



## The Effects of Melatonin Supplementation in Intense Exercise (A Systematic Review)

Shahriar Nazari Rad Giglo<sup>1\*</sup> , Hamed Nazari Rad Giglo<sup>2</sup> 

1- Faculty of Sports Physiology, Mazandaran University, Babolsar, Iran.

2- Faculty of Sports Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

### Abstract

**Background and aim:** Melatonin is an immune modulator that displays both pro- and anti-inflammatory properties. The aim of this study was to review the effect of melatonin supplementation on muscle injury, inflammation, and oxidative stress in intense exercise.

**Methods:** In this study, articles were searched in specialized databases, and all available resources were provided using appropriate keywords.

**Results:** Studies have shown that exercise leads to oxidative stress and inflammation, which is directly related to the intensity of activity; Moderate-intensity exercise stimulates adaptive reactions, but strenuous exercise, which significantly increases the production of reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress, may cause harm to athletes. The results showed that melatonin supplementation in athletes increased growth hormone, catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), total antioxidant status (TAS), and decreased levels of cytokines TNF $\alpha$  and IL-6.

**Conclusion:** The present study showed that melatonin oral supplementation in high-intensity exercise is effective in reducing oxidative stress (reducing fat peroxidation, with a significant increase in antioxidant enzymes) that leads to cell preservation and tissue damage and also accelerates recovery. This information also shows that melatonin has strong protective effects, prevents the occurrence of excessive inflammatory mediators, and prevents the effects of multiple inflammatory cytokines.

**Please cite as:** Nazari Rad Giglo, Shahriar, and Hamed Nazari Rad Giglo. "The Effects of Melatonin Supplementation in Intense Exercise (A Systematic Review)". SOREN journal. 2021; 2 (2): 5-13 [In Persian].

### Article history:

Received  
2021/07/15  
Accepted  
2021/07/19

### Keywords:

- Melatonin
- Oxidative Stress
- Intense Activity
- Inflammation
- Reactive Oxygen Species

### Corresponding Author

**Name:** Shahriar Nazari Rad Giglo

**Email Address:** shahriar.nazari@stu.umz.ac.ir

**ORCID ID:** 0000-0002-9385-3744



## تأثیر مکمل ملاتونین در تمرینات شدید (مروری سیستماتیک)

شهریار نظری راد گیگلو<sup>1\*</sup>، حامد نظری راد گیگلو<sup>2</sup>

۱- دانشکده فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

۲- دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

## چکیده

**سابقه و هدف:** ملاتونین یک تعدیل کننده سیستم ایمنی است که هر دو ویژگی پیش التهابی و ضد التهابی را نشان می دهد. هدف از انجام مطالعه حاضر، مرور تأثیر مکمل ملاتونین بر آسیب عضلانی، التهاب و استرس اکسیداتیو در تمرینات شدید می باشد.

## ناربخه مقاله

دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۲۴

پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۲۸

## واژگان کلیدی

استرس اکسایشی،

گونه های اکسیژن

واکنشی،

ملاتونین،

فعالیت شدید،

التهاب

**روش کار:** در این مطالعه جستجوی مقالات در پایگاه های تخصصی صورت پذیرفت و کلیه منابع در دسترس با استفاده از کلمات کلیدی مناسب در این مقاله مروری آورده شده است.

**یافته ها:** مطالعات به خوبی ثابت کرده است فعالیت ورزشی منجر به استرس اکسیداتیو و التهاب می شود که این موضوع ارتباط مستقیمی با شدت فعالیت دارد؛ به طوری که فعالیت های ورزشی با شدت متوسط، واکنش های انطباقی را تحریک می کند اما تمرینات شدید که تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و استرس اکسایشی را به طور قابل توجهی افزایش می دهد، ممکن است باعث آسیب در ورزشکاران شود. نتایج نشان داد مصرف مکمل ملاتونین در ورزشکاران سبب افزایش هورمون رشد، آنزیم های کاتالاز (CAT)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPx)، ظرفیت آنتی اکسیدانی کل (TAS) و کاهش سطوح سایتوکاین های TNF $\alpha$  و IL-6 می شود.

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که مکمل خوراکی ملاتونین در تمرینات با شدت بالا در کاهش میزان استرس اکسیداتیو موثر است (کاهش پراکسیداسیون چربی، با افزایش قابل توجه آنزیم های آنتی اکسیدانی) که منجر به حفظ سلول و کاهش آسیب بافتی و همچنین تسریع ریکاوری می شود. این اطلاعات همچنین نشان می دهد که ملاتونین اثرات محافظتی قوی داشته، از بروز بیش از حد واسطه های التهابی جلوگیری کرده و از تأثیرات سایتوکاین های متعدد التهابی جلوگیری می کند.

## مقدمه

ملاتونین هورمون اصلی ترشح شده توسط پینه آل بوده و برای اولین بار توسط آرون لرنر (Aaron Lerner) کشف و از غده پینه آل گاوی گرفته شد (۱). این ترکیب مؤدالت یا دی الیل ۵ متوکسی تریپتامین ((methoxyindole (N-acetyl-5-methoxytryptamine) از سرتونین سنتز می شود. ملاتونین در یک فرآیند چهار مرحله ای سنتز می شود. در مرحله اول پیش ساز L تریپتوفان از گردش خون گرفته می شود و در میتوکندری تریپتوفان ۵-مونو اکسیژناز/هیدروژناز (-5 tryptophan monooxygenase/hydrogenase) تبدیل به هیدروکسی تریپتوفان ۵ (-5-Hydroxytryptophan) می شود و سپس در سیتوزول توسط L-آمینوآسید

آروماتیک به شکل سرتونین به کربوکسیله تبدیل می شود (هیدروکسی تریپتامین ۵) که بعد از آن در سرتونین N استیل مؤدالت یا دی الیل ۵ متوکسی تریپتامین (diallyl - 5 - methoxytryptamine) وارد می شود (۲ و ۳). این مرحله به عنوان آنزیم محدود کننده سرعت در مسیر بیوسنتز ملاتونین در نظر گرفته می شود. در نهایت سرتونین N استیل به وسیله هیدروکسی ایندول او متیل ترانسفراز (-hydroxyindole-O-methyltransferase) به شکل ملاتونین-o متیله (Melatonin-O-methyl) درمی آید (۴ و ۵). سنتز آن با اتصال نورایی نفرین با گیرنده های گیرنده ۱ آدرنژیک بتا (Beta adrenergic receptor 1) شروع می شود. در ادامه فعال سازی آدنیلات سیکلاز پینه آل، افزایش دوره آدنوزین

ملاتونین بر بدن در رابطه با فعالیت بدنی اختلاف نظر وجود دارد (۳۴). ریکاوری مطلوب همواره یکی از موضوعات و چالش‌های مهم ورزشکاران و مربیان ورزشی بوده است. اهمیت ریکاوری مطلوب بین جلسات تمرینی اگر مهمتر از محتوای تمرین و برنامه تمرین نباشد، کمتر از آن نیست. تمرینات شدید باعث ایجاد واکنش‌های التهابی همراه با تولید زیاد رادیکال‌های آزاد و در نتیجه آسیب عضلانی می‌شود (۳۵). یکی از پرکاربردترین استراتژی‌ها برای بهبود ریکاوری، مصرف مکمل‌ها است (۳۶). در مورد ارتباط بین ملاتونین و عملکردهای فیزیولوژیکی انسان مرتبط با تمرینات شدید، فقط تعداد معینی از مطالعات سعی کرده‌اند ارتباط بین این دو را نشان دهند. به همین دلیل، هدف از این مطالعه ارائه یک بررسی سیستماتیک و خلاصه‌ای از نتایج اصلی استفاده از ملاتونین بر عملکردهای فیزیولوژیکی انسان در تمرینات شدید بود. این مورد تنها می‌تواند براساس نقشه یکپارچه و هماهنگ درک شود که در آن ملاتونین از دیگر مولکول‌های مهم متمایز می‌شود. کمبود تولید ملاتونین یا گیرنده ملاتونین و کاهش سطوح ملاتونین (مانند آنچه در فرآیند افزایش سن رخ می‌دهد) موجب اختلالات متعددی می‌شود. در این موارد مقادیر ناکافی ملاتونین یا ملاتونین ضعیف می‌تواند با تغییرات پاتوفیزیولوژیکی مرتبط باشد که منعکس‌کننده پلیرتروپی در این سلول است.

## مواد و روش‌ها

**روش جستجوی مقالات:** جستجوی مقالات در پایگاه‌های تخصصی (Elsevier, ScienceDirect, pubmed, Google Scholar) صورت پذیرفت و کلیه منابع در دسترس با استفاده از کلمات کلیدی مناسب (Melatonin, Oxidative stress, inflammation, recovery, intense exercise) و ترکیب واژه‌های متنی زیر حاصل شد.

(Melatonin and intense exercise, Melatonin and Athletes Recovery, Melatonin and athletic performance, The effect of melatonin supplementation on oxidative stress and The effect of melatonin supplementation on the rate of inflammation in athletes).

**روند انتخاب مقالات:** مقالات جمع‌آوری شده در این پژوهش توسط دو نویسنده این مقاله به صورت مستقل جستجو و مورد بررسی قرار گرفت و مقالات منتخب که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: الف) ارتباط مشخص ملاتونین با عملکردهای فیزیولوژیکی ورزشکاران؛ ب) مقالات دارای پروتکل تمرینی تمرینات شدید؛ ج) مقالاتی که دارای گروه کنترل و آزمایش بودند و د) مقالاتی که صرفاً نمونه انسانی را مورد مطالعه قرار داده بودند؛ و معیارهای خروج نیز شامل الف) مقالاتی که ارتباط ملاتونین با عملکرد ورزشی را بررسی نکرده بودند؛ ب) مقالاتی که مربوط به حوزه ورزش نمی‌شدند و تاثیر ملاتونین را در حوزه‌های دیگر بررسی کرده بودند؛ ج) عدم استفاده از تمرینات شدید در پروتکل تمرینی د) مطالعات فاقد گروه کنترل و ه) مطالعات حیوانی بود. لازم به ذکر است تمام مقالات انتخاب شده در این پژوهش به زبان انگلیسی و بدون محدودیت زمانی بودند. غربالگری مقالات براساس ساختار PRISMA صورت گرفت. بر این اساس، در مرحله اول مقالات تکراری حذف شدند. در مرحله دوم غربالگری عنوان

مونوفسفات (AMP) و سنتز AANAT (arylalkylamine-N-) acetyltransferase) رخ می‌دهد (۶). در دسترس بودن تریپتوفان یک عامل محدودکننده در سنتز ملاتونین است (۷). عوامل تغذیه‌ای نیز در سنتز ملاتونین تاثیر دارد مانند شرایط فولات (۸) و ویتامین ب ۶ که یک کوآنزیم در دکربوکسیله شدن تریپتوفان که قادر به تحریک تولید ملاتونین در کودکان قبل از بلوغ و نه در بزرگسالان می‌شود (۱۱ و ۱۰) (۹). تاثیر اصلی و مهم این هورمون تنظیم توانایی و باز نشان دادن ریتمهای شبانه‌روزی و سالانه بوده (۱۲ و ۱۳) و ترشح آن با مدت زمان تاریکی در ارتباط است. انواعی که به تغییرات نوری پاسخ می‌دهند و در اندازه‌گیری طول روز دخیل هستند به عنوان یک متغیر محیطی برای زمانبندی فصلی تولیدمثل، متابولیسم و رفتار استفاده می‌شوند (۱۵) و (۱۴).

تاثیرات مستقیم در قسمت‌های دارای غلظت‌های بالای گیرنده‌های ملاتونین مانند دستگاه تنظیم‌کننده ضربان شبانه‌روزی، مغز یا هسته سوپراکیاسماتیک (Suprachiasmatic nucleus) که ارتباط ویژه‌ای با تولیدمثل کنترل شده دارند (۲۰-۱۶) از این نقش فیزیولوژیکی مهم حمایت کردند. از نظر بسیاری از محققان، کنترل ریتمیک فصلی و شبانه‌روزی نشان‌دهنده عملکرد فیزیولوژیکی اصلی ملاتونین است (۲۱). اگرچه این دیدگاه به طور کلی مورد بحث نیست اما اقدامات متواکسیدول به هیچ‌وجه محدود به مناطق با غلظت بالای گیرنده‌های ملاتونین نیست. ملاتونین دارای عملکردهای متعدد دیگر نیز هست و در بافت‌ها یا سلول‌هایی که گیرنده‌های ملاتونین را در سطح خیلی پایین نگه می‌دارند عمل می‌کند (۲۲-۲۴). غشای کلاسیک مرتبط با گیرنده‌های ملاتونین در پستانداران MT1 و MT2 (۲۸-۲۵)، اعمال فعالیت‌های زیستی با تقابل هورمونی داشته و به‌ویژه مسئول تغییرات مرحله شبانه‌روزی یعنی تاثیرات فعالیت‌های زیستی در مقایسه با زمان متعدد ملاتونین هستند (۲۹). علاوه بر این دیگر قسمت‌های دارای ملاتونین نیز مشخص شدند اما نقش‌های آنها کمتر درج شده یا تقریباً ناشناخته‌اند (۳۰). همچنین مشخص شده است ملاتونین در دوره تکامل، عملکردهای متعددی را به دست آورده است (۳۱).

ملاتونین علاوه بر تنظیم چرخه خواب در بسیاری از مسیرهای مولکولی دیگر مانند آپوپتوتیک ضد تکثیر (Antiproliferative apoptotic)، ضد متاستاز (antimetastasis)، ضد آنژیوژنز (antiangiogenesis)، ضد التهابی (antiinflammatory) و حتی هسته مرتبط با فاکتور ۲ سلول‌های ارترویدی (سلول‌های خون‌سازی که در مغز استخوان وجود دارند) و آنتی‌اکسیدان واسطه Nrf-2 نقش دارد (۳۳ و ۳۲، ۳). علاوه بر این، به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی، ملاتونین به عنوان یک ارگان محافظتی و عامل ضد پیری نیز شناخته شده است.

از این نظر ملاتونین خیلی ضعیف و یا فقط در واکنش به یک محرک خاص مثلاً یک موج بلند بعد از غذا از دستگاه گوارش ترشح می‌شود. مقدار ملاتونین در بافت‌های رده بالا نسبت به مقادیر ملاتونین موجود در غده پینه‌ال و گردش خون به‌هیچ‌وجه بی‌اهمیت و ناچیز نیستند اما به دلیل اندازه این اندام‌ها نسبت بزرگتری دارند. ملاتونین دارای عملکرد استثنایی است. در مورد استفاده از ملاتونین در زمینه‌های ورزشی مطالعات کمی صورت گرفته است و در مورد چگونگی تاثیر

## ملاتونین و علایم التهابی

ملاتونین از طریق مکانیزم‌های متعدد و براساس تشخیص ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی نقش مهمی در بهبود بیماری‌های مختلف دارد. ملاتونین همچنین آسیب‌آکسیدانی و التهابی را مهار می‌کند. نقش ملاتونین به عنوان یک تعدیل‌کننده ایمن چندین بار گزارش شده است. عملکردهای ملاتونین متنوع است. ملاتونین توسط لکوسیت‌های مختلفی تولید می‌شود. تشکیل ملاتونین در مونوسیت‌ها جایی که تولید ROS و سمیت سلولی افزایش می‌یابد، نشان داده شده است که نشان‌دهنده‌ی یکی از قوی‌ترین تاثیرات مستقیم پرواکسیدانی ملاتونین می‌باشد.

ملاتونین در طی التهاب در پستانداران در نفوذپذیری عروق، به‌کارگیری لکوسیت‌ها و واسطه‌های التهابی تاثیر می‌گذارد. علاوه بر ملاتونین سنتز بسیاری از سایتوکاین‌ها مانند اینترلوکین‌ها: IL-6، IL-2، IL-12، گاما اینترفرون ( $\gamma$ -IFN) و عامل ناباروری تومور مخرب آلفا ( $\alpha$ -TNF) را تنظیم می‌کند. تاثیر مثبت بر سنتز  $\gamma$ -IFN و IL-6 نشان می‌دهد که ملاتونین بر سلول‌های T کمک‌کننده به نفع سلول‌های Th1 عمل می‌کند. این تاثیر حتی با افزایش تولید IL-12 ناشی از ملاتونین افزایش یافته است. کاریلو ویکو و همکاران (۱۹۹۹) نتیجه گرفتند که IL-4 یعنی سایتوکاین اختصاصی برای واکنش Th2 توسط ملاتونین تحریک نمی‌شود. در حالی که IL-10 حتی در زمان کنترل کاهش یافته است. تولید آنتی‌بادی نیز می‌تواند توسط ملاتونین تعدیل شود (۵۲).

با این حال، به نظر می‌رسد این نتایج تا حدی به سلول‌های سیستم‌های مطالعه شده و به‌ویژه شرایط مربوط به درجه التهاب بستگی دارد. به طور خاص کاهش IL، IL-8، IL-6، IL-1 $\beta$ ، IL-12، و  $\alpha$ -TNF تحت شرایط استرس اکسیداتیو بالا، ایسکمی/تزریق وریدی مجدد، ضربه مغزی، شوک هموراژیک و شکل‌های مختلف درجات بالای التهاب نظیر سپسیس بارها و بارها ثابت شده است. دو اثر ضدالتهابی دیگر باید مورد توجه قرار بگیرند. ابتدا نشان داده شد سیکلواکسیژناز-۲ به وسیله ملاتونین در ماکروفاژها از طریق عامل-KB هسته‌ای (NF-KB)، کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد مسیر سیگنالینگ مشابهی در توقف سنتز اکسید نیتریک (iNOS) در ماکروفاژها درگیر باشد.

### تاثیر ملاتونین در تمرینات شدید

ملاتونین با بسیاری از بافت‌های غدد درون‌ریز و غیر درون‌ریز ارتباط دارد تا فعالیت سوخت‌وساز آنها را تحت تاثیر قرار دهد. مشاهده شده است که دوزهای بالای ملاتونین (یک گرم خوراکی و ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم تزریقی) تاثیرات تحریک‌کننده بر غلظت GH دارند. یک دوره تمرینی کوتاه یک محرک برای ترشح GH درونی است. GH با افزایش مدت و شدت ورزش افزایش می‌یابد که بسیار مورد تایید قرار گرفته است. میکینگ و همکاران در سال ۱۹۹۹، تاثیر یک دوز از ملاتونین خوراکی را (۵ میلی‌گرم) بر ترشح GH ناشی از تمرین در مردان مورد مطالعه قرار دادند. آنها نتیجه گرفتند که ملاتونین منجر به افزایش ترشح GH ناشی از تمرین می‌شود. این امر نشان می‌دهد که ملاتونین بر تنظیم هیپوتالاموس مرکزی از طریق رهاسازی هورمون GH یا رهاسازی سوماتواستاتین تاثیر دارد. تمرینی که توسط میکینگ و همکاران (۱۹۹۹) مورد مطالعه قرار گرفت کوتاه‌مدت و با شدت پایین بود، با این حال سایر نویسندگان به تاثیر ملاتونین خوراکی در یک فصل تمرینی مقاومتی با

و چکیده مقالات یافت شده توسط دو نویسنده براساس معیارهای ورود و خروج به صورت مستقل انجام شد و با توجه به اهداف مطالعه حاضر، مقالات نامرتب حذف شدند. در مرحله سوم، مقالاتی که در پژوهش باقی ماندند توسط دو نویسنده به صورت مستقل مورد بررسی قرار گرفتند و مقالاتی که معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند خارج شدند.

## نتایج

### تمرین: استرس اکسیداتیو و علایم التهابی ناشی از آن

افزایش تولید انواع اکسیژن‌واکنشی (ROS) منجر به استرس اکسیداتیو سلولی می‌شود که با آسیب‌شناسی‌هایی مانند سرطان، دیابت و بیماری‌های عصبی مرتبط است (۳۷-۴۱). در واقع به نظر می‌رسد این امر تناقض‌آمیز باشد که اگرچه ورزش منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود اما یک برنامه منظم ورزشی و غیر شدید با فواید سلامتی متعددی مانند خطر پایین مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی، سرطان، دیابت و جنون همراه است (۴۲-۴۷). علاوه بر این براساس شواهد، تمرین، ژن هزاران بافت چربی زیرپوستی (WAT) را تغییر می‌دهد و خصوصیت آدیپوکین هم در WAT زیرپوستی و هم در WAT احشایی تغییر می‌کند. مطالعات انسانی مبتنی بر تمرین نشان دادند که تمرین نمی‌تواند غلظت آدیپوکین گردش خون و نیز آدیپوکین در بافت چربی را تغییر دهد؛ بنابراین تغییرات زیاد WAT در پاسخ به تمرین ممکن است بخشی از مکانیسمی باشد که توسط آن تمرین متابولیسم کلی بدن را بهبود می‌بخشد (۴۸). شواهد نشان می‌دهد اگر چه سطوح بالای ROS تولیدی می‌تواند به اجزای سلولی آسیب برساند اما سطوح پایین تا متوسط اکسیدان‌های سلولی نقش مهمی در تعدیل نیروی تولیدی عضله اسکلتی و واکنش‌های انطباقی انقباضی فیبرهای عضلانی در برابر تمرین، کنترل سیگنالینگ سلول و تنظیم بیان ژن دارد. این تغییر اکسیدانی در ژن شامل تغییر رونویسی، ثبات mRNA و سطوح انتقال سیگنال می‌باشد. علاوه بر این برخی مواد تولیدی مرتبط با ژن اکسیدان شناسایی شده و شامل آنزیم‌های اکسیدانی، پروتئین‌های استرسی، پروتئین‌های ترمیمی DNA و پروتئین انتقال الکترون میتوکندریایی است. در این مضمون سطوح پایین و فیزیولوژیکی ROS برای تولید نیروی عضلانی در عضله اسکلتی لازم هستند. با این حال سطوح بالای ROS منجر به اختلالات انقباضی ناشی از ضعف خستگی عضلانی می‌شود (۵۱ و ۵۰، ۴۹). یک محیط پرو-اکسیدانی دائم می‌تواند اهداف حساسیت به ردوکس را در سلول تغییر دهد. رایج‌ترین شیوه استفاده شده برای ارزیابی استرس اکسیداتیو ناشی از تمرین اندازه‌گیری افزایش یک یا چند نشانگر سلولی مولکولی آسیب اکسیداتیو می‌باشد. به طور ویژه بسیاری از مطالعات استرس اکسیداتیو ناشی از تمرین را با اندازه‌گیری آسیب اکسیداتیو اجزای سلولی تایید کردند (لیپیدها، پروتئین‌ها، DNA). بسیاری از مطالعات انسانی نشان دادند که تنوع شدت و حالت تمرین (برای مثال دوچرخه‌سواری، دویدن و تمرین مقاومتی) موجب افزایش نشانگرهای آسیب اکسیداتیو در خون و عضله اسکلتی می‌شود. بر اساس ادبیات در این زمینه پاسخ استرس اکسیداتیو عضله اسکلتی به تمرین مستقل از نوع فیبر عضلانی است. بیشتر تغییرات استرس آسیب اکسیداتیو در روزهای بعد از تمرین عضلانی ایجاد می‌شود (۵۲).

رادیکال‌های اکسیژنی است زیرا موقعیت آن نزدیک به غشای میتوکندری است که در آن اکسیدان‌ها شکل گرفته و فعالیت ترمیم DNA وجود ندارد. میتوکندری به عنوان هدفی برای عملکرد ملاتونین شناخته شده است و موجب کاهش آسیب پروتئین میتوکندری شده، فعالیت زنجیره انتقال الکترون را بهبود بخشیده و آسیب DNA میتوکندری را کاهش می‌دهد. ملاتونین همچنین با تحریک فعالیت‌های GPx و CAT به عنوان یک اثر غیرمستقیم آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند (۵۹ و ۵۸). فعالیت‌های بالای این آنزیم‌ها یک نقش محافظتی مهم در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب مولکولی دارد. علاوه بر این تأثیرات مفید مستقیم و غیرمستقیم، ملاتونین توانایی جفت شدن و اتصال  $Fe^{+3}$  را نیز دارد. بنابراین مانع از کاهش آن به  $Fe^{+2}$  می‌شود که منجر به تشکیل رادیکال هیدروکسیل از طریق واکنش فنتون می‌شود. از این رو حذف  $Fe^{+3}$  توسط ملاتونین تولید هیدروکسیل را از پیش ماده  $H_2O_2$  کاهش می‌دهد. اکتشافات مهم اخیر نشان می‌دهد متابولیت‌های ملاتونین در زمانی که واکنش‌های سمی تمیز می‌شوند تشکیل می‌شوند که نشان می‌دهد خودشان سم‌زدایی قوی ROS می‌باشند؛ بنابراین نه تنها مولکول والد یعنی ملاتونین بلکه متابولیت‌های آن نیز واکنش‌های سمی را خنثی می‌کنند. به طور کلی این کار اثربخشی ملاتونین را به عنوان یک محافظ در برابر واکنش‌دهنده‌های اکسیژنی و نیتروژنی افزایش می‌دهد. همچنین شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه ملاتونین سطوح گلوتامین درون سلولی را افزایش می‌دهد. گلوتامین یک آنتی‌اکسیدان مهم بوده و واقعیت این است که تحریک سنتز آن منجر به عملکرد محافظتی ملاتونین در برابر استرس اکسیداتیو می‌شود. لئوناردو مندوچا و همکاران (۲۰۱۷) طی مطالعه‌ای به بررسی تاثیر مکمل ملاتونین بر وضعیت ردوکس و آسیب عضلانی در ورزشکاران مقاومتی پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف مکمل ملاتونین قبل از خواب به مدت ۴ هفته منجر به افزایش ظرفیت جذب رادیکال اکسیژن (ORAC)، کاهش میزان پراکسیداسیون لیپید (LPO) و نیتريت به علاوه نیترات (NOx) می‌شود. همچنین ملاتونین در کاهش نسبت  $GSSG \cdot GSH-1$  و  $GPx \cdot GRd-1$  کارآمد بود. ملاتونین باعث کاهش کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز، کراتینین و کلسترول کل می‌شود (۶۰). همچنین اچوا و همکاران (۲۰۱۱) نیز در مطالعه‌ای به بررسی تاثیر مصرف مکمل ملاتونین بر استرس اکسیداتیو و سیگنالینگ التهابی ناشی از تمرینات شدید در مردان بالغ پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد، ملاتونین در حین تمرین با شدت بالا در کاهش درجه استرس اکسیداتیو (سطوح پایینتر پراکسیداسیون لیپید، با افزایش قابل توجه در فعالیت‌های آنزیم آنتی‌اکسیدانی) کارآمد است. این امر منجر به حفظ یکپارچگی سلولی و کاهش آسیب ثانویه بافتی می‌شود. داده‌های به دست آمده همچنین نشان می‌دهد که ملاتونین با جلوگیری از بیان بیش از حد واسطه‌های پیش‌التهابی و مهار اثرات چندین سایتوکاین پیش‌التهابی یک تاثیر محافظتی قوی دارد. به طور خلاصه، مکمل ملاتونین قبل از تمرین شدید، از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو و سیگنالینگ التهاب مرتبط با این چالش فیزیکی، آسیب عضلانی را کاهش می‌دهد (۳۵). اورتیز-فرانکو و همکاران (۲۰۱۷) نیز در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر مکمل ملاتونین بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و آسیب DNA در ورزشکاران با تمرین (HIIT) پرداختند. نتایج پس از مصرف دو هفته

شدت بالا علاقه‌مند بودند. تمرینات مقاومتی شدید ترشح هورمون GH را افزایش می‌دهد اما این افزایش با مسیر مصرف ملاتونین در اثر تمرین بیشتر است و اثر آن می‌تواند از طریق مسیرهای هیپوتالاموس، تاثیر مثبتی بر ریکاوری پس از فصل تمرینی داشته باشد (۵۴).

اچوا و همکاران (۲۰۱۱)، کاهش غلظت بیلی‌روبین دوندگانی که از مکمل خوراکی ملاتونین استفاده کردند را قبل و بعد از دویدن مشاهده کردند که نشان‌دهنده اثر محافظتی ملاتونین می‌باشد (۳۵). بیلی‌روبین یک آنتی‌اکسیدان طبیعی است، بنابراین با توجه به تسخیرکنندگی رادیکال و اثر محافظتی ملاتونین، نیاز کمتری در استفاده از مکمل ملاتونین وجود دارد.

فعالیت بدنی به‌ویژه تمرینات شدید تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد که قبلاً به آن اشاره شد. CAT و GPx، فعالیت گلوبول‌های قرمز همراه با TAS بعد از مصرف مکمل ملاتونین توسط دوندگان مرد بعد از عملکرد ورزشی به طور قابل توجهی افزایش یافت؛ بنابراین، مکمل ملاتونین می‌تواند به دلیل عملکرد آنتی‌اکسیدانی مفید باشد (۵۵). ملاتونین یک رادیکال درونی است و از طریق فعال شدن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مهم مانند SOD، CAT و GPx به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل غیرمستقیم نیز داشته باشد. علاوه بر این افزایش قابل توجه TAS در گروه‌های دارای مکمل ملاتونین بعد از تمرین شدید نشان می‌دهد که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما با مکمل ملاتونین در مقایسه با گروه کنترل حتی قبل از شروع آزمون بالاتر است که این مورد از دیدگاه آسیب اکسیداتیو به نفع ورزشکاران می‌باشد. همچنین، شیخ و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی به بررسی تاثیر مصرف مکمل ملاتونین بر استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش در ورزشکاران جوان پرداختند. نتایج نشان داد مصرف خوراکی ملاتونین (MEL) پس از تمرین شدید و در اواخر شب، لکوسیتوز گذرا را کاهش داده و در برابر پراکسیداسیون لیپید و آسیب عضلانی ناشی از تمرین شدید صبح روز بعد در ورزشکاران نوجوان پسر سالم محافظت می‌کند (۵۶). فرجالاه و همکاران (۲۰۲۰)، نشان دادند مصرف ملاتونین نشانگرهای استرس اکسیداتیو در حالت استراحت (به عنوان مثال، محصولات پیشرفته پروتئین اکسیداسیون)، لکوسیتوز (به عنوان مثال گلوبول‌های سفید خون (WBC)، نوتروفیل‌ها (NE) و نشانگرهای زیستی آسیب سلولی (به عنوان مثال کراتین کیناز (CK) را کاهش داد. همچنین لکوسیتوز بعد از تمرین (به عنوان مثال WBC، NE، نفوسیت‌ها (LY)، مونوسیت‌ها (MO) و نشانگرهای آسیب سلولی (به عنوان مثال CK، آسپارات آمینوترانسفراز (ASAT)، آلانین آمینوترانسفراز (ALAT) را کاهش داد و فعالیت آنزیم‌های اصلی اکسیداسیون (یعنی گلوکاتایون پراکسیداز (GPx)، گلوکاتایون ردوکتاز (GR) را افزایش داد. در نتیجه، مکمل ملاتونین شبانه طی یک TC شدید، استرس اکسیداتیو، لکوسیتوز و آسیب سلولی را کاهش داده و منجر به بهبود ریکاوری عملکرد RSA در بازیکنان فوتبال می‌شود (۳۶).

ملاتونین در مقابل استرس اکسیداتیو نقش محافظتی دارد. طوری که ایزوپروستان‌ها و OhdG-8 در مردان ورزشکاری که از مکمل خوراکی ملاتونین استفاده کردند کاهش یافت و این مطلب دوباره گواهی است بر عمل آنتی‌اکسیدانی ملاتونین (۵۷ و ۳۵). DNA میتوکندری هدف اصلی

عمل کند. از آنجایی که تمرین، رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند نیمه عمر درون سلولی ملاتونین کوتاه‌تر می‌شود زیرا به عنوان تسهیل‌کننده رادیکال آزاد به سرعت استفاده می‌شود. علاوه بر این به ویژگی‌های کاتابولیت ملاتونین توجه شده است که توسط تقسیم اکسیداتیو ملاتونین از حلقه ایندول ایجاد می‌شود که نسبت به عوامل آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی ملاتونین موثرتر است. بورجز و همکاران (۲۰۱۵)، نشان دادند که ملاتونین می‌تواند التهاب عضلات اسکلتی و استرس اکسیداتیو ناشی از تمرینات شدید را درمان کند و موجب ریکاوری ورزشکاران بعد از تمرینات شدید شود (۶۳).

در پژوهشی که توسط فاورو و همکاران (۲۰۱۵) انجام شد نشان داده شد که فعالیت هم‌اکسیژناز OH-1، توسط رادیکال‌های آزاد و به‌ویژه توسط ملاتونین میوتوب‌های اسکلتی تحریک می‌شود و این فعال شدن با کاهش قابل توجه استرس اکسیداتیو مرتبط است (۶۴). OH-1 به عنوان یک عامل کلیدی در محافظت عضلات اسکلتی از آسیب نقش دارد و گزارش شده است که این عمل را در سایر سلول‌ها نیز به‌خوبی انجام می‌دهد (۶۶ و ۶۵).

نتایج مطالعه مالدونادو و همکاران (۲۰۱۲) با هدف بررسی مصرف مکمل ملاتونین قبل از تمرینات شدید بر استرس اکسیداتیو، دفاع ایمنی و متابولیسم چربی در بازیکنان فوتبال نشان داد مصرف مکمل ملاتونین در تمرینات شدید ورزشی، منجر به کاهش استرس اکسیداتیو، دفاع بهتر و افزایش متابولیسم چربی شده، که منجر به بهبود آمادگی جسمانی می‌شود (۶۷).

در نهایت، نتایجی که توسط لئوناردو مندوکا و همکارانش (۲۰۱۵) گزارش شد از تاثیرات مکمل ملاتونین بر نه تنها تنظیم ساعت شبانه‌روزی بلکه بر تنظیم اجزای چرخه‌های خواب و بیداری شبانه‌روزی، یعنی بهبود عملکرد خواب در ورزشکاران نیز حمایت می‌کند که حقیقتاً می‌تواند عملکرد ورزشی را بهبود ببخشد (۶۸).

## نتیجه‌گیری

مرور مطالعات پیشین در این مطالعه نشان داد که مصرف مکمل ملاتونین با افزایش میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی در ورزشکاران می‌شود. همچنین این مکمل با جلوگیری از بروز بیش از حد واسطه‌های التهابی و تاثیرات سایتوکاین‌های متعدد التهابی باعث کاهش التهاب و تسریع ریکاوری در افراد می‌شود.

در پایان پیشنهاد می‌شود با توجه به اینکه ارتباط التهاب ناشی از تمرین و آسیب‌های عضلانی در انواع انقباضات عضلانی در تمرینات مقاومتی متفاوت است، تاثیر ملاتونین بر آسیب‌های عضلانی در تمرینات مقاومتی در انواع انقباض‌های عضلانی (کانسنتریک، اکسنتریک و ایزومتریک) مورد بررسی قرار گیرد. همچنین این مقاله مروری به بررسی مقالات کار شده به زبان خارجی پرداخته است لذا پیشنهاد می‌شود برای گسترده‌تر شدن موضوع و نتایج دقیق‌تر مقالات فارسی نیز در کنار مقالات انگلیسی مورد توجه و بررسی قرار گیرد.

## تعارض منافع

در رابطه با انتشار مقاله ارائه شده به طور کامل از اخلاق نشر، از جمله سرقت ادبی، سوء رفتار، جعل داده‌ها و یا ارسال و انتشار دوگانه، پرهیز

مکمل ملاتونین نشان داد وضعیت آنتی‌اکسیدان TAC و فعالیت‌های گلوکاتیون پراکسیداز ( $P < 0.05$ ) در گروه دارای مکمل ملاتونین بالاتر است. هیچ تفاوتی در فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در گروه با مداخله ملاتونین و گروه دارونما یافت نشد. آسیب DNA در MG (ملاتونین) در مقایسه با PG (دارونما) در شرایط پس از تمرین کاهش یافت. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مکمل ملاتونین وضعیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود می‌بخشد و ممکن است اثرات مفیدی در جلوگیری از آسیب DNA داشته باشد (۵۷).

تمرین شدید، استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. به‌ویژه زمانی که شدت ورزش زیاد است، واقعیتی است که می‌تواند با سایتوکاین‌های التهابی و پروتئین باز فعال مرتبط باشد. کاساپیس و تامسون (۲۰۰۵) و اوچاوا و همکاران (۲۰۱۱)، افزایش قابل توجهی در سایتوکاین ضدالتهابی TNF- $\alpha$  بعد از رقابت در دوندگانی که ملاتونین مصرف کردند و دوندگانی که مصرف نکردند مشاهده کردند (۶۱ و ۳۵) که با نتایج تحقیقات قبلی سازگار است. این محققان این کار را با ROS تولیدی در طول تمرین انجام دادند. در پژوهش انجام شده توسط اوچاوا و همکاران (۲۰۱۱)، ملاتونین، پارامترهای استرس اکسیداتیو را کاهش داد و سطوح التهاب سایتوکاین TNF- $\alpha$  را به طور قابل توجهی پایین آورد (۳۵). آلونسو و همکاران (۲۰۰۶) تاثیر ملاتونین بر iNOS و NF- $\kappa$ B را در عضلات اسکلتی بعد از تمرینات شدید بررسی کردند که منجر به قیاس سایتوکاین‌های التهابی TNF- $\alpha$  و IL-6 شد. این نتایج نشان داد که ملاتونین با جلوگیری از بروز استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی NF- $\kappa$ B و بیان بیش از حد iNOS، تاثیرات محافظتی قوی در برابر آسیب‌های ناشی از تمرینات شدید دارد (۶۲).

به نظر می‌رسد TNF- $\alpha$  یک تاثیر دوجانبه در عضله دارد: سطوح بالای این سایتوکاین، کاتابولیسم عضله را احتمالاً به وسیله تاثیر میانجی NF- $\kappa$ B افزایش می‌دهد؛ در حالی که سطوح پایین TNF- $\alpha$  که NF- $\kappa$ B را تحریک نمی‌کند، منجر به تحریک میوزن می‌شود. بخش‌های محافظتی ملاتونین در مدل‌های تجربی مختلفی از آسیب‌های بافتی از جمله انحطاط عضله اسکلتی ناشی از تمرین با کاهش استرس اکسیداتیو و پروکسیداسیون لیپید گزارش شده است و مطالعات متعددی نشان دادند که ملاتونین اعمال ضدالتهابی مهمی دارد. اوچاوا و همکاران (۲۰۱۱) نیز افزایش قابل توجه IL-6 بعد از تمرین شدید را گزارش کردند در حالی که مکمل ملاتونین سطوح IL-6 را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۳۵) این محققان افزایش sTNF-R II بعد از مصرف مکمل ملاتونین را گزارش کردند و اثرات استفاده بیش از حد آن این مولکول اثرات زیان‌آور را محدود کرده و اثرات التهاب TNF را تضعیف می‌کند. به طوری که چنین فرض شده است که با جدا کردن TNF، شکل محلول TNF-R II در دسترس بودن TNF را محدود کرده و متصل به TNF-R I می‌شود؛ یعنی نوع دوم گیرنده که میانجی فعالیت‌های ضدالتهابی سایتوکاین است (۳۵).

یک سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی موثر و متعادل برای جلوگیری از آسیب‌های ناشی از تمرینات شدید حیاتی است و ملاتونین حتی در دوزهای بالا ایمن و غیرسمی است. علاوه بر این ویژگی‌های آمفیفیلیس ملاتونین این امکان را به وجود می‌آورد که به صورت درون و برون سلولی

15. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine reviews*. 1991 May 1;12(2):151-80.

16. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*. 1993 Aug;49(8):654-64.

17. Tamarkin L, Baird CJ, Almeida OF. Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction?. *Science*. 1985 Feb 15;227(4688):714-20.

18. Arendt J. Role of the pineal gland and melatonin in seasonal reproductive function in mammals. *Oxford reviews of reproductive biology*. 1986;8:266-320.

19. Fra Frascini F, Stankov B. High affinity melatonin receptors in the vertebrate brain: Implications for the control of the endogenous oscillatory systems. *Chronobiologia*. 1994 Jan.

20. Gauer F, Masson-Pévet M, Stehle J, Pévet P. Daily variations in melatonin receptor density of rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei are distinctly regulated. *Brain research*. 1994 Mar 28;641(1):92-8.

21. Masson-Pévet M, Gauer F, Schuster C, Guerrero HY. Photic regulation of mt1 melatonin receptors and 2-iodomelatonin binding in the rat and Siberian hamster. *Neurosignals*. 2000;9(3-4):188-96.

22. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin—A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in neurobiology*. 2011 Mar 1;93(3):350-84.

23. Stehle JH, Von Gall C, Korf HW. Melatonin: a clock-output, a clock-input. *Journal of neuroendocrinology*. 2003 Apr;15(4):383-9.

24. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT 1 and MT 2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005 Jul;27(2):101-10.

25. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*. 1994 Nov 1;13(5):1177-85.

26. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995 Sep 12;92(19):8734-8.

27. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: nature's most versatile biological signal?. *The FEBS journal*. 2006 Jul;273(13):2813-38.

28. Hardeland R, Poeggeler B. Melatonin beyond its classical functions. *The Open Physiology Journal*. 2008;1:1-22.

29. Jin X, Von Gall C, Pieschl RL, Gribkoff VK, Stehle JH, Reppert SM, Weaver DR. Targeted disruption of the mouse Mel1b melatonin receptor. *Molecular and cellular biology*. 2003 Feb 1;23(3):1054-60.

30. Hardeland RÜ, Poeggeler BU, Pappolla MA. Mitochondrial actions of melatonin—an endeavor to identify their adaptive and cytoprotective mechanisms. *Abh Sächs Akad Wiss Math-Nat Kl*. 2009;65(Pt 3):14-31.

شده و منافعی تجاری در این راستا وجود ندارد و نویسندگان در قبال ارائه اثر خود وجهی دریافت نموده‌اند. همچنین این اثر قبلا در جای دیگری منتشر نشده و همزمان به نشریه دیگری ارائه نگردیده است.

## منابع

1. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *Journal of the American Chemical Society*. 1958 May;80(10):2587-.

2. Cardinali DP, Rosner JM. Retinal localization of the hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) in the rat. *Endocrinology*. 1971 Jul 1;89(1):301-3.

3. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of pineal research*. 2013 Apr;54(3):245-57.

4. Kvetnoy IM. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *The Histochemical Journal*. 1999 Jan;31(1):1-2.

5. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cellular and molecular life sciences*. 2014 Aug;71(16):2997-3025.

6. Voisin P, Namboodiri MA, Klein DC. Arylamine N-acetyltransferase and arylalkylamine N-acetyltransferase in the mammalian pineal gland. *Journal of Biological Chemistry*. 1984 Sep 10;259(17):10913-8.

7. Mukherjee S, Maitra SK. Gut melatonin in vertebrates: chronobiology and physiology. *Frontiers in endocrinology*. 2015 Jul 22;6:112.

8. Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science*. 1960 Apr 29;131(3409):1312-.

9. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015 Apr 1;61(2-3):77-84.

10. Muñoz-Hoyos A, Amorós-Rodríguez I, Molina-Carballo A, Uberos-Fernández J, Acuña-Castroviejo D. Pineal response after pyridoxine test in children. *Journal of neural transmission*. 1996 Jul 1;103(7):833-42.

11. Zimmermann RC, McDougale CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR, Price LH. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993 May 1;76(5):1160-4.

12. Luboshitzky R, Ophir U, Nave R, Epstein R, Shen-Orr Z, Herer P. The effect of pyridoxine administration on melatonin secretion in normal men. *Neuroendocrinology Letters*. 2002 Jun 1;23(3):213-8.

13. Marczyński TJ, Yamaguchi N, Ling GM, Grodzinska L. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) to the hypothalamus in unrestrained cats. *Experientia*. 1964 Aug;20(8):435-7.

14. Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *Journal of pineal research*. 2009 Sep;47(2):109-26.

31. Hardeland R, Balzer I, Poeggeler B, Fuhrberg B, Una H, Behrmann G, Wolf R, Meyer TJ, Reiter RJ. On the primary functions of melatonin in evolution: mediation of photoperiodic signals in a unicell, photooxidation, and scavenging of free radicals. *Journal of pineal research*. 1995 Mar;18(2):104-11.
32. Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics—drugs that shift rhythms. *Pharmacology & therapeutics*. 1996 Jan 1;69(1):15-36.
33. Rushworth SA, MacEwan DJ. The role of nrf2 and cytoprotection in regulating chemotherapy resistance of human leukemia cells. *Cancers*. 2011 Jun;3(2):1605-21.
34. López-Flores M, Luque-Nieto R, Costa Moreira O, Suárez-Iglesias D, Villa-Vicente JG. Effects of Melatonin on Sports Performance: A Systematic Review. *Journal of Exercise Physiology Online*. 2018 Oct 1;21(5).
35. Ochoa JJ, Díaz-Castro J, Kajarabille N, García C, Guisado IM, De Teresa C, Guisado R. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *Journal of pineal research*. 2011 Nov;51(4):373-80.
36. Farjallah MA, Ghattassi K, Ben Mahmoud L, Graja A, Boudaya M, Elleuch H, Jammoussi K, Sahnoun Z, Souissi N, Chtourou H, Hammouda O. Effect of nocturnal melatonin intake on cellular damage and recovery from repeated sprint performance during an intensive training schedule. *Chronobiology international*. 2020 May 3;37(5):686-98.
37. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International journal of molecular sciences*. 2015 Jan;16(1):378-400.
38. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S, Yongvanit P, Kawanishi S, Murata M. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *International journal of molecular sciences*. 2015 Jan;16(1):193-217.
39. Wei W, Liu Q, Tan Y, Liu L, Li X, Cai L. Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications. *Hemoglobin*. 2009 Oct 1;33(5):370-7.
40. Xie K, Huang S. Regulation of cancer metastasis by stress pathways. *Clinical & experimental metastasis*. 2003 Feb;20(1):31-43.
41. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic MM, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006 Mar 10;160(1):1-40.
42. Blair SN, Wei M. Sedentary habits, health, and function in older women and men. *American Journal of Health Promotion*. 2000 Sep;15(1):1-8.
43. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2001 Jun 1;33(6):S379-99.
44. Hayes C, Kriska A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008 Apr 1;108(4):S19-23.
45. Kraus WE, Slentz CA. Exercise training, lipid regulation, and insulin action: a tangled web of cause and effect. *Obesity*. 2009 Dec;17(S3):S21-6.
46. Burton E, Cavalheri V, Adams R, Browne CO, Boverly-Spencer P, Fenton AM, Campbell BW, Hill KD. Effectiveness of exercise programs to reduce falls in older people with dementia living in the community: a systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:421.
47. Shay CM, Gooding HS, Murillo R, Foraker R. Understanding and improving cardiovascular health: an update on the American Heart Association's concept of cardiovascular health. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015 Jul 1;58(1):41-9.
48. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes*. 2015 Jul 1;64(7):2361-8.
49. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Experimental physiology*. 2010 Jan 1;95(1):1-9.
50. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002 Jan 1;82(1):47-95.
51. McClung JM, Judge AR, Talbert EE, Powers SK. Calpain-1 is required for hydrogen peroxide-induced myotube atrophy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009 Feb;296(2):C363-71.
52. Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Paschalis V, Fatouros IG, Koutedakis Y, Kouretas D. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress. *Sports medicine*. 2008 Jul;38(7):579-606.
53. García-Mauriño S, Pozo D, Carrillo-Vico A, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life sciences*. 1999 Oct 8;65(20):2143-50.
54. Meeking DR, Wallace JD, Cuneo RC, Forsling M, Russell-Jones DL. Exercise-induced GH secretion is enhanced by the oral ingestion of melatonin in healthy adult male subjects. *European journal of endocrinology*. 1999 Jul 1;141(1):22-6.
55. Czuczejko J, Sielski Ł, Woźniak B, Woźniak A, Szewczyk-Golec K. Melatonin supplementation improves oxidative and inflammatory state in the blood of professional athletes during the preparatory period for competitions. *Free radical research*. 2019 Feb 1;53(2):198-209.
56. Cheikh M, Makhlof K, Ghattassi K, Graja A, Ferchichi S, Kallel C, Houda M, Souissi N, Hammouda O. Melatonin ingestion after exhaustive late-evening exercise attenuate muscle damage, oxidative stress, and inflammation during intense short term effort in the following day in teenage athletes. *Chronobiology international*. 2020 Feb 1;37(2):236-47.
57. Ortiz-Franco M, Planells E, Quintero B, Acuña-Castroviejo D, Rusanova I, Escames G, Molina-López J. Effect of melatonin supplementation on antioxidant status and DNA damage in high intensity trained athletes.



- International journal of sports medicine. 2017 Dec;38(14):1117-25.
58. Ishihara R, Barros MP, Silva CM, Borges LD, Hatanaka E, Lambertucci RH. Melatonin improves the antioxidant capacity in cardiac tissue of Wistar rats after exhaustive exercise. *Free Radical Research*. 2021 Jun 7(just-accepted):1-36.
59. Urata Y, Honma S, Goto S, Todoroki S, Iida T, Cho S, Honma K, Kondo T. Melatonin induces  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999 Oct 1;27(7-8):838-47.
60. Leonardo-Mendonça RC, Ocaña-Wilhelmi J, de Haro T, de Teresa-Galván C, Guerra-Hernández E, Rusanova I, Fernández-Ortiz M, Sayed RK, Escames G, Acuña-Castroviejo D. The benefit of a supplement with the antioxidant melatonin on redox status and muscle damage in resistance-trained athletes. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2017;42(7):700-7.
61. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 May 17;45(10):1563-9.
62. Alonso M, Collado PS, González-Gallego J. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. *Journal of pineal research*. 2006 Aug;41(1):8-14.
63. Borges LD, Dermargos A, Junior EP, Weimann E, Lambertucci RH, Hatanaka E. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. *Journal of pineal research*. 2015 Mar;58(2):166-72.
64. Favero G, Rodella LF, Nardo L, Giugno L, Cocchi MA, Borsani E, Reiter RJ, Rezzani R. A comparison of melatonin and  $\alpha$ -lipoic acid in the induction of antioxidant defences in L6 rat skeletal muscle cells. *Age*. 2015 Aug;37(4):1-0.
65. Essig DA, Borger DR, Jackson DA. Induction of heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA in skeletal muscle following contractions. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1997 Jan 1;272(1):C59-67.
66. Lee HT, Xu H, Ota-Setlik A, Emala CW. Oxidant preconditioning protects human proximal tubular cells against lethal oxidant injury via p38 MAPK and heme oxygenase-1. *American journal of nephrology*. 2003;23(5):324-33.
67. Maldonado MD, Manfredi M, Ribas-Serna J, Garcia-Moreno H, Calvo JR. Melatonin administered immediately before an intense exercise reverses oxidative stress, improves immunological defenses and lipid metabolism in football players. *Physiology & behavior*. 2012 Mar 20;105(5):1099-103.
68. Leonardo-Mendonça RC, Martinez-Nicolas A, de Teresa Galván C, Ocaña-Wilhelmi J, Rusanova I, Guerra-Hernández E, Escames G, Acuña-Castroviejo D. The benefits of four weeks of melatonin treatment on circadian patterns in resistance-trained athletes. *Chronobiology international*. 2015 Sep 14;32(8):1125-34.