

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ,  
НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ  
DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

МЕЛАТОНИН И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Гаращенко Н.Е.,  
Семёнова Н.В.,  
Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем  
здоровья семьи и репродукции  
человека» (664003, г. Иркутск,  
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Гаращенко Надежда Евгеньевна,  
e-mail: nadzelin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

*Изучение микробиома человека в последние годы привело к созданию теории «Ось кишечник – мозг», которая предполагает наличие взаимосвязи между бактериальным сообществом кишечника и его метаболитами и химическими соединениями, а также физиологическими и патологическими процессами головного мозга. Одним из потенциальных звеньев этой взаимосвязи считается мелатонин.*

*В обзоре представлена краткая информация о синтезе, метаболизме и эффектах мелатонина в организме. Рассмотрены общие паттерны влияния мелатонина на микробиоту кишечника в различных условиях, таких как пероральное и интраперитонеальное введение мелатонина, депривация сна, а также результаты изучения микробного сообщества с измерением уровня гормона.*

*Приведены результаты для семейств и отдельных родов микроорганизмов, полученные в исследованиях на животных моделях или при изучении заболеваний. В статье также отмечены некоторые дополнительные параметры, предположительно имеющие отношение к взаимодействию мелатонина с микробиотой кишечника. Отдельное внимание уделено бутирату как одному из наиболее изученных возможных участников этого взаимодействия. Изучение взаимосвязи между мелатонином и микробиомом представляет интерес для фундаментальной науки и практической медицины.*

*Поиск литературных источников был осуществлён с использованием электронных информационных ресурсов PubMed и eLibrary.*

**Ключевые слова:** мелатонин, микробиом, бутират, депривация сна, ось «кишечник – мозг»

Статья поступила: 21.03.2024  
Статья принята: 07.05.2024  
Статья опубликована: 31.05.2024

**Для цитирования:** Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Мелатонин и микробиота кишечника. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.2

## MELATONIN AND GUT MICROBIOME

**Garashchenko N.E.**  
**Semenova N.V.**  
**Kolesnikova L.I.**

Scientific Centre for Family Health  
and Human Reproduction Problems  
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Nadezhda E. Garashchenko,**  
e-mail: nadzelin@mail.ru

### ABSTRACT

---

*In recent years, studies of the human microbiome have led to the development of the gut-brain axis theory, which proposes a relationship between the gut bacterial community and its metabolites and chemical compounds, as well as physiological and pathological processes in the brain. Melatonin is considered one of the potential links in this relationship.*

*The review provides brief information about the synthesis, metabolism and effects of melatonin in the body. General patterns of the effect of melatonin on the intestinal microbiota under various conditions, such as oral and intraperitoneal melatonin administration, sleep deprivation, as well as the results of studying the microbial community with measurement of hormone levels are considered.*

*Results are presented for families and individual genera of microorganisms and are obtained from studies in animal models or in the research of diseases. The article also notes some additional parameters which are supposed to be relevant to the interaction of melatonin with gut microbiome. Special attention is paid to butyrate as one of the most studied possible parts in this interaction. Studying the relationship between melatonin and microbiome is of interest for basic science and practical medicine.*

*Literature search was carried out using electronic information resources PubMed and eLibrary.*

**Key words:** melatonin, microbiome, butyrate, sleep deprivation, gut-brain axis

Received: 21.03.2024  
Accepted: 07.05.2024  
Published: 31.05.2024

**For citation:** Garashchenko N.E. Semenova N.V. Kolesnikova L.I. Melatonin and gut microbiome. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.2

## ВВЕДЕНИЕ

Микробиом кишечника человека представляет собой сложную систему. За последние десятилетия были получены данные, свидетельствующие о существовании взаимосвязи между составом и функционированием бактериального сообщества кишечника человека и различными заболеваниями и состояниями организма. Благодаря более фундаментальному пониманию роли кишечного микробиома появились новые терапевтические стратегии и клинические подходы [1–6]. В последнее десятилетие широкое признание получила теория о том, что кишечник и мозг находятся в постоянной двунаправленной связи, основным компонентом которой является кишечная микробиота, и образуют так называемую ось «кишечник – мозг». Корреляция между нарушениями сна и дисбиотическими изменениями в кишечнике позволила предположить, что одним из звеньев взаимосвязи в исследуемой оси может являться мелатонин как основной регулятор циркадных ритмов [7–10]. Целью данной работы является анализ подходов и изучение дизайнов исследований, применяемых для изучения данного вопроса, а также характеристика результатов проведённых исследований в указанном направлении. Поиск информации осуществлялся в базах данных PubMed и eLibrary по ключевым словам: мелатонин + микробиом.

## МЕЛАТОНИН: СИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ, ЭФФЕКТЫ

Мелатонин является уникальным гормоном, синхронизирующим эндогенные циркадианные ритмы работы организма, его физиологию и взаимодействие с окружающей средой. Его также называют гормоном сна. Мелатонин обладает антиоксидантными свойствами; существует мнение, что эта функция мелатонина является основной и филогенетически наиболее древней. Помимо этого, он играет роль в углеводном обмене, влияет на секрецию лептина, адипонектина, инсулина, а также на пролиферацию адипоцитов и пищевое поведение [11–14].

Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофан, которая путём гидроксирования и декарбоксации превращается в серотонин, из которого мелатонин вырабатывается при помощи ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-O-метилтрансферазы [15]. Мелатонин вырабатывается не только в шишковидной железе, но также в желудочно-кишечном тракте, головном мозге, печени, почках, надпочечниках, сердце, тимусе, половых железах, плаценте, матке, тромбоцитах, эозинофильных лейкоцитах, естественных киллерах и других клетках иммунной системы [16, 17]. Гистологические исследования установили высокий уровень гормона в тканях желудочно-кишечного тракта, при этом окрашивание эпителия мелатонином было наиболее сильным в толстой и прямой кишке. Эти же срезы также демонстрировали высокий

уровень эпителиальной экспрессии рецепторов мелатонина: MT1 и MT2 [18, 19].

Мелатонин представляет собой жирорастворимое соединение, которое легко проникает через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер [20]. Считается, что гормон не аккумулируется в клетках, а сразу высвобождается [21]. Мелатонин из кишечника транспортируется через воротную вену в печень, где метаболизируется до 6-сульфатоксимелатонина, экскреция которого с мочой отражает показатели синтеза и метаболизма этого гормона [22].

Предполагается, что передача сигналов мелатонина может быть аутокринной, паракринной и/или эндокринной, и многочисленные роли, приписываемые ему, зависят от органа и физиологического контекста. Результаты исследования свидетельствуют о том, что синтез мелатонина возможен в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, где также обнаружены его рецепторы. Это согласуется с предположениями о том, что мелатонин способен влиять на моторику кишечника, проницаемость кишечного эпителия, функцию сосудов желудочно-кишечного тракта и работу защитных механизмов [18]. Существует вероятность, что по крайней мере одна функция мелатонина, синтезирующегося в желудочно-кишечном тракте, может заключаться в экзокринном сигнале для микробиома [23].

В настоящее время доказана важная роль мелатонина в работе антиоксидантных систем организма за счёт захвата свободных радикалов кислорода и гидроксила кольцом пиррола мелатонина, а также участия гормона в экспрессии генов глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и каталазы и повышения ферментативной активности в фармакологических и физиологических дозах [24]. Большую часть времени кишечник адекватно реагирует на окислительный стресс, но с возрастом или в условиях, усугубляющих продукцию активных форм кислорода и/или активных форм азота, защитных сил недостаточно, что способствует развитию заболеваний [25, 26], в том числе кишечной патологии [27, 28]. Исследования в данном направлении актуальны, однако малочисленны.

## ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Для изучения воздействия мелатонина на микробное сообщество кишечника используются различные объекты исследования, применяются манипуляции с мелатонином, бактериями, а также с продолжительностью сна. Помимо этого, используется измерение уровня мелатонина крови или гистохимический анализ (табл. 1).

Наиболее часто исследователи отмечают изменение соотношения Firmicutes и Bacteroidetes, структуры микробиома и доли определённых родов или семейств. Одним из основных вопросов, окончательный ответ на который, возможно, будет получен в будущем, является вклад эпифизарного мелатонина в функционирование кишечного микробного сообщества. Существуют дан-

**ТАБЛИЦА 1**  
**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**  
**МЕЛАТОНИНА И МИКРОБИОМА**

**TABLE 1**  
**THE RESEARCH DESIGN OF MELATONIN-MICROBIOME**  
**INTERACTION**

Название	Объект	Мелатонин	Микробиом	Ссылка
Melatonin attenuates microbiota dysbiosis of jejunum in short-term sleep deprived mice Мелатонин нормализует микрофлору тощей кишки у мышей с кратковременным лишением сна	Мышь	Депривация сна + восполняющее введение (интраперитонеальные инъекции)	Снижение Bacteroidaeae и Prevotellaceae; увеличение Moraxellaceae и Aeromonadaceae. Увеличение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes. Введение мелатонина восстановило структуру микробиоты.	[29]
Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice Влияние мелатонина на кишечную микробиоту способствует коррекции нарушений липидного обмена у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров	Мышь	Пероральный приём	Увеличение содержания <i>Lactobacillus</i> ; снижение <i>Burkholderiales</i> , <i>Alistipes</i> и <i>Parasutterella</i> . Снижение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes. Изменения были вызваны диетой с высоким содержанием жиров.	[30]
Effects of the maternal gut microbiome and gut-placental axis on melatonin efficacy in alleviating cadmium-induced fetal growth restriction Влияние микробиома кишечника матери и оси кишечник – плацента на роль мелатонина в снижении задержки роста плода, вызванной кадмием	Мышь	Интраперитонеальное введение	Относительное содержание <i>Fusobacterium</i> и <i>Veillonella</i> было снижено, а <i>Faecalibacterium</i> и <i>Akkermansia</i> – повышено в группе, получавшей мелатонин и кадмий, в сравнении с группой, получавшей только кадмий. В сравнении с контрольной группой в группе, получавшей кадмий, относительное содержание Bacteroidetes было снижено, а Firmicutes – повышено. Данные изменения нивелировались мелатонином.	[31]
Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction Состав микробиома кишечника человека и крысы сохраняется в условиях ограничения сна	Человек, крыса	Ограничение сна	Статистически значимые изменения не выявлены	[32]
Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice Мелатонин предотвращает развитие ожирения путём воздействия на микробиоту кишечника у мышей	Мышь	Применение мелатонина	Снижение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes. Увеличение содержания <i>Akkermansia</i> . Изменения были вызваны диетой с высоким содержанием жиров	[33]
Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals Микробиота кишечника и глюкометаболические изменения в условиях периодического частичного лишения сна у молодых людей с нормальным весом	Человек	Частичное лишение сна	Увеличение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes; повышенное содержание Coriobacteriaceae и Erysipelotrichaceae, пониженное содержание Tenericutes.	[34]
Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation Мелатонин в толстой кишке влияет на структуру микробиоты кишечника в условиях стресса и лишения сна	Мышь	Лишение сна и стресс, спровоцированный водой, с измерением уровня мелатонина – зафиксировано статистически значимое снижение при лишении сна или стрессе	В экспериментальных группах были снижены Lactobacillales, повышены Erysipelotrichales и Enterobacteriales. При применении мелатонина возросло содержание <i>Akkermansia muciniphila</i> и <i>Lactobacillus</i> , снизилось содержание <i>Bacteroides massiliensis</i> и Erysipelotrichaceae.	[35]

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity Бактерии кишечника человека чувствительны к мелатонину и подчиняются эндогенному циркадному ритму	Бактерии <i>in vitro</i>	Мелатонин в агаре	Усиление активности <i>Enterobacter aerogenes</i> , отсутствие влияния на <i>Escherichia coli</i> и <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	[36]
Increased expression of colonic mucosal melatonin in patients with irritable bowel syndrome correlated with gut dysbiosis Повышенная экспрессия мелатонина слизистой оболочкой толстой кишки у пациентов с синдромом раздражённого кишечника коррелирует с дисбактериозом кишечника	Человек, крыса, клетки	Гистохимическая оценка уровня экспрессии	Мелатонин может увеличить численность <i>Roseburia</i> и <i>Lachnospira</i> за счёт стимулирования секреции слизи, что в свою очередь стимулирует экспрессию мелатонина. Формируется положительная обратная связь.	[19]
<i>Roseburia hominis</i> increases intestinal melatonin level by activating p-CREB-AANAT pathway <i>Roseburia hominis</i> повышает уровень мелатонина в кишечнике путём активации пути p-CREB-AANAT	Крыса	Гистохимическая оценка уровня. <i>Roseburia hominis</i> повысила уровень мелатонина в кишечнике крыс	Пероральное введение <i>Roseburia hominis</i> .	[37]
Melatonin-mediated colonic microbiota metabolite butyrate prevents acute sleep deprivation-induced colitis in mice Мелатонин-опосредованный метаболит микробиоты толстой кишки бутират предотвращает развитие острого колита у мышей в условиях лишения сна	Мышь, Клетки	Депривация сна + восстанавливающее введение	В группе депривации сна в сравнении с контрольной группой доля Firmicutes и Proteobacteria значительно увеличилась, а доля Bacteroidetes и Verrucomicrobia – значительно снизилась. В частности значительно снизилось содержание кишечных <i>Faecalibacterium</i> . В группе, получавшей мелатонин, статистически значимых различий с контрольной группой не выявлено.	[38]
Melatonin mitigates oxazolone-induced colitis in microbiota-dependent manner Мелатонин облегчает проявления колита, вызванного оксазолоном, в зависимости от состава микробиоты	Человек (пациенты и волонтеры), мышь (исследование воздействия мелатонина на микробиоту на животных моделях)	Применение мелатонина	Содержание Verrucomicrobiota и Actinobacteria в группе, получавшей мелатонин, было выше. Также в группе, получавшей мелатонин, по сравнению с группой, не получавшей мелатонин, наблюдалось значительное снижение доли <i>Desulfovibrio</i> , <i>Lachnospiraceae</i> и <i>Peptococcaceae</i> , увеличение доли <i>Bifidobacterium</i> .	[39]
Gut microbiota mediate melatonin signalling in association with type 2 diabetes Микробиота кишечника опосредует передачу сигналов мелатонина при сахарном диабете 2-го типа	Человек	Измерение уровня мелатонина в плазме крови	Более высокое содержание <i>Bifidobacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Cetobacterium</i> коррелировало с более низким уровнем мелатонина. Более высокая распространенность <i>Coprococcus</i> , <i>Barnesiella</i> , <i>Faecalibacterium</i> коррелировала с более высоким уровнем мелатонина.	[40]
The gut microbiota and associated metabolites are altered in sleep disorder of children with autism spectrum disorders Микробиота кишечника и метаболиты кишечных бактерий изменяются при нарушениях сна у детей с расстройствами аутистического спектра	Человек	Уровень мелатонина в кале	Уровень мелатонина положительно коррелировал с численностью <i>Faecalibacterium</i> и <i>Agathobacter</i> .	[41]

ные о том, что удаление эпифиза не привело к изменению уровня содержания мелатонина в кишечнике. Также цикличность синтеза мелатонина в кишечнике коррелировала сильнее с приёмом пищи, а не со световыми изменениями [42]. При этом, однако, депривация сна как фактор влияния на мелатонин эпифиза вызывала изменение микробиома. При исследовании влияния депривации сна на микробиоту кишечника у мышей установлено развитие окислительного стресса, повышение выработки провоспалительных и подавление выработки противовоспалительных факторов в тонком кишечнике с изменением состава микроорганизмов и дисбалансом кишечного гомеостаза. Недостаток сна негативно повлиял на показатель  $\alpha$ -разнообразия, а также вызвал относительное увеличение содержания Firmicutes и снижение содержания Bacteroidetes. Помимо этого, был отмечен рост двух представителей Proteobacteria – Moraxellaceae и Aeromonadaceae. Назначение мелатонина мышам, лишённым сна, подавляло окислительный стресс в кишечнике, вызывая снижение содержания активных форм кислорода и выработки провоспалительных факторов по сравнению с мышами, лишёнными сна, без дополнительного введения мелатонина. Также наблюдалась нормализация структуры кишечной микробиоты до показателей, сравнимых с результатами, полученными от контрольной группы [29]. Вышеописанные данные согласуются с другими работами в этой области: авторы также пришли к выводу, что мелатонин устраняет дисбактериоз кишечной микробиоты у мышей. Их результаты продемонстрировали роль мелатонина в облегчении вызванных ограничением сна нарушений кишечной микробиоты. Так, приём мелатонина снизил индуцированный лишением сна окислительный стресс кишечника, уменьшил секрецию кишечных воспалительных цитокинов и нивелировал изменения в бактериальном сообществе, такие как снижение относительного содержания *Lactobacillus* и рост Firmicutes, *Helicobacter* и *Clostridium*. Примечательно, что в данном эксперименте мелатонин не повлиял на относительное содержание Bacteroidetes. Значительное снижение данного показателя было отмечено в группе с ограничением сна, однако назначение мелатонина не привело к статистически значимым изменениям. Тем не менее, соотношение Firmicutes и Bacteroidetes в группе, получавшей мелатонин, было ниже, чем в группе с ограничением сна, но выше, чем в контрольной группе [43]. Соотношение Firmicutes и Bacteroidetes является важным показателем структурных изменений микробиоты кишечника [34, 44]. Исследование выявило большую разницу в численности Firmicutes и Bacteroidetes в группе лишённых сна, что указывает на индуцированный лишением сна дисбаланс кишечной микробиоты. Напротив, назначение мелатонина нивелировало изменения, вызванные лишением сна, и улучшило состояние микробиоты в тощей кишке. Таким образом, учёные пришли к выводу, что мелатонин устраняет кишечный дисбиоз у мышей при лишении сна [43].

Помимо микробиоты, мелатонин может влиять на слизистую оболочку тонкой кишки. Слизистая оболочка тонкой кишки является не только основным ме-

стом переваривания и всасывания питательных веществ, но и барьером для патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте. Недавно исследовательская группа обнаружила, что у мышей с депривацией сна значительно снижается уровень мелатонина в плазме с одновременным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки и механического барьера. Эти данные свидетельствуют о том, что мелатонин может участвовать в восстановлении нарушенного гомеостаза кишечника, вызванного лишением сна. Однако данное исследование также показало, что добавление мелатонина мышам, лишённым сна, значительно увеличивало его содержание в плазме до уровня мелатонина контрольной группы, при этом повреждение слизистой оболочки кишечника значительно снижалось [45]. Кроме того, введение мелатонина может не только обратить вспять дисбактериоз, но и повысить концентрацию ацетата, что восстанавливает метаболизм липидов у мышей, нарушенный диетой с высоким содержанием жиров [30]. Результаты многочисленных исследований демонстрировали непосредственное влияние мелатонина на различные процессы в организме, включая поддержание антиоксидантного баланса, противоопухолевую активность, противовоспалительные реакции. Однако данных, подтверждающих влияние мелатонина, опосредованное микробиотой кишечника, на различные процессы организма представлено значительно меньше [46].

Следующий эксперимент был поставлен группой учёных из Китая. Согласно их выводам, мелатонин может нормализовать состав кишечной микрофлоры, нарушения которого спровоцированы инъекциями кадмия. Кадмий является одним из средовых факторов, оказывающих влияние на рост кишечной микробиоты. В исследовании тестировалась комплексная гипотеза. В числе результатов были данные о том, что по сравнению с контрольной группой группа, получавшая кадмий, имела более низкую относительную численность Bacteroidetes при более высоком уровне Firmicutes. Однако в группе, получавшей мелатонин и кадмий, относительная численность Bacteroidetes была выше, в то время как Firmicutes – меньше, чем в группе, получающей только кадмий, что свидетельствует о положительном влиянии мелатонина на состав микробиоты [31]. Однако в другом исследовании авторы не получили статистически значимых различий в структуре микробиома у людей и крыс с нарушением сна [32].

Таким образом, несмотря на то, что многие исследования продемонстрировали отрицательную корреляцию уровня мелатонина с соотношением Firmicutes – Bacteroidetes [29–31, 33], вопрос о том, как мелатонин, полученный кишечником из разных источников, влияет на микробиом, остаётся недостаточно изученным.

## ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА НА ОТДЕЛЬНЫЕ СЕМЕЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

В последние годы активно изучается влияние мелатонина не только на микробное сообщество в целом, но и на отдельные семейства микроорганизмов (табл. 2).

**ТАБЛИЦА 2**  
**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА**  
**ПОД ВЛИЯНИЕМ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА**

**TABLE 2**  
**SPECIFIC CHANGES IN MICROBIOME UNDER MELATONIN**  
**FLUCTUATION CONDITIONS**

Объект влияния (семейство)	Объект влияния (род)	Мелатонин	Изменение содержания бактерий	Ссылка
Prevotellaceae		1. Депривация сна 2. Интраперитонеальное введение	1. Снижение 2. Восстановление	[29]
Moraxellaceae		1. Депривация сна 2. Интраперитонеальное введение	1. Увеличение 2. Восстановление	[29]
Aeromonadaceae		1. Депривация сна 2. Интраперитонеальное введение	1. Увеличение 2. Восстановление	[29]
Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	1. Пероральный приём 2. Лишение сна или стресс	1. Увеличение 2. Снижение	[30, 35]
Sutterellaceae	<i>Parasutterella</i>	Пероральный приём	Снижение	[30]
Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium</i>	1. Интраперитонеальное введение 2. Низкий уровень	1. Снижение 2. Высокое содержание	[31, 40]
Fusobacteriaceae	<i>Cetobacterium</i>	Низкий уровень	Высокое содержание	[40]
Veillonellaceae	<i>Veillonella</i>	Интраперитонеальное введение	Снижение	[31]
Oscillospiraceae	<i>Faecalibacterium</i>	1. Интраперитонеальное введение 2. Депривация сна 3. Восполняющее введение 4. Высокий уровень 5. Высокий уровень	1. Увеличение 2. Снижение 3. Увеличение 4. Высокое содержание 5. Высокий уровень	[31, 38, 40, 41]
Akkermansiaceae	<i>Akkermansia</i>	1. Интраперитонеальное введение 2. Применение мелатонина 3. Применение мелатонина	1. Увеличение 2. Увеличение 3. Возросло содержание <i>Akkermansia muciniphila</i>	[31, 33, 35]
Coriobacteriaceae		Частичное лишение сна	Повышение	[34]
Erysipelotrichaceae		1. Частичное лишение сна 2. Применение мелатонина	1. Повышение 2. Снижение	[34, 35]
Lachnospiraceae		Применение мелатонина	Снижение	[39]
Lachnospiraceae	<i>Lachnospira</i>	Повышенный уровень	Повышение	[19]
Lachnospiraceae	<i>Roseburia</i>	Повышенный уровень	Повышение	[19, 37]
Lachnospiraceae	<i>Coproccoccus</i>	Высокий уровень	Высокий уровень	[40]
Lachnospiraceae	<i>Agathobacter</i>	Высокий уровень	Высокий уровень	[41]
Desulfovibrionaceae	<i>Desulfovibrio</i>	Применение мелатонина	Снижение	[39]
Peptococcaceae		Применение мелатонина	Снижение	[39]
Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	1. Применение мелатонина 2. Низкий уровень	1. Повышение 2. Высокое содержание	[39, 40]
Acidaminococcaceae	<i>Acidaminococcus</i>	Низкий уровень	Высокое содержание	[40]
Barnesiellaceae	<i>Barnesiella</i>	Высокий уровень	Высокий уровень	[40]

Исследование зарубежных коллег показало, что количество двух пробиотических микроорганизмов, Prevotellaceae и Bacteroidaceae, значительно уменьшилось в опытной группе после лишения сна. Однако заметно увеличилась численность патогенных бактерий Aeromonadaceae и Moraxellaceae, принадлежащих к типу Proteobacteria. Эти данные свидетельствуют о нарушении микробиоты тонкой кишки у лишённых сна мышей [29].

Предыдущие исследования также показали, что мелатонин влияет на содержание *Akkermansia*, соотношение Firmicutes – Bacteroidetes, а также на разнообразие и богатство микробиоты кишечника у мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров, в эксперименте влияния мелатонина на микробиоту кишечника при избыточной массе тела [33], а также на подвижность и скопление кишечных бактерий *Enterobacter aerogenes* [44], что убедительно указывает на связь между мелатонином и микробиотой тонкой кишки [29].

Ещё одна серия экспериментов продемонстрировала, что введение мелатонина может изменить структуру микробиоты кишечника и способствовать восстановлению нормальной микрофлоры. Согласно полученным данным, введение мелатонина может повысить относительную численность родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Ruminococcus* [46]. Другая группа учёных представила результаты исследования определения влияния водного стресса и лишения сна на кишечную микробиоту и роль мелатонина в стрессовом состоянии. Метагеномный анализ микробиоты показал обилие колиформной микробиоты при водном стрессе и лишении сна. Интраперитонеальное введение мелатонина ослабляло этот негативный эффект. Водный стресс и лишение сна вызвали снижение Lactobacillales и увеличение Erysipelotrichales и Enterobacteriales. Введение мелатонина увеличивало количество *Akkermansia muciniphila* и *Lactobacillus* и уменьшало количество *Bacteroides massiliensis* и Erysipelotrichaceae [35]. В вышеупомянутом исследовании приём мелатонина влиял на относительное содержание *Lactobacillus*, *Helicobacter* и *Clostridium* [43]. А в уже описанных экспериментах с кадмием по сравнению с группой, получающей тяжёлый металл, относительная численность *Fusobacterium* и *Veillonella* была ниже, а доля *Faecalibacterium* и *Akkermansia* – выше в группе, получающей мелатонин и кадмий [31].

В следующей работе учёные продемонстрировали, что мелатонин специфически увеличивает величину роения в культурах *Enterobacter aerogenes*, но не в *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*. Роение происходит ежедневно, и трансформация *E. aerogenes* плазмидой lux, управляемой жгутиковым моторным белком, подтверждает температурно-компенсированный циркадный ритм активности люциферазы, который синхронизируется в присутствии мелатонина [36]. В другом исследовании той же группы предполагалось, что этот эффект специфичен для мелатонина, поскольку другие индолы не вызвали такой реакции [23].

Однако некоторые исследования показали, что мелатонин оказывает бактериостатическое действие

на *E. coli* при внутривенном инфицировании животного. Также было отмечено, что мелатонин снижает перекисное окисление липидов, уровень каталазы в тканях, а также уровни фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ , интерлейкина 6, циклооксигеназы 2 и С-реактивного белка в сыворотке, при этом повышаются активность супероксиддисмутазы и уровень глутатиона у животных, инфицированных кишечной палочкой [36, 47]. Накапливается всё больше доказательств антибактериального действия мелатонина, включая защиту от повреждения бактериальными инфекциями [48]. Примечательно, что среди кишечных бактерий образование мелатонина было впервые описано у коммерческого штамма *E. coli* [49].

## РОЛЬ БУТИРАТА В СИСТЕМЕ «МЕЛАТОНИН – МИКРОБИОМ»

Короткоцепочечные жирные кислоты оказывают плейотропное воздействие на организм человека, в частности бутират индуцирует синтез и продукцию муцина *in vitro* [44]. Также предполагается, что бутират поддерживает кишечный барьер и предотвращает связанное с его нарушением усиление окислительного стресса, иммуновоспалительной активности и увеличение циркулирующих липополисахаридов, что влияет на работу митохондрий и, следовательно, на метаболизм [50]. Бутират играет важную роль в физиологии кишечника: интраректальное введение бактерий, продуцирующих бутират, может предотвратить колит, спровоцированный недостатком сна [38].

В следующем проекте определили уровень мелатонина в толстой кишке и профили микробиоты у пациентов с синдромом раздражённого кишечника с преобладанием диареи и исследовали их взаимосвязь на животных моделях и линиях клеток. Авторы предположили, что разный состав микробиома может соответствовать разным уровням мелатонина в толстом кишечнике. Более того, некоторые виды *Clostridium* cluster XIVa, продуцирующие бутират, такие как *Roseburia* и *Lachnospira*, могут способствовать экспрессии мелатонина через бутират [19]. Показано, что бутират натрия может модулировать экспрессию ферментов, участвующих в синтезе мелатонина, и даже может приводить к повышению концентрации мелатонина в ткани тонкой кишки [51]. Это согласуется с ещё одним исследованием: были получены данные о том, что синтез мелатонина увеличивался в группе, получающей бутират натрия [52]. Другая группа учёных обнаружила, что применение *Roseburia hominis* значительно повышает уровень мелатонина в кишечнике. Концентрации пропионата и бутирата в кишечном содержимом были значительно повышены после зондового введения *Roseburia hominis*. Применение пропионата или бутирата увеличивало уровни мелатонина, 5-гидрокситриптамина, арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы и фосфорилированного белка, связывающего элемент ответа циклический аденозинмонофосфат [37]. С другой стороны, в ещё одном исследова-



нии авторы показали, что мелатонин восстанавливает гомеостаз кишечной микробиоты, отмечая увеличение продукции *Faecalibacterium* и бутирата. *Faecalibacterium* – одна из наиболее распространённых в желудочно-кишечном тракте бактерий, продуцирующих бутират [38].

Таким образом, можно предположить, что во взаимосвязи между мелатонином и микробиомом есть важное промежуточное звено – бутират. Из вышеприведённых источников можно сделать вывод о существовании положительной взаимосвязи между уровнем бутирата и мелатонина. Однако для подтверждения этой гипотезы и установления механизма действия на данном этапе недостаточно данных.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ МЕЛАТОНИНА НА МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА

Наиболее распространённым объектом для изучения взаимосвязи мелатонина и микробиома являются грызуны. Исследования на людях малочисленны; есть некоторые работы, включающие данные о животных и людях. Так, например, измеряли мелатонин в толстой кишке человека путём извлечения общих белков из биоптатов толстой кишки, но микробиом не был охарактеризован [39]. Ранее была представлена работа, в которой пересаживали образцы фекалий пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, и здоровых участников крысам. Уровни мелатонина слизистой оболочки толстой кишки оценивали иммуногистохимическими методами, а сообщества фекальной микробиоты в этом исследовании анализировали с использованием секвенирования 16S рДНК. Согласно полученным данным, в тканях пациентов была выявлена повышенная экспрессия мелатонина. Также было отмечено формирование дисбиотических нарушений в сравнении с контрольной группой, в частности тенденция к увеличению количества Firmicutes и снижению количества Bacteroidetes. Результаты фекальной трансплантации показали схожие изменения у крыс. Также значительно увеличилась численность *Faecalibacterium*, *Roseburia* и *Ruminococcus*. В группе животных, получивших трансплантант от пациента с воспалительным заболеванием кишечника, было отмечено увеличение экспрессии мелатонина в тканях кишечника. Авторы предположили, что изменение структуры микробиома кишечника приводит к аномальной секреции мелатонина [19].

На донорских штаммах кишечных бактерий в условиях *in vitro* продемонстрировано влияние мелатонина на циркадные паттерны роения и подвижности. *Enterobacter aerogenes* была подвержена влиянию изменения уровня мелатонина, увеличивая площадь распространения, в то время как *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae* не продемонстрировали чувствительность к воздействию [36]. В работе, уже упомянутой выше, проводились параллельные исследования влияния ограничения сна на крыс и людей. Однако изменений в микробиоме зафиксировано не было [32]. В другом исследовании ограничение сна у молодых мужчин

привело к повышению коэффициента соотношения Firmicutes – Bacteroidetes; помимо этого, было зафиксировано увеличение численности Coriobacteriaceae и Erysipelotrichaceae, снижение Tenericutes [34].

Также встречаются работы, посвящённые изучению определённой патологии. Недавно исследовали роль кишечной микробиоты во взаимосвязи уровня сывороточного мелатонина и сахарного диабета 2-го типа у населения Южного Китая. Согласно их результатам, более высокий уровень мелатонина в сыворотке был связан с более низким риском развития сахарного диабета 2-го типа. В эту связь была вовлечена опосредованная кишечной микробиотой передача сигналов мелатонина; в частности, в процесс могут быть вовлечены опосредованные *Bifidobacterium* и *Coprococcus* метаболиты триптофана [40]. Помимо этого, внимание учёных привлекли изменения в микробиоте кишечника и её метаболитах, коррелирующие с основными симптомами и проблемами со сном у детей с расстройствами аутистического спектра: снижаются количество *Faecalibacterium* и *Agathobacter*, уровень 3-гидроксимасляной кислоты и мелатонина и повышается уровень серотонина [41]. Наши соотечественники пытались выявить различия в таксономическом составе и содержании бактериальных генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в метаболизме нейроактивных биомаркерных соединений, в метагеномах кишечной микробиоты детей с расстройствами аутистического спектра и нейротипичных детей. Они идентифицировали гены бактерий, участвующих в производстве мелатонина, но без количественной оценки уровня мелатонина [53]. Исследуя пациентов с расстройствами психики, авторы следующей работы проанализировали данные секвенирования всего метагенома, чтобы оценить изменения как в составе, так и в функциональном профиле кишечной микробиоты. Сравнительный таксономический анализ показал снижение содержания *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* и *Roseburia* кишечного происхождения, а также повышение содержания *Escherichia coli* и *Ruthenibacterium lactatiformans* у пациентов с большим депрессивным расстройством. Они наблюдали снижение уровня экспрессии бактериальных генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в производстве аргинина, аспарагина, глутамата, глутамина, мелатонина, уксусной, масляной и конъюгированной линолевой кислот, а также спермидина у таких пациентов. В этом исследовании не было данных об уровне мелатонина [54].

Исследования на людях наиболее информативны с точки зрения релевантности полученных данных, однако объём исследований на данный момент недостаточен для комплексной характеристики взаимосвязи кишечного микробиома и мелатонина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение роли кишечной микробиоты в различных метаболических процессах является быстро развивающейся областью. Мелатонин рассматривается как один

из возможных посредников в оси «кишечник – мозг». За последние пять лет значительно увеличилось количество работ, исследующих взаимосвязь между мелатонином и кишечными бактериями. Исходя из полученных результатов, мелатонин изменяет состав микробиоты кишечника, снижая или повышая содержание отдельных родов, восстанавливая нарушения, спровоцированные проблемами со сном, стрессом или другими негативными воздействиями. Механизм этого воздействия обсуждается, однако существует мнение, что бутират играет важную роль в опосредовании данного влияния. Также существуют предположения, что состав микробиома влияет на уровень мелатонина. Механизмы данных процессов могут быть исследованы в дальнейшем. Помимо этого, перспективным представляется изучение этой взаимосвязи в контексте различных патологических состояний.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19(9): 565-584. doi: 10.1038/s41575-022-00605-x
- Klimenko ES, Belkova NL, Romanitsa AI, Pogodina AV, Rychkova LV, Darenskaya MA. Differences in gut microbiota composition and predicted metabolic functions: A pilot study of adolescents with normal weight and obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(5): 628-632. doi: 10.1007/s10517-022-05601-4
- Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; 69(8): 1510-1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204
- Yang L, Hung LY, Zhu Y, Ding S, Margolis KG, Leong KW. Material engineering in gut microbiome and human health. *Research*. 2022; 2022: 9804014. doi: 10.34133/2022/9804014
- Савинова Ю.С., Белькова Н.Л., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. История, современные направления и перспективы развития про- и пребиотических препаратов в России и за рубежом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 211-227. [Savinova YuS, Belkova NL, Semenova NV, Rychkova LV. History, current trends and prospects for the development of pro- and prebiotic drugs in Russia and abroad. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 211-227. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.23
- Suturina L, Belkova N, Igumnov I, Lazareva L, Danusevich I, Nadeliaeva I, et al. Polycystic ovary syndrome and gut microbiota: Phenotype matters. *Life*. 2022; 13(1): 7. doi: 10.3390/life13010007
- Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, et al. Gut microbiome–brain alliance: A landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023; 14(10): 1717-1763. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00127
- Wang B, Duan R, Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018; 24(3): 141. doi: 10.4103/sjg.SJG\_603\_17
- Wong RK, Yang C, Song G-H, Wong J, Ho K-Y. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: A randomized double-blinded placebo study. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(1): 186-194. doi: 10.1007/s10620-014-3299-8
- Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Инсомния и циркадные ритмы мелатонина у женщин в менопаузе. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(5): 16-21. [Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(5): 16-21. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.2
- Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 112-124. [Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(2): 112-124. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12279
- Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(7): 7-13. [Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. The role of melatonin as a component of the antioxidant defense system in perimenopausal women with insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(7): 7. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20191190717
- Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholohov LF, et al. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 156(1): 104-106. doi: 10.1007/s10517-013-2289-8
- Berdina ON, Madaeva IM, Bolshakova SE, Tsykunova MV, Sholokhov LF, Rashidova MA, et al. Circadian melatonin secretion in obese adolescents with or without obstructive sleep apnea. *Russ Open Med J*. 2020; 9(4): e0402. doi: 10.15275/rusomj.2020.0402
- Kvetnoy I, Ivanov D, Mironova E, Evsyukova I, Nasyrov R, Kvetnaia T, et al. Melatonin as the cornerstone of neuroimmunoendocrinology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1835. doi: 10.3390/ijms23031835
- Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 311(16): 2997-3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2
- Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: New physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 2018; 39(6): 990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084
- Söderquist F, Hellström PM, Cunningham JL. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120195. doi: 10.1371/journal.pone.0120195
- Wang B, Zhu S, Liu Z, Wei H, Zhang L, He M, et al. Increased expression of colonic mucosal melatonin in patients with irritable bowel syndrome correlated with gut dysbiosis. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020; 18(6): 708-720. doi: 10.1016/j.gpb.2020.06.013
- Yu H, Dickson EJ, Jung S-R, Koh D-S, Hille B. High membrane permeability for melatonin. *J Gen Physiol*. 2016; 147(1): 63-76. doi: 10.1085/jgp.201511526

21. Masters A, Pandi-Perumal SR, Seixas A, Girardin J-L, McFarlane SI. Melatonin, the hormone of darkness: From sleep promotion to Ebola treatment. *Brain Disord Ther.* 2014; 04(01): 1000151. doi: 10.4172/2168-975X.1000151
22. Chojnacki C. Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3602. doi: 10.3748/wjg.v19.i23.3602
23. Paulose JK, Cassone CV, Cassone VM. Aging, melatonin biosynthesis, and circadian clockworks in the gastrointestinal system of the laboratory mouse. *Physiol Genomics.* 2019; 51(1): 1-9. doi: 10.1152/physiolgenomics.00095.2018
24. Su W-L, Wu C-C, Wu S-FV, Lee M-C, Liao M-T, Lu K-C, et al. A review of the potential effects of melatonin in compromised mitochondrial redox activities in elderly patients with COVID-19. *Front Nutr.* 2022; 9: 865321. doi: 10.3389/fnut.2022.865321
25. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2014; (2): 120-125. [Semyonova NV. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Acta biomedica scientifica.* 2014; (2):120-125. (In Russ.)].
26. Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(4): 33-44. [Panov AV, Dikalov SI, Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Mitochondria: aging, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Formation of a new paradigm. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(4): 33-44. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5
27. Darenskaya M, Rychkova L, Semenova N, Belkova N, Kolesnikova L. The role of oxidative stress and changes in the composition of the gut microbiota in the genesis of adolescent obesity. *Int J Biomed.* 2022; 12(3): 344-348. doi: 10.21103/Article12(3)\_RA3
28. Diaz De Barboza G, Guizzardi S, Moine L, Tolosa De Talamoni N. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(16): 2841. doi: 10.3748/wjg.v23.i16.2841
29. Gao T, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin attenuates microbiota dysbiosis of jejunum in short-term sleep deprived mice. *J Microbiol.* 2020; 58(7): 588-597. doi: 10.1007/s12275-020-0094-4
30. Yin J, Li Y, Han H, Chen S, Gao J, Liu G, et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *J Pineal Res.* 2018; 65(4): e12524. doi: 10.1111/jpi.12524
31. Zhang H, Liu X, Zheng Y, Zha X, Elsabagh M, Zhang Y, et al. Effects of the maternal gut microbiome and gut-placental axis on melatonin efficacy in alleviating cadmium-induced fetal growth restriction. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022; 237: 113550. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113550
32. Zhang SL, Bai L, Goel N, Bailey A, Jang CJ, Bushman FD, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 114(8). doi: 10.1073/pnas.1620673114
33. Xu P, Wang J, Hong F, Wang S, Jin X, Xue T, et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res.* 2017; 62(4): e12399. doi: 10.1111/jpi.12399
34. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab.* 2016; 5(12): 1175-1186. doi: 10.1016/j.molmet.2016.10.003
35. Park YS, Kim SH, Park JW, Kho Y, Seok PR, Shin J-H, et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation. *Intest Res.* 2020; 18(3): 325-336. doi: 10.5217/ir.2019.00093
36. Paulose JK, Wright JM, Patel AG, Cassone VM. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146643. doi: 10.1371/journal.pone.0146643
37. Song L, He M, Sun Q, Wang Y, Zhang J, Fang Y, et al. *Roseburia hominis* increases intestinal melatonin level by activating p-CREB-AANAT Pathway. *Nutrients.* 2021; 14(1): 117. doi: 10.3390/nu14010117
38. Gao T, Wang Z, Dong Y, Cao J, Chen Y. Melatonin-mediated colonic microbiota metabolite butyrate prevents acute sleep deprivation-induced colitis in mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11894. doi: 10.3390/ijms222111894
39. Zhao Z, Yuan X, Cui Y, Liu J, Shen J, Jin B, et al. Melatonin mitigates oxazolone-induced colitis in microbiota-dependent manner. *Front Immunol.* 2022; 12: 783806. doi: 10.3389/fimmu.2021.783806
40. Huang X, Qiu Y, Gao Y, Zhou R, Hu Q, He Z, et al. Gut microbiota mediate melatonin signalling in association with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2022; 65(10): 1627-1641. doi: 10.1007/s00125-022-05747-w
41. Hua X, Zhu J, Yang T, Guo M, Li Q, Chen J, et al. The gut microbiota and associated metabolites are altered in sleep disorder of children with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 855. doi: 10.3389/fpsy.2020.00855
42. Iesanu MI, Zahiu CDM, Dogaru I-A, Chitimus DM, Pircalabioru GG, Voiculescu SE, et al. Melatonin-microbiome two-sided interaction in dysbiosis-associated conditions. *Antioxidants.* 2022; 11(11): 2244. doi: 10.3390/antiox11112244
43. Wang T, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation. *Saudi J Gastroenterol.* 2022; 28(3): 209. doi: 10.4103/sjg.sjg\_110\_21
44. Wrzosek L, Miquel S, Noordine M-L, Bouet S, Chevalier-Curt MJ, Robert V, et al. *Bacteroides thetaotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013; 11(1): 61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61
45. Gao T, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin alleviates oxidative stress in sleep deprived mice: Involvement of small intestinal mucosa injury. *Int Immunopharmacol.* 2020; 78: 106041. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106041
46. Wu Y, He F, Zhang C, Zhang Q, Su X, Zhu X, et al. Melatonin alleviates titanium nanoparticles induced osteolysis via activation of butyrate/GPR109A signaling pathway. *J Nanobiotechnology.* 2021; 19(1): 170. doi: 10.1186/s12951-021-00915-3
47. Bishayi B, Adhikary R, Nandi A, Sultana S. Beneficial effects of exogenous melatonin in acute *Staphylococcus Aureus* and *Escherichia Coli* infection-induced inflammation and associated behavioral response in mice after exposure to short photoperiod. *Inflammation.* 2016; 39(6): 2072-2093. doi: 10.1007/s10753-016-0445-9

48. He F, Wu X, Zhang Q, Li Y, Ye Y, Li P, et al. Bacteriostatic potential of melatonin: therapeutic standing and mechanistic insights. *Front Immunol.* 2021; 12: 683879. doi: 10.3389/fimmu.2021.683879
49. Luo H, Schneider K, Christensen U, Lei Y, Herrgard M, Palsson BØ. Microbial synthesis of human-hormone melatonin at gram scales. *ACS Synth Biol.* 2020; 9(6): 1240-1245. doi: 10.1021/acssynbio.0c00065
50. Anderson G, Rodriguez M, Reiter RJ. Multiple sclerosis: Melatonin, orexin, and ceramide interact with platelet activation coagulation factors and gut-microbiome-derived butyrate in the circadian dysregulation of mitochondria in glia and immune cells. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(21): 5500. doi: 10.3390/ijms20215500
51. Jin CJ, Engstler AJ, Sellmann C, Ziegenhardt D, Landmann M, Kanuri G, et al. Sodium butyrate protects mice from the development of the early signs of non-alcoholic fatty liver disease: Role of melatonin and lipid peroxidation. *Br J Nutr.* 2016; 116(10): 1682-1693. doi: 10.1017/S0007114516004025
52. Baumann A, Jin C, Brandt A, Sellmann C, Nier A, Burkard M, et al. Oral supplementation of sodium butyrate attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrients.* 2020; 12(4): 951. doi: 10.3390/nu12040951
53. Averina OV, Kovtun AS, Polyakova SI, Savilova AM, Rebrikov DV, Danilenko VN. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders. *J Med Microbiol.* 2020; 69(4): 558-571. doi: 10.1099/jmm.0.001178
54. Kovtun AS, Averina OV, Angelova IY, Yunes RA, Zorkina YA, Morozova AY, et al. Alterations of the composition and neurometabolic profile of human gut microbiota in major depressive disorder. *Biomedicines.* 2022; 10(9): 2162. doi: 10.3390/biomedicines10092162

#### Сведения об авторах

**Гаращенко Надежда Евгеньевна** – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nadzelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4396-2096>

**Семёнова Наталья Викторовна** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor\_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

**Колесникова Любовь Ильинична** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

#### Information about the authors

**Nadezhda E. Garashchenko** – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nadzelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4396-2096>

**Natalya V. Semanova** – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor\_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

**Lyubov I. Kolesnikova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of RAS, Academic Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>