описание биологических свойств мелатонина. Задавшись целью узнать больше об этом удивительном веществе, заинтересованный читатель наверняка откроет для себя много нового среди почти полумиллиона научных работ в рецензируемых журналах, доступных на просторах сети Интернет.

#### Список литературы

1. Agez L., Laurent V., Guerrero H.Y. et al. Endogenous melatonin provides an effective circadian message to both the suprachiasmatic nuclei and the pars tuberalis of the rat // *J. Pineal Res.* 2009. V. 46. P. 95–105.
2. Blasiak J., Reiter R.J., Kaarniranta K. Melatonin in Retinal Physiology and Pathology: The Case of Age-Related Macular Degeneration // *Oxid Med Cell Longev.* 2016:6819736. Epub 2016. Sep 5.
3. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J., et al. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. P. 23448-23500.
4. Bonnefont-Rousselot D., Collin F. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging // *Toxicology.* 2010. V. 278. P. 55-67.
5. Brodsky V.Y., Zvezdina N.D. Melatonin as the most effective organizer of the rhythm of protein synthesis in hepatocytes in vitro and in vivo // *Cell Biol Int.* 2010. V. 34. P. 1199-204.

6. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies // *Neuroendocrinology*. 2016 May 11. [Epub ahead of print].
7. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N. et al. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease // *Antioxidants*. 2014. V. 3. P. 245-277.
8. Cedernaes J, Osorio R.S., Varga AW. et al. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease // *Sleep Med Rev*. 2016. S1087-0792(16)00018-6. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.002.
9. Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans // *J Intern Med*. 2015. V. 277. P. 513-27.
10. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Piccolo R et al. Melatonin is associated with reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular dyssynchrony // *Int J Cardiol*. 2016. V. 221. P. 359-63.
11. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders // *PLoS ONE*. 2013. V. 8(5):e63773. doi:10.1371/journal.pone.0063773.
12. Gerdin MJ, Masana MI, Rivera-Bermúdez MA. et al. Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin // *FASEB J*. 2004 V. 18. P. 1646-56.
13. Gooley J.J., Chamberlain K., Smith K.A. et al. Exposure to Room Light before Bedtime Suppresses Melatonin Onset and Shortens Melatonin Duration in Humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. V. 96. P. 463-472.
14. Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) – mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy // *World Heart Journal*. 2013. Vol. 5. №4. P. 285-306.
15. Gubin D., Gubin G. Some general effects of aging upon circadian parameters of cardiovascular variables assessed longitudinally by ambulatory monitoring // *Chronobiology Int*. 2001. Vol. 18. P. 1106.
16. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Disrupted circadian rhythms of body temperature, heart rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. 2017. Pending.
17. Gubin D., Nelaeva A., Uzhakova A. et al. Melatonin attenuates disrupted daily temperature, blood glucose and heart rate rhythms in patients with type 2 diabetes and prediabetes. 2017. Pending.
18. Gubin D., Weinert D., Rybina SV et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms // *Chronobiol. Int*. 2017. Pending.
19. Gubin D.G., Gubin G.D., Waterhouse J., Weinert D. Body temperature rhythm in the elderly. Effect of single daily melatonin dosing // *Chronobiol. Int*. 2006. V. 23 № 3. P. 639-658.
20. Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-dependent changes of the Temporal Order – Causes and Treatment // *Current Aging Science*. 2016. V. 9. № 1. P. 14-25.
21. Gubin DG, Gubin GD, Gapon LI, Weinert D. Daily Melatonin Administration Attenuates Age-Dependent Disturbances of Cardiovascular Rhythms // *Current Aging Science*. 2016. V.9. № 1. P.5-13.
22. Gubin DG., Bolotnova TV., Solovieva SV et al. Aging-Related Circadian Disruption and Its Correction. In: *Treatment Options for Aging*. Open Access ebook: [www.smgebooks.com](http://www.smgebooks.com). <http://www.smgebooks.com/treatment-options-for-aging/chapters/TOA-16-02.pdf>
23. Hardeland R. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillators // *J Pineal Res*. 2016 Oct 20. doi: 10.1111/jpi.12377.
24. Hardeland R., Melatonin in aging and disease – multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment // *Aging Dis*. 2012. V. 3. P. 194-225.
25. Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, et al. Melatonin Regulates Aging and Neurodegeneration through Energy Metabolism, Epigenetics, Autophagy and Circadian Rhythm Pathways // *Int J. Mol. Sci*. 2014. V.15. P. 16848-16884.
26. Kelestimur H., Ozcan M., Kacar E. et al. Melatonin elicits protein kinase C-mediated calcium response in immortalized GT1-7 GnRH neurons // *Brain Res*. 2012. V. 1435. P. 24-28.
27. Lahiri, D.K., Chen, D., Ge, Y.W. et al. Dietary supplementation with melatonin reduces levels of amyloid beta-peptides in the murine cerebral cortex // *J. Pineal Res*. 2004. V. 36. P. 224-231.
28. Liu C., Weaver D.R., Jin X. et al. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian CLOCK // *Neuron*. 1997. V. 19. P. 91-102.
29. Pozo MJ, Gomez-Pinilla PJ, Camello-Almaraz C. et al. Melatonin, a potential therapeutic agent for smooth muscle-related pathological conditions and aging // *Curr Med Chem*. 2010. V.17. P. 4150-65.
30. Reiter R.J., Tan D.X., Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations // *Physiology*. – 2014. – V. 29. – P. 325-333
31. Rivera-Bermúdez M.A., Gerdin M.J., Earnest D.J., Dubocovich M.L. Regulation of basal rhythmicity in protein kinase C activity by melatonin in immortalized rat suprachiasmatic nucleus cells // *Neuroscience Letters*. – 2003. V. 346. – P. 37-40.
32. Rudnitskaya EA, Muraleva NA, Maksimova KY et al. Melatonin attenuates memory impairment, amyloid-beta accumulation, and neurodegeneration in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2015. V. 47. P.103-16.
33. Sarti P, Magnifico MC, Altieri F. et al. New Evidence for Cross Talk between Melatonin and Mitochondria Mediated by a Circadian-Compatible Interaction with Nitric Oxide // *Int. J. Mol. Sci*. 2013. V. 14. P.11259-11276.
34. Silman RE. Melatonin: a contraceptive for the nineties // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993. V. 49. P.3-9.
35. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E. et al. Advances in the Research of Melatonin in Autism Spectrum Disorders: Literature Review and New Perspectives // *Int. J. Mol. Sci*. 2013. V. 14. P.20508-20542.
36. Zhou J.N., Liu R.Y., van Heerikhuizen J. et al. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age // *J Pineal Res*. 2003. V. 34. P. 11-16.
37. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
38. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14; № 4. – С. 269.
39. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // *Успехи физиол. наук*. – 2008. – Т. 39; № 4. – С. 40-65.
40. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы // *Вопросы онкологии*. 2014. Т. 60. № 2 (114). С. 15-27.
41. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Том 14; № 23. – С. 1657-1663.
42. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А. и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // *Успехи геронтологии*. – 2007. – Т. 20; № 4. – С. 40-47.
43. Губин Г.Д., Губин Д.Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 1. – С. 50.
44. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Комаров П.И. Старение в свете временной организации биологических систем // *Успехи геронтологии*. – 1998. – Т. 2. – С. 67-73.
45. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Халберг Ф. Хронобиологические исследования и их роль в оценке здоровья // XIX съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова: материалы съезда. – Екатеринбург, 2004. – С. 70-72.
46. Губин Д.Г., Чибисов С.М. К вопросу об изменении часовых поясов и о переходе на летнее время в РФ // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2010. – № 2. – С. 64-68.
47. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза // *Успехи физиологических наук*. – 2013. – Т. 44; №4. – С. 65-87.
48. Губин Д.Г., Вайнерт Д. Динамика временной организации в процессе старения. 2. системные механизмы и способы коррекции возрастного десинхроноза // *Успехи геронтологии*. – 2015. – Т. 28; № 3. – С. 423-434.
49. Губин Д.Г., Вайнерт Д. Динамика временной организации в процессе старения. 1. Центральные и периферические механизмы // *Успехи геронтологии*. – 2015. – Т. 28; № 2. – С. 257-268.
50. Губин Д.Г., Ветoshкин А.С., Болотнова Т.В. и др. Взаимосвязь суточного профиля, варибельности и структуры циркадианных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений у вахтовиков Арктики // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2015. – Т. 2, №2 (82). – С. 109-113.