

**АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ МЕЛАТОНІНУ ПРИ
ПОДОЛАННІ ЕНДОЕКОЛОГІЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ
ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ, ЗОКРЕМА ПРИ COVID-19**

**A NTIOXIDANT ACTIVITY OF MELATONIN IN OVERCOMING
ENDOECOLOGICAL RISKS IN THE TREATMENT OF HUMAN
VIRAL DISEASES, ESPECIALLY IN CASE OF COVID-19**

Соловйов В.В., доктор хімічних наук, професор, ²**Кузнецова Т.Ю.**, кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та методики викладання хімії, ¹**Ілляш О.Е.**, кандидат технічних наук, доцент кафедри прикладної екології та природокористування, ³**Соловйова Н.В.**, кандидат медичних наук, доцент, ²**Іванченко А.В.**, аспірантка, ¹**Ярмола Т.І.**, кандидат медичних наук, доцент

¹ *Національний університет «Полтавська політехніка
Імені Юрія Кондратюка», Україна*

² *Полтавський національний педагогічний університет
імені В. Г. Короленка, Україна*

³ *Полтавський державний медичний університет, Україна*

¹ **Solovyov V.V.**, Doctor of Chemical Sciences, Professor, ²**Kuznetsova T.Yu.**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry and Methods of Teaching Chemistry, ¹**Illiash O.E.**, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, ³**Solovyova N.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, ¹**Ivanchenko A.V.**, graduate student, ³**Yarmola T.I.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

¹*National University «Yuri Kondratyuk Poltava Polytechnic», Ukraine*

²*Poltava V. G. Korolenko National Pedagogical University, Ukraine*

³*Poltava State Medical University, Ukraine*

Анотація. Проведено моделювання антиоксидантної активності мелатоніну в аспекті його клінічного застосування при лікуванні вірусних захворювань людини, зокрема COVID-19, шляхом порівняння отриманих на нанорівні результатів квантово-хімічних досліджень за допомогою програмного модуля GAMESS (версія від 27 березня 2007 року) та програмного модуля Firefly 8 найсучаснішим неемпіричним квантово-хімічним методом в базисі 6-31G** (перерозподіл електронної густини, порядок зв'язків між атомами, енергетичні характеристики) зі змінами

макроскопічних параметрів процесу електровідновлення активних форм кисню в присутності мелатоніну (потенціал та граничний струм хвиль відновлення) у водному фізіологічному розчині шляхом електрохімічного генерування вільних радикалів кисню в присутності антиоксидантів. Доведена перспективність використання результатів квантово-хімічних розрахунків в поєднанні з електрохімічними дослідженнями для обґрунтування та встановлення особливостей та відмінностей антиоксидантної активності мелатоніну при взаємодії з супероксид-аніон-радикалом і гідроксил-радикалом з метою прогнозування шляхів створення нових лікарських препаратів на основі фармакологічної активності мелатоніну в умовах вірусної інфекції в аспекті його клінічного застосування при COVID-19.

Abstract. *The most important function of melatonin according to medical clinical trials is antioxidant activity (along with gerontoprotective, anti-stress, immunomodulatory, anti-inflammatory, etc.), which is found everywhere in the human body, as melatonin penetrates all organs and tissues. Therefore, it is important to study the effectiveness of endogenous antioxidants by modelling the mechanism of their interaction with free radicals by quantum chemistry in combination with experimental methods, including electrochemical that enables not only to justify the positive effect of antioxidants, but also to establish the potential significance of these substances as medicines. Electrochemical studies have confirmed the antioxidant properties of melatonin and at the macroscopic level the fundamental difference in the mechanisms of inhibition of antioxidant molecules of hydroxyl radicals and superoxide anion radicals under predominant antioxidant activity with melatonin has been proven. The antioxidant activity of melatonin in the aspect of its clinical application in COVID-19 was supported by comparing the results of quantum chemical studies obtained at the nano-scale (redistribution of electron density, orders of relations between atoms, energy characteristics) with changes in the macroscopic parameters of the process of electroreduction of reactive oxygen species in the presence of melatonin. The potential of applying quantum chemical calculations in combination with electrochemical studies has been demonstrated to substantiate and establish the characteristics and differences of antioxidant activity of melatonin when interacting with a superoxide anion radical and a hydroxyl radical in order to predict ways to create new medicines based on the pharmacological activity of melatonin for its clinical use in COVID-19.*

Для оптимізації негативного впливу вільних радикалів на організм людини останнім часом у практичній медицині широко застосовуються антиоксиданти (бета-каротин, вітаміни С і Е, селен та ін.) [1]. Особливе місце

в ряду антиоксидантів займає гормон епіфізу – мелатонін (МЛТ) – N-ацетил-5-метокситриптамін ($C_{13}H_{16}N_2O_2$), який на думку авторів (1-3) більш ефективний антиоксидант порівняно з іншими.

На теперішній час підтверджена фармакологічна активність мелатоніну (МЛТ) в аспекті його клінічного застосування при COVID-19.

Найважливіша функція мелатоніну за результатами медичних клінічних досліджень – це антиоксидантна активність (поряд із геронтопротекторною, антистресовою, імуномодельюючою, протизапальною та ін.), яка виявлена в організмі людини повсюди, так як МЛТ проникає в усі органи і тканини [13].

Антиоксидантний ефект МЛТ був встановлений Раселом Петером у 1983 році і підтверджений у багаточисельних джерелах, наприклад [1-5]. Головна направленість антиоксидантної дії МЛТ – захист ядерної ДНК, протеїнів та ліпідів клітин. Захисна дія цього гормону може виявлятися у будь-якій клітині живого організму відносно усіх клітинних структур. Слід відзначити, що механізм антиоксидантної дії МЛТ пов'язаний із його здатністю нейтралізувати вільні радикали (ВР), а також із активації у присутності глутатіон-пероксидазу – суттєвого ендogenous фактору ферментативного захисту від радикального окиснення [1,3]. Також слід відзначити, що МЛТ, на підставі експериментальних досліджень, є ефективним антиоксидантом порівняно із іншими [1,3].

Водночас позитивні результати застосування цього гормону для лікування різних захворювань, у тому числі COVID-19, отримані лише при аналізі медичних клінічних даних [6-14], не дозволяють пояснити і зрозуміти природу біохімічних процесів, що призводять до такого результату, та мають чисто феноменологічний характер. Тому представляється актуальним вивчення механізму взаємодії МЛТ із вільними радикалами методами квантової хімії, що, на наш погляд, дасть можливість на електронному рівні як отримати обґрунтування позитивного ефекту застосування МЛТ, так і встановити потенційну значущість в управлінні процесами застосування цього гормону як лікарського засобу.

Важлива також перспективність квантово-хімічних розрахунків для виявлення особливостей взаємодії деяких класів біологічних молекул з метою науково обґрунтованого синтезу нових хіміко-фармацевтичних препаратів [15-18].

Тому представляється актуальним вивчення ефективності дії ендogenous антиоксидантів шляхом моделювання механізму їх взаємодії із вільними радикалами методами квантової хімії в поєднанні з експериментальними методами, зокрема електрохімічним, що дає можливість не тільки отримати обґрунтування позитивного ефекту використання антиоксидантів, але й встановити потенційну значущість цих речовин як лікарських засобів [19-21].

Метою роботи було дослідження реакції каталітичного окислення мелатоніну із супероксид-аніон-радикалом ($\bullet\text{OO}^-$) і гідроксил-радикалом ($\bullet\text{OH}$) в однакових умовах на макрорівні на основі результатів квантово-хімічних розрахунків із послідовним їх порівняльним аналізом із макрохарактеристиками електрохімічних досліджень.

Матеріали і методи. Теоретичне вивчення механізму взаємодії MLT з $\bullet\text{OO}^-$ і $\bullet\text{OH}$ виконувалося за допомогою програмного модуля GAMESS (версія від 27 березня 2007 року) та програмного модуля Firefly 8 найсучаснішим неемпіричним квантово-хімічним методом в базисі 6-31G** [17]. Для розрахунку впливу розчинника на властивості досліджуваних систем була застосована модель поляризаційного континууму PCM і задіяна програма CAUSSIAN 09 (D.01), доступ до якої люб'язно наданий доктором хімічних наук, професором Гуньком В. М. (Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України).

Результати та обговорення. Для аналізу антиоксидантної активності молекули MLT принципово важливе значення має встановлення найбільш активних центрів взаємодії цих молекул із вільними радикалами кисню. Для пошуку «напрямків атаки» молекули мелатоніну вільними радикалами кисню були виконані розрахунки розподілу молекулярного електростатичного потенціалу (МЕСПу) в радикалах $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}^-$ та молекулі MLT, за результатами яких встановлено, що для $\bullet\text{OH}$ існує мінімум МЕСПу, локалізований біля атома кисню, а для $\bullet\text{OO}^-$, навпаки, спостерігається його ізотропний розподіл. Отримана відмінність такого розподілу МЕСПу обов'язково повинна бути одним із визначальних чинників у встановленні механізму взаємодії MLT із радикалами, так як вони, маючи в своєму складі один неспарений електрон, будуть «атакувати» молекулу MLT у напрямках із позитивними значеннями МЕСПу.

Для пошуку мінімумів повної енергії, які відповідають максимумам взаємодії $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$ з молекулою MLT, було проведено детальне сканування поверхні повної енергії взаємодії в околі «місць атаки» молекули MLT шляхом розрахунку перехідного стану реакції взаємодії, із визначенням енергії активації, для кожного з «напрямків атаки» при зміні кута між відповідними міжатомними зв'язками молекул антиоксидантів і радикалами та відповідних відстаней між атомами реагентів, яке засвідчило наявність для молекули MLT-16 мінімумів повної енергії, включаючи глобальний (рис.1).

Аналогічно цей процес відбувається при взаємодії $\bullet\text{OO}^-$ із молекулою мелатоніну (перенос заряду величиною в 0,664 із атомів кисню супероксид-аніон-радикала на молекулу MLT), внаслідок чого змінюється довжина зв'язку як у вільному радикалі з 0,136 до 0,143 нм, так і в молекулі мелатоніну N(8)-H(14) з 0,0999 до 0,142 нм (рис.2).

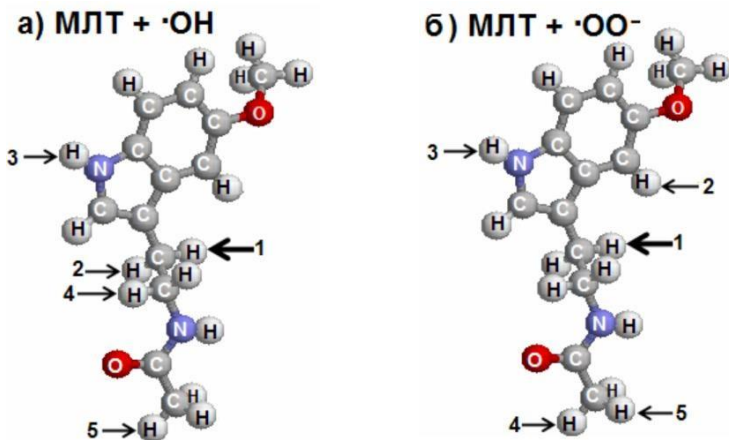


Рис.1. Найбільш імовірні напрямки взаємодії, що відповідають абсолютному (1) і локальним (2-5) мінімумам енергії взаємодії молекули МЛТ із ВР: а) гідроксил-радикал ($\cdot\text{OH}$), б) супероксид-аніон-радикал ($\cdot\text{OO}^-$)

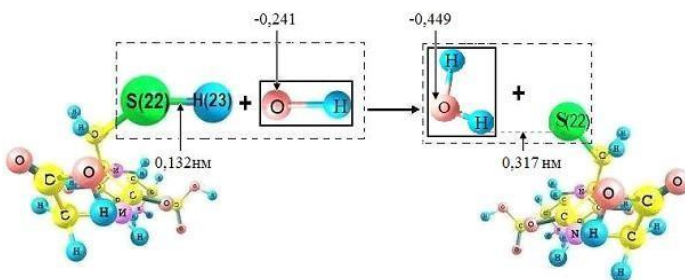


Рис.2. Схема взаємодії молекули МЛТ із $\cdot\text{OO}^-$ (стрілками вказані заряди на атомах по Льовдіну)

Для «ізольованого» гідроксил-радикала зростання електронної густини при взаємодії із атомом водню Н(14) (у глобальному мінімумі повної енергії) молекули МЛТ становить близько 0,229, внаслідок чого збільшується довжина зв'язку між атомом азоту і атомом водню N(8)–H(14) у молекулі мелатоніну з 0,0999 до 0,311 нм (рис.3), указуючи тим самим на

вірогідність відриву цього атома водню від молекули MLT і приєднання його до $\bullet\text{OH}$ з утворенням молекули води.

Моделювання зміни концентрації радикалів ($\bullet\text{OO}^-$ та $\bullet\text{OH}$) відносно молекул антиоксидантів показало, що при взаємодії одночасно п'яти радикалів із молекулою MLT в цілому не змінює характер перерозподілу електронної густини для взаємодії із одним радикалом, але робить його більш «м'яким».

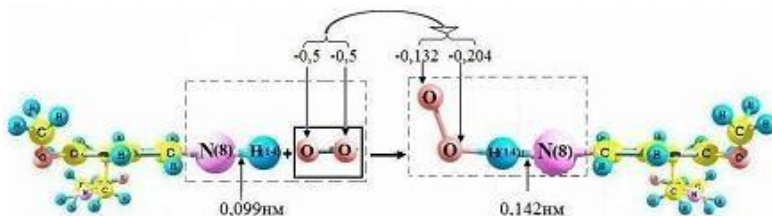


Рис.3. Схема взаємодії молекул MLT із $\bullet\text{OH}$ (стрілками вказані заряди на атомах по Льовдіну)

Отже, взаємодія молекули дослідженого антиоксиданту із вільними радикалами кисню ініціює різнонаправлений перерозподіл електронної густини в молекулах антиоксидантів (рис.4).

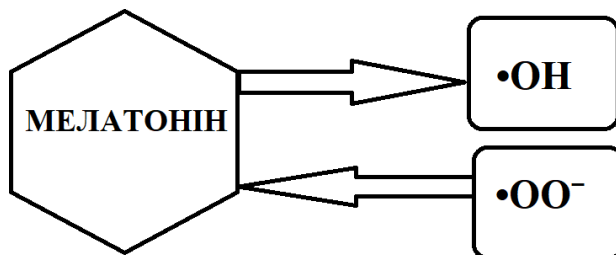


Рис. 4. Схема перерозподілу електронної густини при взаємодії молекули MLT із $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$.

Для наближення результатів квантово-хімічного моделювання до реальних умов взаємодії молекули MLT із $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$ в організмі людини було проведено моделювання впливу водного середовища на механізм взаємодії молекул антиоксидантів з вільними радикалами кисню в рамках програми Firefly 8. Аналіз отриманих результатів показав, що механізм перерозподілу електронної густини при врахуванні впливу водного

середовища з діелектричною проникністю $\epsilon = 78,355$ при $T = 298$ К у межах континуальної моделі розчинника PCM (модель поляризаційного континууму) для цих взаємодій залишається майже незмінним, що підтверджується порівнянням розподілу зарядів за Льовдіним, відповідних відстаней у MLT, $\bullet\text{OH}$, $\bullet\text{OO}^-$, а також величин енергій активації реакцій взаємодії молекул антиоксидантів із $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$ (табл.1, табл.2).

Таблиця 1. Порівняльний розподіл зарядів q за Льовдіним при взаємодії молекули MLT із вільними радикалами кисню в точці глобального мінімуму

Взаємодія		q			E_a , кДж/моль
		MLT			MLT
		N(8)	H(14)	O(34)	
$\bullet\text{OH}$	Без PCM	-0,184	0,210	-0,470	106
	PCM	-0,178	0,215	-0,485	105
$\bullet\text{OO}^-$	Без PCM	-0,342	0,220	-0,204	31
	PCM	-0,370	0,209	-0,200	30

Таблиця 2. Порівняльний розподіл порядків зв'язків V_{ij} та відстаней R при взаємодії молекули MLT із вільними радикалами кисню в точці глобального мінімуму

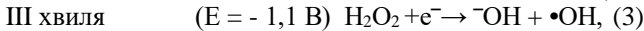
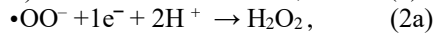
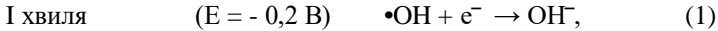
Взаємодія		MLT			
		N(8)-H(14)		O(34)-H(14)	
		V_{ij}	R , нм	V_{ij}	R , нм
$\bullet\text{OH}$	Без PCM	-	0,311	0,820	0,094
	PCM	-	0,314	0,816	0,095
$\bullet\text{OO}^-$	Без PCM	0,149	0,142	0,671	0,098
	PCM	0,139	0,144	0,689	0,097

Отже, квантово-хімічне моделювання взаємодії молекули MLT з $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}^-$, показало, що зміна концентрації радикалів відносно антиоксиданту та врахування впливу водного середовища принципово не впливають на перерозподіл електронної густини молекул антиоксидантів і надає можливість зробити висновок про те, що досліджені реакції відбуваються за кислотно-основним механізмом, причому молекула антиоксиданту по відношенню до $\bullet\text{OH}$ виступає як основа, а по відношенню до $\bullet\text{OO}^-$ – як кислота у відповідності із встановленою схемою (рис.4).

Для остаточного підтвердження висновків, отриманих за результатами квантово-хімічного моделювання, були проведені електрохімічні дослідження взаємодії MLT із вільними радикалами кисню у

водному фізіологічному розчині шляхом електрохімічного генерування вільних радикалів кисню в присутності антиоксидантів [18,19].

У результаті спостерігали (рис. 5), появу трьох хвиль, дві з яких реєструються при потенціалах, що відповідають потенціалам відновлення кисню до пероксиду водню (II) та пероксиду до води (III), і додаткова хвиля відновлення гідроксил-радикалу до гідроксил-іону (I), які характеризують реакції (1-3), аналогічні тим, що протікають у біосистемах в процесі дихання, обміну речовин, «кисневого стресу»:



Криві знімали на фоні 0,1М розчину NaCl у воді (фізіологічному розчині) з подальшим титруванням фонового електроліту добавками MLT різної концентрації (рис. 5).

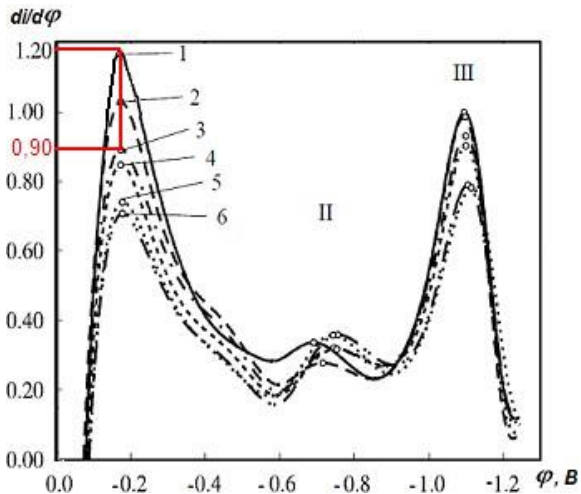
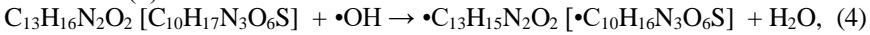


Рис. 5. Диференціальні вольтамперограми відновлення АФК на мідному катоді на фоні 0,1М NaCl у воді (1) в присутності різних концентрацій антиоксидантів: MLT: 2 – 0,39; 3 – 0,74; 4 – 1,07; 5 – 1,67; 6 – $2,18 \cdot 10^{-3}$ М/дм³.

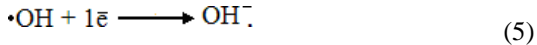
При введенні у фоновий розчин добавок MLT різної концентрації спостерігали появу трьох хвиль. При цьому потенціал відновлення (ϕ) першої хвилі не змінювався, що вказує на відновлення однакових за типом

та формою ЕАЧ. Збільшення концентрацій добавок MLT призводить до істотного зниження граничного струму перших хвиль на вольтамперних кривих за рахунок чисто хімічної реакції інгібування в об'ємній фазі розчину за схемою (4):



що вказує на зменшення кількості ЕАЧ типу $\bullet\text{OH}$.

Подальше відновленням $\bullet\text{OH}$, концентрація яких буде зменшуватися внаслідок реакції (4) при введенні добавок MLT[GSH] буде спостерігатися при незмінному потенціалі (0,2 В) на електроді за такою реакцією:



Слід відмітити (рис. 1), що в присутності добавок MLT з однаковою концентрацією $0,74 \cdot 10^{-3}$ М/дм³ спостерігається значне зниження граничного струму перших хвиль відновлення, в порівнянні із фоном (відносна величина зміни піка струму в 1,2 разів більша у присутності MLT).

На відміну від першої хвилі спостерігається катодний зсув другої хвилі потенціалу відновлення, при введенні як добавок MLT. Так як результати квантово-хімічних досліджень взаємодії $\bullet\text{OO}^-$ з MLT не вказують на розрив водневих зв'язків в молекулах MLT, а вказують на ворогидність утворення комплексів, то експериментально знайдений катодний зсув потенціалу другої хвилі відновлення для обох випадків, однозначно вказує на процес відновлення електроактивних комплексів, тип, форма і кількість яких буде визначатися концентрацією MLT відносно $\bullet\text{OO}^-$.

Зсув хвилі відновлення $\bullet\text{OO}^-$ в присутності MLT – в бік збільшення, що підтверджує також більш виражені антиоксидантні властивості MLT відносно $\bullet\text{OO}^-$. Таке обґрунтування зсуву другої хвилі процесу одноелектронного відновлення ЕАЧ корелює із результатами квантово-хімічної оцінки значень енергії активації при одноелектронному переносі заряду (рис. 6.), які різняться для «ізолюваної» молекули $\bullet\text{OO}^-$ та комплексу $\{\text{MLT} \cdot \bullet\text{OO}^-\}$. Незмінність потенціалу відновлення та зменшення граничного струму (перша хвиля) та катодний зсув потенціалу (друга хвиля) зі збільшенням концентрації антиоксидантів при взаємодії із вільними радикалами для обох випадків є прямим підтвердженням на макрорівні результатів квантово-хімічних розрахунків на нанорівні.

Отже, отримані результати експерименту повністю підтвердили на макрорівні результати квантово-хімічних досліджень і показали, що MLT виявляє антирадикальну активність [20]. Цікаво відмітити, що отриманий результат (реакція 4) якісно співпадає з результатами клінічних медичних досліджень С.О. Бачуріна [21], представленими у вигляді феноменологічної схеми взаємодію MLT із вільними радикалами кисню в організмі людини.

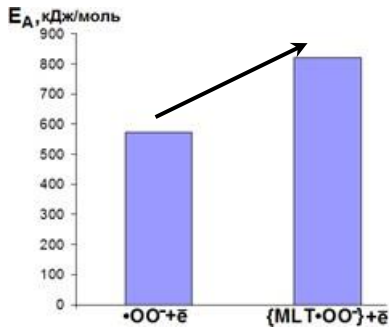


Рис.6. Діаграма зміни величин активаційних бар'єрів для $\bullet\text{OO}\bullet$ та його комплексів при одноелектронному відновленні

Таким чином, на основі аналізу результатів квантово-хімічного моделювання встановлено найбільш ймовірні активні центри взаємодії молекули MLT з вільними радикалами кисню, які відповідають найглибшим мінімумам повної енергії взаємодії. Досліджено механізм взаємодії молекули MLT з $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}\bullet$, який показав, що реакція між антиоксидантами і радикалами відбувається за кислотно-основним механізмом, причому антиоксиданти по відношенню до $\bullet\text{OH}$ виступають як основа, а по відношенню до $\bullet\text{OO}\bullet$ – як кислота. Проведені електрохімічні дослідження підтвердили антиоксидантні властивості мелатоніну, завдяки чому на макроскопічному рівні підтверджена принципова відмінність механізмів інгібування молекулами антиоксидантів гідроксил-радикалів та супероксид-аніон-радикалів на фоні превалюючої антиоксидантної активності з мелатоніном. Встановлена кореляція зміни макроскопічних параметрів процесу електровідновлення активних форм кисню в присутності мелатоніну (потенціал та граничний струм хвиль відновлення) з отриманими на нанорівні результатами квантово-хімічних досліджень (перерозподіл електронної густини, порядки зв'язків між атомами, енергетичних характеристик) при взаємодії молекул антиоксидантів із вільними радикалами [24].

Доведена перспективність використання результатів квантово-хімічних розрахунків в поєднанні з електрохімічними дослідженнями для обґрунтування та встановлення особливостей та відмінностей антиоксидантної активності мелатоніну при взаємодії з супероксид-аніон-радикалом і гідроксил-радикалом з метою прогнозування шляхів створення нових лікарських препаратів на основі фармакологічної активності MLT в умовах коронавірусної інфекції для його клінічного застосування при COVID-19.

Використані інформаційні джерела:

1. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans *Neurochirurgie*. 2015; 61, 2-3:77-84
2. Mendel VE, Mendel OI. Melatonin: rol v organizme i terapevticheskie vozmozhnosti. Opyit primeneniya preparata Melaksen v rossiyskoy meditsinskoy praktike. [Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. Experience with the use of Melaxen in Russian medical practice] *RMZh*. 2010; 6:336-345. (Russian).
3. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a Mitochondria-Targeted Antioxidant: One of Evolution's Best Ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74, 21:3863-3881. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7.
4. Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018; 62, 4:472-479.
5. Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*. 2018; 39: 990-1028
6. Delagrange P, Guardiola-Lemaitre B. Melatonin, its receptors, and relationships with biological rhythm disorders. *Clin. Neuropharmacol*. 1997; 6:482-510.
7. Wetterberg L. Melatonin and clinical application. *Reprod. Nutr. Dev*. 1999; 9, 3:367-382.
8. Kvetnaia T. V. Melatonin: Rol i znachenie v vozrastnoi patologii [Melatonin: A role and influence in the age-related pathology] *RAMN*; pod red. prof. VKh. Khavinsona. VMEDA. SPb.; 2003. 256 p. (Russian).
9. Tan D, Manchester L, Reiter R, Qi W, Karbownik M, Calvo J. Significance of melatonin in anti oxidative defense system: reactions and products. *Biol. Signals Recept*. 2000; 9, 3-4: 137-159.
10. Arushanian EB. Melatonin i bolezni Al'tsgeimera [Melatonin and diseases of Al'tsgeimera]. *Nevrologiia i psikiatriia*. 2010, 1:100-106. (Russian).
11. Levin YaI. Melatonin i nevrologiia [Melatonin and neurology]. *Russkii medicinskii zhurnal*. 2007; 24:1851-1855. (Russian).
12. Belenichev I. F, Gubskii YuI, Levickii E.L i dr. Reguliatsiia antioksidantnogo gomeostaza i sistemy detoksikatsii organizma gormonom melatoninom. Rol melatoninzavisimykh retseptorov v realizatsii etoi funktsii [Regulation of the antioxidant homeostasis and the detoxication system of organism by melatonin. A role of the melatonin-related receptors in this regulation]. *Sovrem. problemy toksikologii*. 2003; 2:2-16. (Russian).
13. Anisimov VN, Komarova FI, Anisimov VN, Popovich IG, Zabezinskiy MA. Vliianie melatonina na opuholevyi rost [An influence of melatonin on tumour

- growth] Melatonin v norme i patologii. Moskva: ID Medpraktika-M.; 2004.P.255–284. (Russian).
14. Sorochan PP, Gromakova IA. Rak molochnoi zhelezy i melatonin [Cancer of suckling gland and melatonin]. *Onkologiya*. 2007; 9, 1:11–15.
 15. Tsendra O., Datsyuk A., Lobanov V., Grebenyuk A., Chuiko A. Interaction of some biomolecules with modified nanosilica surfaces studied by quantum chemistry. *Surface Chemistry in Biomedical and Environmental Science* NATO Science Series. Series II: Mathematics, Physics and Chemistry J.P.Blitz, V.M.Gunko. 2006; 228:315–324.
 16. Tsendra O., Grebenyuk A., Lobanov V. Structure and properties of hydrated complexes of methylphosphonic acids. *J. Mol. Struct. : THEOCHEM*. 2008; 864:14–19.
 17. Granovsky A. A. Firefly and PC GAMESS Firefly version 8.0.1. [Internet]. Access mode
 18. Solovyova N. V., Kuznetsova T. Yu. Quantum chemical modeling of antioxidant activity of glutathione interacting with hydroxyl- and superoxide anion radicals. *Ukr. Biochem. J*. 2015; 87, 2:156–162.
 19. Kuznetsova T. Yu, Solovyova N. V., Solovyov V. V, Kostenko V. O. Antioxidant activity of melatonin and glutathione interacting with hydroxyl and superoxide anion radicals. *Ukr. Biochem. J*. 2017; 89, 6:22–30.
 20. Shapoval G. S., Kuznetsova T. Yu., Solovyov V.V., Kruglyak O. S. Elektrohimicheskoe issledovanie antioksidantnykh svoystv melatonina [Electrochemical study of the antioxidant properties of melatonin]. *Dopovidi NAN Ukrayini*. 2009; 9:160–164. (Russian).
 21. Russel J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals *J. Russel News Physiol. Sci*. 2000; 15:246–250.
 22. Bachurin S. O. Mediko-himicheskie podhody k napravlennomu poisku preparatov dlya lecheniya i preduprezhdeniya bolezni Altsgeymera [Medico-chemical approaches to the targeted search for drugs for the treatment and prevention of Alzheimer's disease]. *Voprosy meditsinskoy himii*. 2001; 2:11–25 (Russian)
 23. Mamchur V. I., Nosivets D. S., Homyak E. V. Melatonin kak vspomogatelnaya terapiya pro COVID-19 [Melatonin as an adjuvant therapy for COVID-19]. *Naukovo-praktichnyi zhurnal «Simeyna meditsina»*. 2020; 3(89):1–7 (Russian).
 24. Соловйов В. В., Кузнецова Т. Ю., Ілляш О. Е., Соловйова Н. В., Іванченко А. В., Ярмола Т. І. Моделювання антиоксидантної активності мелатоніну в аспекті його клінічного застосування при Covid-19 // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії/ Том 22. №1 (2022). Полтава, 2022. С.117–123. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.117>