

멜라토닌 대사를 바탕으로 본 황제내경 소문 사기조신대론 제1장

박신영 · 류호룡 · 조정효¹ · 최정은² · 박상수² · 박미소^{2*}

대전대학교 한의학과 심계내과학교실, 1: 대전대학교 한의학과 간계내과학교실, 2: 대전대학교 대한한방병원 임상시험센터

A Review on Hwangjenaegyeong Somun Sagijosindaelon Chapter One Based on Melatonin Metabolism

Shin Young Park, Horyong Yoo, Junghyo Cho¹, Jungeun Choi², Sangsoo Park², Miso S. Park^{2*}

Department of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University,
1: Department of Hepatology and Hematology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University,
2: Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University

This paper aims to reinterpret an ancient Chinese medical book called "The Yellow Emperor's Classic of Medicine" (Hwangjenaegyeong in Korean) from the perspective of melatonin and antioxidant action. In the main body of the paper, we will first explain the changes in circadian rhythms according to the seasons through the first chapter of Somun "Sagijosindaelon". Spring, summer, autumn, and winter are introduced, and their relevance to disease is discussed. Next, the role of the suprachiasmatic nucleus in regulating circadian rhythms in mammals and the synchronization of peripheral clocks with seasonal changes is described. The relationship between light stimulation and melatonin synthesis is then addressed, noting that melatonin synthesis is normally inhibited in the presence of light and produced in the dark. However, recent studies have shown that there are more forms of melatonin that are produced in the presence of sunlight. Finally, it emphasizes the effect of light exposure on the biological clock and the importance of melatonin produced in the mitochondria, suggesting that we should focus on increasing melatonin levels. This paper reinterprets "The Yellow Emperor's Classic of Medicine" from the perspective of melatonin metabolism and provides insights into healthy living.

keywords : Melatonin, Metabolism, Hwangjenaegyeong, Mitochondria, Seasons

서론

<황제내경(黃帝內經)>은 중국 고대의 의학적 지식과 체계를 담고 있는 가장 오래된 한의학 서적이자 한의학 핵심 교재 중 하나이다. <황제내경>은 음양이론을 통해 인체의 기능과 조화를 설명하고, 질병의 발생과 치료에 음양의 균형을 고려한다. <설문해자(說文解字)>에 의하면, 양(陽)은 "해가 지평선 위로 높이 올라 햇살이 선명하게 보이는 상태"에서 유래하였으며, 낮, 힘, 활동, 따뜻함, 밝음 등의 특성이 여기에 배속된다. 음(陰)은 "구름이 뭉뭉하여 어두운 상태"에서 유래하였으며, 밤, 휴식, 정적, 서늘함, 어둠 등의 특성이 여기에 배속된다. 황제내경에는 양과 음이 상호작용하며 조화를 이루어야 유기체의 건강이 유지될 수 있다는 조화와 균형의 철학이 담겨있다.^{1,2)}

한편, 2017년 미국의 과학자들(Jeffery Hall, Michael Rosbash, and Michael Young)이 생체 시계 유전자(circadian clock gene)의 발견으로 노벨상을 받으면서³⁾ 생체 시계의 분자적 메커니즘 조절을 통한 대사조절이 여러 가지 질환의 병태생리를 조절할 수 있는 해결책이 될 수 있다는 사실이 주목받게 되었다.⁴⁾ 이에 수면과 일주기 리듬 연구들이 축적되며, 빛 자극이 사라졌을 때 분비되는 '어둠의 호르몬' 멜라토닌(N-acetyl-5-methoxytryptamine, melatonin)에 관한 관심도 커졌다.⁵⁾ 생체 시계 유전자에 의하여 형성되는 일주기 리듬(circadian rhythm)이 수면에 영향을 끼치는 내생적 요인이라면, 햇빛, 온도 변화, 음식, 운동, 정기적인 사회적 상호작용과 같은 차이 트게버(Zeitgeber)는 외부 단서가 된다. 가장 강력한 차이 트게버인 빛 자극이 사라졌을 때 솔방울샘(pineal gland)에서 분비되는 멜라토닌 또한 일주기 리듬 조절에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

솔방울샘에서는 밤의 어둠에 의하여 멜라토닌 분비가 촉진되므로, 솔방울샘을 통한 멜라토닌 신호의 지속 시간은 밤이 짧은 여름에는 짧아지며, 밤이 긴 겨울에는 길어진다.⁷⁾ 계절에 따라 신체의 대사가 복합적으로 조절되는데, 이는 낮의 길이 변화에 대하여 시

교차상핵의 앞쪽(rostral) 및 뒤쪽(caudal) 뉴런망이 서로 다르게 반응하는 것과 밀접한 관련이 있다. 빛 자극이 사라지는 야간에는 시교차상핵에 의한 솔방울샘의 제어가 사라지며 멜라토닌 합성 및 방출이 이루어진다. 낮의 길이 변화는 솔방울샘에 의한 멜라토닌 신호의 지속 시간 변화로 이어지며, 이에 따른 갑상선 호르몬 변화가 계절에 따른 자율신경계 및 내분비계 조절에 기인하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 하지만 최근 솔방울샘에서 생산되는 멜라토닌은 전체 인체 내에서 생산되는 멜라토닌의 극히 일부일 뿐이며, 그보다도 태양광의 650~1200 nm 파장 범위의 근적외선(near infrared radiation, NIR) 빛 자극을 통해 생산이 촉진되어 다양한 세포의 미토콘드리아에서 합성되는 멜라토닌이 체내 멜라토닌의 대부분을 차지한다는 연구결과가 보고되고 있다.⁸⁾ 멜라토닌은 생체 내에서 호르몬으로 작용할 뿐 아니라, 세포 내에서는 양친매성(amphiphilic) 항산화제(antioxidant)로 작용하며, 탁월한 항산화 능력이 있어, 세포의 건강에 매우 중요한 기능을 한다. 또한, 식물에서는 멜라토닌이 미토콘드리아뿐 아니라 엽록체에서도 합성이 되며 식물의 생장과 항상성 조절에 여러 가지 기능을 한다.^{9,10)}

일조량은 계절에 따라 변화하기 때문에, 빛에 의해 생성이 조절되는 멜라토닌에 의한 항산화 효능을 극대화하기 위해서는 해가 긴 여름과 해가 짧은 겨울에는 각각 다른 활동 전략을 취하는 것이 건강에 유리할 수 있을 것으로 여겨진다. <황제내경>의 소문 사기조신대론 제1장에는 동북아시아 지역 사계절의 기후변화를 설명하며, 이에 맞추어 생활을 조절하는 방법을 다루고 있다.^{1,2)}

이에 본 논문에서는 사기조신대론 제1장을 일주기 조절, 멜라토닌과 항산화 작용의 관점에서 재해석해 보고자 한다. 먼저, 사기조신대론 제1장을 통하여 계절에 따라 생체리듬이 어떻게 변화하는지, 멜라토닌 합성과 빛의 관계에 관해 기존에 알려진 사실들을 살펴보고자 한다. 이어서, 미토콘드리아에서 합성되는 멜라토닌과 이때 필수적인 자극으로 알려진 근적외선에 관해 살펴보고자 한다. 마지막으로, 계절에 따라 멜라토닌의 작용을 최적화함으로써 건강

Miso S. Park, Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon

E-mail : miso.sophia.park@gmail.com Tel : +82-42-470-9541

Received : 2023/07/05 Revised : 2023/08/14 Accepted : 2023/08/24

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2023.08.37.4.61

Available online at https://kmpath.jams.or.kr

한 생활을 영위하기 위한 방법에 관해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 계절에 따른 생체리듬의 변화

<황제내경>의 소문 <사기조신대론> 제1장에 따르면, 봄은 천지와 만물이 소생하는 시기이다. 하늘과 땅의 봄의 기운을 소우주인 몸 안에서도 잘 받아들이기 위해서는 아침에 일찍 일어나 산책을 하고, 정서적으로 활기차게 생활하며, 밤에 늦게 잠자리에 드는 것이 좋다. 만약 이러한 질서를 거스르게 되면, 간(肝)에 손상을 입게 된다. 여름은 하늘과 땅의 기운이 교류하여 만물이 꽃을 피우는 시기로, 여름의 기운을 잘 받아들이기 위해서는 밤에 늦게 잠자리에 들고, 아침에 일찍 일어나 햇빛을 피하지 말아야 한다. 만약 이러한 여름의 질서를 거스르게 되면, 심(心)이 손상을 입게 된다. 가을은 하늘의 기운은 줄어들고 땅의 기운이 밝아지는 시기로, 가을의 기운을 잘 받아들이기 위해서는 밤에 일찍 자고, 아침 일찍 등이 틀 때 일어나고, 마음을 편안하게 가다듬어야 한다. 이러한 질서를 거스르게 된다면 폐(肺)가 손상을 입게 된다. 마지막으로, 겨울은 물이 얼고 땅이 갈라지는 시기로, 겨울의 기운을 잘 받아들이기 위해서는 밤에 일찍 잠자리에 들고 아침에 해가 뜨기를 기다려 늦게 일어나야 하며 따뜻한 것을 가까이해야 한다. 만일 이러한 질서를 거스르면 신(腎)이 손상을 입게 된다.^{1,2)}

사람을 포함한 포유동물은 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus)의 신경원에서 망막에서부터 전달되는 빛 정보의 일부를 활용하여 외부의 일주기 및 계절 주기의 리듬을 기록하여 체내의 리듬과 에너지 대사를 외부 환경에 적합하게 동기화시킨다.¹¹⁾ 시교차상핵의 신경망(neural network)은 빛 정보를 통하여 입력되는 낮의 길이 차이에 따라 개별 신경원들의 위상 관계를 변화시킴으로써 여름과 겨울을 다르게 기록한다.¹²⁾ 또한, 시교차상핵은 포유동물의 중심 시계(central clock)로 작용하여 체내의 다른 모든 조직과 기관에 있는 말초 시계(peripheral clock)를 조율하여 동기화시키는 역할을 한다. 그러므로, 시교차상핵의 신호가 소실되면 각종 조직과 기관의 말초 시계 리듬이 흐트러져 체내의 리듬과 에너지 대사에 교란이 일어난다. 따라서 포유동물의 대사와 생리 활동이 계절에 맞게 조절되기 위해서는 시교차상핵의 조율 기능이 필수적이다.¹³⁾

2. 멜라토닌과 빛 노출

포유류에서는 외부의 빛 자극이 망막을 통하여 시교차상핵으로 전달되면 시교차상핵에서 분비되는 신경전달물질인 감마-아미노부티르산(gamma-aminobutyric acid, GABA)에 의해 솔방울샘의 멜라토닌 합성 및 방출이 억제되며, 야간에 빛 자극이 사라지면 시교차상핵에 의한 솔방울샘의 제어가 사라지면서 멜라토닌이 합성되고 방출된다.¹³⁾ 멜라토닌은 전구체(precursor)인 세로토닌(serotonin) 및 중간 전구체인 N-아세틸세로토닌(N-acetylserotonin)으로부터 합성된다. 이때 세로토닌을 N-아세틸세로토닌으로 전환시키는 아릴알킬아민 N-아세틸전이효소(arylalkylamine N-acetyltransferase, AANAT)가 속도제한효소(rate limiting enzyme)로 작용하여 멜라토닌 생합성을 조절한다.¹⁴⁾ 솔방울샘의 세포를 포함하는 동물세포에서 AANAT 효소는 미토콘드리아 기질(mitochondrial matrix)에서 발견되어, 멜라토닌은 미토콘드리아 내에서 합성되는 것으로 여겨진다.^{15,16)} 빛 자극이 없는 밤에 솔방울샘에서 분비되는 신경내분비성 멜라토닌은 밤이 긴 겨울철에 더 길게 작용하며, 멜라토닌 수용체 1(melatonin receptor 1, MT1)과 멜라토닌 수용체 2(melatonin receptor 2, MT2)를 가지고 있는 지방조직, 신장, 췌장, 귀밑샘, 부신, 간, 뼈, 피부, 생식관, 면역세포, 심혈관계 등의 말초 기관 및 중추신경계의 다양한 부위에서 여러 가지 작용을 한다.¹⁷⁾

하지만, Zimmerman and Reiter(2019)는 멜라토닌과 인체의 광학에 관한 연구를 수행하여, 멜라토닌에는 야간에 빛 자극이 없을 때 생성되는 순환성 멜라토닌도 있지만, 일주기 리듬과 관계없이 근적외선 자극으로 미토콘드리아 기질에서 생성되는 세포하(subcellular) 멜라토닌도 존재하여, 인체에서 멜라토닌은 크게 두 가지 방법으로 생산된다고 보고하였다.⁸⁾ 솔방울샘에서 생성되는 순환성 멜라토닌은 내분비성(endocrine)으로 작용하는 반면, 개별 세

포 내에서 생성되는 세포하 멜라토닌은 내분비가 아닌 주변분비(paracrine) 및 자기분비(autocrine)를 통해 작용하는 것으로 여겨진다.^{8,18-21)} 세포하 멜라토닌은 적색광 또는 근적외선에 의하여 합성이 촉진되는 것으로 여겨진다.²²⁾ 근적외선 자극은 빛-관문 이온통로(light-gated ion channel)를 활성화시켜 칼슘 이온을 세포 내로 유입시켜 고리형 아데노신 일인산(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 등의 농도를 증가시키며,²³⁾ cAMP 농도 증가는 단백질 인산화효소 A(protein kinase A, PKA)를 증가시키는데, PKA가 AANAT를 인산화시켜 활성화시킴으로써 멜라토닌 생합성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 그 외에도 빛 자극은 핵인자 카파비(nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells, NF- κ B)를 활성화시키고, 활성화된 NF- κ B가 다시 멜라토닌 생합성에 관여하는 AANAT 유전자를 활성화시키는 경로가 밝혀져 있다.²⁴⁾

전체적으로 보았을 때 각각의 세포 안에 있는 미토콘드리아에서 생성되는 세포하 멜라토닌이 신체에서 생성되는 전체 멜라토닌의 대부분을 차지할 것으로 여겨지나, 상대적으로 검출이 어려운 까닭에 솔방울샘에서 생성되는 멜라토닌이 먼저 발견되었고, 멜라토닌은 어둠의 호르몬으로 알려지게 되었다. 그 결과, 현재 솔방울샘에 의해 야간에 생산되는 멜라토닌에 대한 가시광선, 특히 청색광의 영향을 기반으로 연구 개발 및 마케팅에 수십억 달러가 지출되고 있다. 한편, 인공조명 디스플레이 앞에서 90%의 시간을 보내고, 사무실, 학교 및 가정에는 근적외선이 차단되는 창이 설치되어 있어 현대인들은 근적외선이 거의 존재하지 않는 동굴 속에서 생활하고 있다고 해도 과언이 아니다. 반면, 간판, 가로등, 헤드라이트, 조명, 컴퓨터 화면 및 디스플레이에서 방출되는 과도한 양의 가시광선에 노출됨으로써 밤은 사라지고 있다. 저자들은 결론적으로 조명 및 건축 산업이 세포 내 멜라토닌 수치를 더 높이는 데 집중해야 한다고 제안하였다.⁸⁾

Tan 등의 연구진(2023)은 환경적 빛 노출은 유기체의 생체 시계에 영향을 미치는 인체 건강에 중요한 요소이며, 망막을 통한 빛 자극으로 솔방울샘에 의한 멜라토닌 합성이 억제되기 때문에 멜라토닌은 생체에서 어둠에 대한 화학적 표지자로 사용된다고 하였다.²⁵⁾ 따라서 밤에는 특히 망막이 가시광선과 같은 빛 자극에 노출되는 것을 피해야 한다. 하지만 보다 최근에 축적되고 있는 연구 결과에 의하면 햇빛 파장의 큰 부분을 차지하는 근적외선이 미토콘드리아에서 멜라토닌 생성을 촉진한다. 근적외선에 의해 생성되는 세포하 멜라토닌은 강력한 내인성 항산화제로 작용하며, 다양한 질환이 산화 스트레스 및 낮은 멜라토닌 수치와 관련이 있다.^{26,27)} 이에 따라 Tan 등은 일광욕과 같이 햇빛을 활용하는 치료의 유익한 효과는 적어도 부분적으로는 근적외선에 의해 유도된 국소 멜라토닌 생성 증가로 인한 것이라는 사실을 지목하였다. 가시광선과 달리 근적외선은 근육, 뇌, 심지어 뼈까지 인체 깊숙이 침투할 수 있으며, 인체 생물학에 미치는 영향이 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 밤에는 빛 자극을 피하고 낮에는 햇빛을 쬐는 것이 멜라토닌 생산을 통한 건강 증진을 도모하는 데 똑같이 중요하다고 결론지었다.²⁵⁾

3. 멜라토닌의 탁월한 항산화 능력

멜라토닌이 강력한 항산화제로 작용할 수 있는 까닭은 유리기(free radical)를 포착(scavenge)하는 능력이 탁월하며, 멜라토닌이 대사되어 생성되는 하위 대사산물들(downstream metabolites) 역시 항산화 기능이 있기 때문이다.⁹⁾ 멜라토닌은 특히 수산화 라디칼과 반응하여 안정된 분자를 생성함으로써 산화 스트레스를 줄인다. 멜라토닌 한 분자는 최대 약 10개의 반응성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 또는 반응성 질소종(reactive nitrogen species, NOS)을 억제할 수 있다.²⁸⁾ 이것을 멜라토닌의 유리기에 대한 단계적 연쇄반응(cascade reaction)이라고 한다. 반면, 비타민C(vitamin C)와 같은 고전적인 항산화제는 유리기 한두 개만을 제거할 수 있다.^{9,28)}

멜라토닌은 또한 양친매성(amphiphilic) 분자이므로, 세포질, 세포막을 포함한 세포 내 여러 부위에 작용할 수 있다.²⁹⁾ 세포 내에서 비타민 E(vitamin E), 조효소 Q10(coenzyme Q10)과 같은 친지질성(lipophilic) 항산화제는 주로 세포막에 분포하며, 비타민

C, 글루타티온(glutathione)과 같은 친수성(hydrophilic) 항산화제는 주로 세포질에 분포한다. 한편 양친매성인 멜라토닌은 세포질과 세포막에 모두 분포하며 유리기로 인해 산화된 다른 여러 항산화제가 재사용될 수 있도록 환원시킬 수 있다.^{9,29)} 즉, 멜라토닌은 강력한 항산화 작용을 나타내며, 산화 스트레스로부터 세포를 보호하는데 중요한 역할을 한다. 이러한 항산화 작용은 멜라토닌이 다양한 생리적 및 병리적 상황에서 세포와 조직을 보호하고 건강을 증진할 수 있는 메커니즘을 제공한다.

미토콘드리아만을 지닌 동물세포와 달리 식물세포는 엽록체와 미토콘드리아를 모두 가지고 있으며, 엽록체에서도 멜라토닌이 합성되기 때문에 멜라토닌 함유량은 동물세포보다 식물세포에서 더 높게 나타난다. 이러한 멜라토닌은 활성산소를 제거하고 전자 수송 사슬에서 전자 흐름을 조절하는 능력이 있어 미토콘드리아와 엽록체의 기능을 보존하는 데 특히 효과적이다. 에너지와 포도당을 생산하는 과정에서 미토콘드리아와 엽록체에서 많은 활성산소가 생성된다. 멜라토닌은 미토콘드리아와 엽록체에서 항산화 기능을 하여 산화 스트레스로부터 세포소기관을 보호한다. Tan et al.(2013)은 미토콘드리아의 조상으로 여겨지는 자색 비황 박테리아(purple nonsulfur bacteria)인 *Rhodospirillum rubrum*과 엽록체의 조상으로 여겨지는 남조류(cyanobacteria) 또한 멜라토닌을 합성할 수 있음을 제시하며, 이러한 능력이 진화를 통해 유지되었을 것이라는 가설을 제기한다. 저자들은 이를 확증하기 위해서는 추가 연구가 필요하며, 미토콘드리아와 엽록체 이외의 세포의 다른 영역에서도 멜라토닌 생성이 일어날 수 있다는 점에 유의해야 한다는 것을 강조하였다.⁹⁾

이어서, Reiter et al.(2020)은 멜라토닌은 세포와 장기에 손상을 일으킬 수 있는 산화 스트레스에 저항하는 데 중요한 역할을 하며, 미토콘드리아에서 합성되어 미토콘드리아 내에 주로 존재하기 때문에 미토콘드리아가 에너지를 발생시키는 도중에 생성되는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 해로운 영향으로부터 세포를 보호하는 데 특히 효과적이라고 하였다.³⁰⁾ 오작동하는 미토콘드리아는 '미토콘드리아 질병'으로 통칭할 수 있는 수많은 장애를 일으킨다. 그중에서 가장 주목할 만한 질병의 예로는 파킨슨병, 심근병증, 당뇨병, 암이 있다.³¹⁻³³⁾ 미토콘드리아는 세포의 기능 최적화와 생존에 큰 영향을 미치는 다양한 대사과정에 관여한다. 정상 세포에서 미토콘드리아 내막 전자전달계는 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)를 통하여 세포 내에서 에너지원으로 사용되는 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP)을 생산한다. 세포질에서 해당과정(glycolysis)을 통해 생성되는 피루브산(pyruvate)은 미토콘드리아 기질로 운반되고, 아세틸 조효소 A(acetyl coenzyme A, Acetyl CoA)로 전환된다. 아세틸 조효소 A는 세포질의 해당과정을 미토콘드리아 기질 내의 시트르산 회로(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)와 연결하여 ATP 생산을 촉진한다.^{34,35)} 또한, 아세틸 조효소 A는 세로토닌을 멜라토닌의 전구체인 N-아세틸세로토닌으로 변환하는 AANAT의 필수 보조 인자이다. AANAT 활성도는 멜라토닌 합성 속도를 조절한다.³⁶⁾

정상 세포와는 달리 많은 고형 종양 세포 및 병든 세포에서는 세포질에서의 해당과정을 통하여 포도당의 피루브산으로의 전환은 허용되지만, 피루브산이 미토콘드리아로 이동하는 것이 제한되어 미토콘드리아 내의 산화적 인산화는 제한되는데, 이것을 호기성 해당과정(aerobic glycolysis) 또는 바르부르크 효과(Warburg effect)라고 한다. 바르부르크 효과를 통하여 암세포는 빠르게 증식하고 세포자멸사(apoptosis)를 피하며 종양의 특징인 침습성과 전이성을 향상시킨다.³⁷⁻³⁹⁾ 이러한 바르부르크 효과를 시정하는 기능이 있는 물질들을 통틀어 "glycolytics"라고 지칭하며, 멜라토닌 또한 이러한 glycolytics의 하나로, 호기성 해당과정을 산화적 인산화로 전환하는 기능을 하는 것으로 밝혀져 있다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 따라서 미토콘드리아 내에서 생성되는 멜라토닌은 미토콘드리아 자체를 질병으로부터 보호하고 암세포 성장과 전이를 줄이는 데에도 분명한 영향을 미친다고 볼 수 있다.

4. 계절에 따른 멜라토닌 작용의 최적화를 위한 생활방식

<사기조신대론> 제1장에 따르면 일조량은 계절에 따라 변화하기 때문에 해가 긴 여름과 해가 짧은 겨울에는 각각 다른 활동 전

략을 취하는 것이 건강을 영위하는 방법이라는 것을 제시하고 있다.^{1,2)} 해가 점차 길어지는 봄과 여름에는 외부 활동량을 증가시킴으로써 근적외선 자극을 통하여 체세포의 미토콘드리아에서 합성되는 세포하 멜라토닌의 양을 증가시킬 수 있을 것이다. 한편, 해가 점차 짧아지고 밤의 어두운 시간이 길어지는 가을과 겨울에는 점차 외부 활동량을 줄이고 수면 시간을 길게 취함으로써 어두울 때 솔방울샘에서 합성되는 내분비 멜라토닌의 양을 증가시킬 수 있을 것이다. 1958년 Aaron 등이 솔방울샘에서 분리된 멜라토닌을 처음 발견하면서⁴³⁾ 기존에 멜라토닌이 어두울 때 솔방울샘에서 생성되는 호르몬으로만 널리 알려져 낮 동안 근적외선을 통해 미토콘드리아에 의해 멜라토닌이 생성될 수 있다는 사실은 간과된 부분이 크다.⁸⁾ 멜라토닌이 근적외선을 포함하는 햇빛에 의하여 생산될 수 있다는 점에 관심을 가지고, 계절에 따라 생활 속에서 적절한 양의 멜라토닌 생산을 도모한다면 더욱더 건강한 생활을 영위할 수 있다고 본다.

멜라토닌의 합성은 낮과 밤 모두 중요하다. 자외선과 같이 파장이 상대적으로 짧은 빛은 피부 깊숙이 침투하지 못하지만, 파장이 상대적으로 긴 근적외선은 피부 조직 및 골 조직을 투과할 수 있으므로 낮에 근적외선에 의해 유도되는 멜라토닌의 합성은 낮 동안 산화 스트레스로 인한 손상으로부터 신체의 중추 및 말초 조직을 보호하는데 효율적이다.^{8,44)} 한편, 어두운 밤에 솔방울샘세포(pinealocyte)에서 생산되어 내분비성으로 작용하는 멜라토닌은 신체 여러 조직 및 기관에 내분비성으로 작용하며, 또한 낮의 활동 시간 동안 손상되었던 중추 및 말초 조직을 추가로 회복시키는 기능을 한다.⁴⁵⁾ 따라서, 뇌는 낮과 밤에 분비되는 멜라토닌의 항산화 활동에 모두 의존한다. 그러므로, 항산화 작용의 측면에서 낮의 빛 자극과 밤의 어둠 자극 모두 멜라토닌 생산에 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다.

<사기조신대론> 제1장에서는 이러한 낮과 밤, 계절의 리듬에 따라 생활 리듬을 잘 조율하지 못하였을 때 나타날 수 있는 문제가 언급되고 있다. 봄의 질서에 잘 따르지 못하면 간(肝)에 손상을 입게 되며, 여름의 질서를 잘 따르지 못하면 심(心)이 손상을 입게 되며, 가을의 질서에 잘 따르지 못하면 폐(肺)가 손상을 입게 되며, 겨울의 질서를 잘 따르지 못하면 신(腎)이 손상을 입게 된다고 하였다.^{1,2)} <사기조신대론> 제1장에서 언급되는 이러한 계절에 따라 다르게 나타나는 병태생리의 경우 아직 명확한 근거가 밝혀져 있지는 않다. 그러나 간(肝)-근(筋), 심(心)-맥(脈), 폐(肺)-피(皮), 신(腎)-골(骨)을 연결하는 오체(五體) 이론을 기반으로 다음과 같이 해설해 볼 수 있을 것이다.

먼저 봄의 질서에 잘 따르지 못하면 간(肝)에 손상을 입게 된다고 하였다. 내경에 따르면 봄에는 점차 증가하는 낮의 길이에 따라 외부 활동을 점차 증가시키는 것이 적절하다. 봄철에는 대기 온도가 점진적으로 상승하며, 체온 또한 상승하게 된다. 체온 상승에 따라 말초 및 체표 혈류가 상승하게 되면 중심부에 있는 장기 및 근육에는 상대적으로 혈류 공급이 부족해지면서 봄철 피로로 이어질 수 있다.⁴⁶⁾ 운동 및 신체 활동은 근육으로의 혈류량을 증가시키며 혈액 순환을 촉진할 수 있으므로^{47,48)} 적당한 신체 활동을 통해 봄철 피로에 대응할 수 있다. 만약 봄철에 낮 동안 충분한 활동을 하지 못하고, 햇빛을 덜 쬐면 근적외선에 의하여 촉진되는 세포하 멜라토닌의 합성뿐 아니라 자외선에 의하여 촉진되는 비타민 D(vitamin D) 합성 또한 부족해지게 된다. 멜라토닌과 비타민 D는 모두 골격근을 손상으로부터 보호하며, 이러한 보호 작용에 문제가 생기면 근육감소증(sarcopenia)으로 이어질 수 있다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 멜라토닌은 또한 간과 근육, 지방조직, 췌장 등에서 세포 내 칼슘(calcium, Ca²⁺)을 증가시킴을 통해 인슐린 민감성을 증진하고 인슐린 분비 기능 또한 개선하며,⁵²⁾ 유리기를 포착하는 기능 또한 나타내어 활동 시 근육을 보호하는 기능을 하며, 간과 근육 내 글리코겐의 양은 보존시키면서 지방산의 활용을 증가시켜 지구력을 증진시키는 것으로도 밝혀져 있다.⁵³⁾

이어서 여름의 질서를 잘 따르지 못하면 심(心)이 손상을 입게 된다고 하였다. 내경에 따르면 여름에는 햇빛을 피하지 말고 활동적으로 생활하는 것이 적절하다. 또한, 여름철의 높은 온도는 중심 체온과 심박수 증가로 이어지며, 이는 경우에 따라 심장에 부담이 될 수 있다.⁵⁴⁾ 허혈성 심질환 발생은 겨울철 추위에 의해서도 증가하지

만,⁵⁵⁻⁵⁷⁾ 여름철 더위에 의해서도 증가할 수 있다는 근거가 있다.^{58,59)} 이는 온도 증가에 따른 혈관 확장으로 인한 저혈압, 탈수로 인한 혈전 생성과 혈류 저하와도 관련이 있다고 알려져 있다.⁶⁰⁾ 열에 노출되면 피부 혈류가 증가하여 열을 발산시키고, 발한이 증가하여 열을 증발시킨다. 이는 체액량 감소 및 교감신경계 활성화로 이어져, 전부하(preload)가 감소하더라도 박출량을 유지하기 위해 심박수 및 심근 수축력이 증가하게 된다.⁶¹⁾ 심부 체온 상승은 또한 대사 상태 및 산소 소비를 증가시킨다. 이러한 일련의 과정은 취약한 개인에서 요구 허혈(demand ischemia) 또는 죽상 경화반 파열로 이어질 수 있다.⁶²⁾ 체액량 감소 및 불감성 체수분 손실은 혈액 농축 및 응고 과민 상태로 이어져 혈전증 및 심근 허혈의 위험을 더욱 증가시킨다. 체액 이동은 특히 칼륨, 마그네슘 등의 전해질 균형을 방해하여 취약한 개인의 부정맥 위험을 증가시킬 수 있다.⁶³⁾

단순히 낮거나 높은 기온뿐 아니라 일교차에 의한 위험성을 밝힌 연구도 있는데, Lee 등은 일교차 관련 사망 위험이 일반적으로 따뜻한 온도에서 더 높으며, 계절별로는 일반적으로 추운 계절보다 따뜻하거나 온난한 계절에 더 높았음을 밝혔다.⁶⁴⁾ 열과 급격한 온도 변화는 정상적인 순환과 면역 체계를 방해하여 심박수, 혈압, 혈중 콜레스테롤 수치 및 산소 섭취량에 영향을 줄 수 있으며,⁶⁵⁻⁶⁷⁾ 열 관련 스트레스는 건강 상태를 악화시켜 사람들이 일교차의 영향에 더 취약해질 수 있다고 하였다.⁶⁴⁾

이를 토대로 고찰하였을 때, 여름철 혹서기에는 더위 자체로 인해 심혈관계 위험도가 증가할 수 있는데, 이때 더위를 피하기 위한 과도한 피서로 인한 극심한 온도 변화는 그 위험성을 더 증가시킨다고 볼 수 있을 것이다. 내경에서는 여름에 늦게 자고 일찍 일어나고, 해를 싫어하지 말고, 기(氣)가 새어나갈 수 있도록 하며, 아기는 바가 바깥에 있는 것과 같이 하라고 하였는데, 이는 덥다고 너무 실내에만 머무르지 말고 야외 활동을 충분히 하고 적절히 땀을 낼 수 있도록 하며, 과도한 피서로 인한 극심한 기온차로 인해 인체가 스트레스 상황에 놓이지 않도록 하는 것이 심혈관계 건강 유지에 유리하다고 해석될 수 있을 것이다. 또한, 멜라토닌은 고혈압, 허혈-재관류(ischemia-reperfusion)로 인한 심혈관계 손상, 심비대 등으로부터 심혈관계를 보호하는 것으로 밝혀져 있으므로,⁶⁸⁾ 여름철 긴 일조시간 동안 햇빛을 충분히 활용하여 멜라토닌 합성이 충분히 이루어지게 되면 심장질환 예방 효과가 있을 것으로 생각된다.

한편, 여름철의 지나치게 높은 온도는 미토콘드리아의 기능을 저해할 가능성이 있다. 그 예로 무지개송어(rainbow trout) 연구에서 높은 온도는 심장 미토콘드리아의 기능을 저해하는 것으로 밝혀졌다.⁶⁹⁾ 온혈동물(endotherm)의 열 대부분은 미토콘드리아에서 생성되며, 최근 포유류나 조류와 같은 동물에서 미토콘드리아가 가장 잘 작동할 수 있는 온도는 체온보다 약 10°C 높은 50°C 정도일 것이라는 의견이 제시되고 있다.⁷⁰⁾ 그러나 높은 열 자극은 산화스트레스 및 지질, 단백질 변형으로 인한 미토콘드리아 손상으로 이어지므로,^{71,72)} 여름철의 고온은 미토콘드리아 기능에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 충분히 존재한다. 이때, 태양광의 근적외선으로 인하여 합성이 촉진되는 세포하 멜라토닌이 높은 온도로 인한 미토콘드리아 기능 저하에 대해 보호 효과를 나타내는지는 향후 추가 연구가 필요할 것으로 여겨진다. 다만, 열충격단백질(heat shock protein)이 미토콘드리아를 산화 스트레스로부터 선택적으로 보호하며,⁷³⁾ 멜라토닌은 열충격단백질 유전자 발현을 증가시키기 때문에, 심장을 포함하는 여러 장기의 세포들에 대한 보호 효과를 나타낸다는 근거가 축적되어 있다.⁷³⁻⁷⁶⁾

다음으로는, 가을의 질서에 잘 따르지 못하면 폐(肺)가 손상을 입게 된다고 하였다. 내경에 따르면 가을에는 밤에 일찍 자고, 아침 일찍 등이 틀 때 일어나고, 마음을 편안하게 가다듬어야 한다. 미국 뉴욕시의 한 병원에서 진행된 4,486건의 폐기능검사에 기반한 단면 연구 결과에 의하면 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1) 및 일산화탄소확산능(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)은 7~9월 사이에 가장 낮은 것으로 보고되어 있는 반면,⁷⁷⁾ 영국 성인을 대상으로 진행된 다른 연구에서는 FEV1 및 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)의 경우 혈청(serum) 비타민 D 농도와 약한 정적 선형 관계가 있으며, 호흡기 감염 위험의 경우 혈청 비타민 D 농도와 부적

선형 관계가 있음을 확인하였다.⁷⁸⁾ 터키에서 진행된 천식 환자 대상 연구에서도 비타민 D 혈청 농도가 낮아지는 겨울철에 천식 조절 검사(asthma control test) 및 폐기능검사 결과상 문제가 가장 많이 나타났으며, 태양광에 노출되는 정도가 천식의 증상 조절에 영향을 미치는 것으로 보고하였다.⁷⁹⁾ 이러한 점으로 미루어 보아 일조량이 점차 줄어드는 가을철의 경우 여름에 비하여 호흡기 관련 문제가 더욱 빈번하게 나타난다고 볼 수 있을 것이다.

한편, 내분비성으로 작용하는 멜라토닌이 폐혈류를 증가시키지만 폐기도평활근은 수축시키기 때문에 때로는 천식을 악화시키는 원인이 된다는 연구결과가 보고되어 있다.⁸⁰⁾ 천식이 심한 경우 특히 야간에 기도 염증이 심해지며 FEV1이 감소하고 증상 악화가 나타나는 경향이 있는데, 이는 야간의 혈청 멜라토닌 증가와 관련이 있다. 특히 야간에 천식 증상이 악화되는 환자군의 경우에는 야간 혈청 멜라토닌이 정점을 이루는 시간에 지연이 나타나는 것으로 밝혀졌는데, 그 원인은 불분명하다. 다만, 연구진들은 천식 환자에 대한 전신 코르티코스테로이드 요법이 멜라토닌 일주기 리듬을 변화시키며, 코르티코스테로이드 시간 요법을 통하여 야간 천식 환자의 기도 염증을 감소시킬 수 있다는 사실이 밝혀져 있다는 점을 주목하였다.⁸¹⁾ 이러한 연구결과들로 미루어 보아 일조량이 점차 줄어듦과 밤이 점차 길어지는 가을철에는 동이 틀 때 기상하여 아침 태양광을 통하여 일주기 리듬을 적절하게 조율하는 것이 호흡기 건강에 긍정적인 영향을 미칠 수 있을 것으로 사료된다.

마지막으로 겨울의 질서를 잘 따르지 못하면 신(腎)이 손상을 입게 된다고 하였다. 내경에 따르면 밤이 긴 겨울철에는 일찍 잠자리에 들고 아침에 해가 뜨기를 기다려 늦게 일어나는 것이 적절하다. 이는 겨울철 일조량이 감소하며 햇빛이 없는 어두운 시간이 증가하면서, 야간에 솔방울샘에서 분비되는 내분비성 멜라토닌 신호가 극대화되는 것과 관련지어 해석할 수 있다. 내분비성으로 작용하는 멜라토닌은 골아세포(osteoblast)의 분화 및 생성, 그리고 골형성(bone formation)을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 반면, 교대 근무 등으로 인한 일주기 리듬 교란이나 야간 빛 자극 등은 골소실(bone loss) 및 골절 위험의 증가로 이어질 수 있다.^{82,83)} 따라서, 일조량이 줄어들고 밤의 길이가 길어지는 겨울철에는 충분히 긴 시간 동안 수면을 취하고 솔방울샘에 의한 내분비성 멜라토닌 신호를 극대화하는 것이 건강을 유지하는 데 효과적이라고 볼 수 있을 것이다.

결론

본 논문에서는 <황제내경 소문 사기조신대론> 제1장의 의미를 멜라토닌과 항산화 작용의 관점에서 재해석해 보았다. <사기조신대론> 제1장에서 일조량은 계절에 따라 변화하기 때문에 해가 긴 여름과 해가 짧은 겨울에는 각각 다른 활동 전략을 취하는 것이 건강한 생활을 영위하는 방법이라는 것을 제시하고 있다. 기존에 멜라토닌이 야간에 솔방울샘에서 분비되는 어둠의 호르몬으로만 알려져 있었기 때문에, 낮 동안 햇빛 자극을 통해 미토콘드리아를 가지고 있는 여러 세포에서 생성될 수 있는 세포하 멜라토닌의 경우 간과되었던 부분이 있다. 하지만 멜라토닌의 합성에 있어 낮과 밤은 모두 중요하다. 낮에는 태양광의 근적외선에 의해 세포하 멜라토닌 합성이 유도되며, 세포하 멜라토닌은 주변분비 또는 자가분비 작용을 통해 낮 동안 산화적 손상으로부터 중추 및 말초 다양한 조직들을 효과적으로 보호한다. 근적외선 자극은 미토콘드리아에서 멜라토닌 생산을 크게 좌우할 뿐만 아니라, 갈색지방조직이나 근육 등에서도 멜라토닌 생성을 유도한다. 한편, 밤에 활성화되는 멜라토닌은 솔방울샘에서 합성되어 혈류를 통해 내분비 작용을 한다. 사기조신대론 제1장에 잘 드러나 있는 생활방식을 참고하여 계절에 따라 생활 속에서 적절한 양의 햇빛 자극을 받고 수면을 취하면서 멜라토닌 생산 최적화를 도모한다면 더욱더 건강한 생활을 영위할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 2023학년도 대전대학교 교내학술연구비 지원에 의해 연구되었음.

References

- MEDICCLASSICS [internet]. Daejeon: Korea Institute of Oriental Medicine. [2015]-. [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.medicclassics.kr/>
- Park M, Yoo H, Cho J, Hur W. Lifestyles according to the seasons in the <Hwangjenaegyong Somun Sagijosindaelon> re-examined from the perspective of modern researches on circadian clock. *Korean J Subhealth Med.* 2023;4(1):11-22.
- Klarsfeld A, Birman S, Rouyer F. L'horloge circadienne à l'heure Nobel. *Médecine/sciences.* 2018;34(5):480-4.
- Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(4):227-41.
- Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more-occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:2001-18.
- Rawashdeh O, Maronde E. The hormonal Zeitgeber melatonin: role as a circadian modulator in memory processing. *Front Mol Neurosci.* 2012;5:27.
- Gorman MR. Temporal organization of pineal melatonin signaling in mammals. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;503:110687.
- Zimmerman S, Reiter RJ. Melatonin and the optics of the human body. *Melatonin Res.* 2019;2(1):138-60.
- Tan DX, Manchester LC, Liu X et al. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J Pineal Res.* 2013;54(2):127-38.
- Sun C, Liu L, Wang L et al. Melatonin: A master regulator of plant development and stress responses. *J Integr Plant Biol.* 2021;63(1):126-45.
- Coomans CP, Ramkisoensing A, Meijer JH. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Front Neuroendocrinol.* 2015;37:29-42.
- Meijer JH, Michel S, VanderLeest HT, Rohling JH. Daily and seasonal adaptation of the circadian clock requires plasticity of the SCN neuronal network. *Eur J Neurosci.* 2010;32(12):2143-51.
- Kalsbeek A, Cutrera RA, Van Heerikhuizen JJ, Van Der Vliet J, Buijs RM. GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rat. *Neurosci.* 1999;91(2):453-61.
- Chattoraj A, Liu T, Zhang LS, Huang Z, Borjigin J. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:237-43.
- Kerenyi NA, Sotonyi P, Somogyi E. Localizing acetyl-serotonin transferase by electron microscopy. *Histochemistry.* 1975;46(1):77-80.
- Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Mol.* 2018;24(2):509.
- Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028.
- Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, Reiter RJ. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol.* 2019;10:249.
- Tan DX, Manchester LC, Liu X, Rosales-Corral SA, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J Pineal Res.* 2013;54(2):127-38.
- Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Mauriño S, Reiter RJ, Guerrero JM. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.* 2004;18(3):537-9.
- Suofu Y, Li W, Jean-Alphonse FG, Jia J, Khattar NK, Li J, Baranov SV, Leroni D, Mihalik AC, He Y, Cecon E. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(38):E7997-8006.
- Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Watkins III JB, Eells JT, Henshel DS. Melatonin as a principal component of red light therapy. *Med Hypotheses.* 2007;69(2):372-6.
- Yadav A, Gupta A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017;33(1):4-13.
- Odinokov D, Hamblin MR. Aging of lymphoid organs: Can photobiomodulation reverse age-associated thymic involution via stimulation of extrapineal melatonin synthesis and bone marrow stem cells?. *J Biophotonics.* 2018;11(8):e201700282.
- Tan DX, Reiter RJ, Zimmerman S, Hardeland R. Melatonin: Both a messenger of darkness and a participant in the cellular actions of non-visible solar radiation of near infrared light. *Biol.* 2023;12(1):89.
- Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-78.
- Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, Akinseye OA, Kendzerska T, Buttoo K, Dhandapani PS, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and human cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(2):122-32.
- Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?. *J Pineal Res.* 2007;42(1):28-42.
- Asghari MH, Abdollahi M, de Oliveira MR, Nabavi SM. A review of the protective role of melatonin during phosphine-induced cardiotoxicity: focus on mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(3):236-43.
- Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. Melatonin in mitochondria: mitigating clear and present dangers. *Physiol.* 2020;35:86-95.
- Craven L, Alston CL, Taylor RW, Turnbull DM. Recent advances in mitochondrial disease. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2017;18:257-75.
- Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):1-22.
- Ma Z, Xin Z, Di W, Yan X, Li X, Reiter RJ, Yang Y. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:3989-98.
- Akins NS, Nielson TC, Le HV. Inhibition of glycolysis and glutaminolysis: an emerging drug discovery

- approach to combat cancer. *Curr Top Med Chem.* 2018;18(6):494-504.
35. Palmeira CM, Moreno AJ. *Mitochondrial bioenergetics.* New York: Humana New York: 2018.
 36. Hickman AB, Klein DC, Dyda F. Melatonin biosynthesis: the structure of serotonin N-acetyltransferase at 2.5 Å resolution suggests a catalytic mechanism. *Mol Cell.* 1999;3(1):23-32.
 37. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211-8.
 38. Schwartz L, T Supuran C, O Alfarouk K. The Warburg effect and the hallmarks of cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017;17(2):164-70.
 39. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg effect of melatonin: a proposed mechanism to explain its inhibition of multiple diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):764.
 40. Blask DE, Dauchy RT, Dauchy EM, Mao L, Hill SM, Greene MW, Belancio VP, Sauer LA, Davidson L. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: impact on the Warburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. *PLoS One.* 2014;9(8):e102776.
 41. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Liu C, Manucha W, Abreu-Gonzalez P, Dominguez-Rodriguez A. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. *Melatonin Res.* 2020;3(3):362-79.
 42. Reiter RJ, Sharma R, Pires de Campos Zuccari DA, de Almeida Chuffa LG, Manucha W, Rodriguez C. Melatonin synthesis in and uptake by mitochondria: implications for diseased cells with dysfunctional mitochondria. *Future Med Chem.* 2021;13(04):335-9.
 43. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *J Am Chem Soc.* 1958;80(10):2587.
 44. Henderson TA, Morris LD. Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain?. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;2191-208.
 45. Samanta S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(5):1346-67.
 46. Johnson JM, Minson CT, Kellogg Jr DL. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol.* 2011;4(1):33-89.
 47. Laughlin MH. Skeletal muscle blood flow capacity: role of muscle pump in exercise hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1987;253(5):H993-1004.
 48. Saltin B, Rådegran G, Koskolou MD, Roach RC. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(3):421-36.
 49. Gunton JE, Girgis CM. Vitamin D and muscle. *Bone Rep.* 2018;8:163-7.
 50. Emini-Sadiku M, Morina-Kuqi N. Concealing clothing leading to severe vitamin D deficiency, osteomalacia and muscle weakness. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(13):2146.
 51. Stacchiotti A, Favero G, Rodella LF. Impact of melatonin on skeletal muscle and exercise. *Cells.* 2020;9(2):288.
 52. Agil A, Elmahallawy EK, Rodriguez-Ferrer JM, Adem A, Bastaki SM, Al-Abbadi I, Solano YF, Navarro-Alarcon M. Melatonin increases intracellular calcium in the liver, muscle, white adipose tissues and pancreas of diabetic obese rats. *Food Funct.* 2015;6(8):2671-8.
 53. Mazepa RC, Cuevas MJ, Collado PS, Gonzalez-Gallego J. Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. *Life Sci.* 1999;66(2):153-60.
 54. Cheung SS, McLellan TM, Tenaglia S. The thermophysiology of uncompensable heat stress: physiological manipulations and individual characteristics. *Sports Med.* 2000;29:329-59.
 55. Zafeiratou S, Samoli E, Dimakopoulou K, Rodopoulou S, Analitis A, Gasparrini A, Stafoggia M, De'Donato F, Rao S, Monteiro A, Rai M. A systematic review on the association between total and cardiopulmonary mortality/morbidity or cardiovascular risk factors with long-term exposure to increased or decreased ambient temperature. *Sci Total Environ.* 2021;772:145383.
 56. Hermel M, Pelter M, Jordan T, Latif A, Gad MM, Slipczuk L, Kalra D, Virani SS. Highlights of Cardiovascular Disease Prevention Studies Presented at the 2022 European Society of Cardiology Congress. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(12):981-93.
 57. Zhang YQ, Yu CH, Bao JZ. Acute effect of daily mean temperature on ischemic heart disease mortality: a multivariable meta-analysis from 12 counties across Hubei Province, China. *Chin J Prev Med.* 2016;50(11):990-5.
 58. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of ambient temperature on the incidence of myocardial infarction. *Heart.* 2009;95(21):1760-9.
 59. Alahmad B, Khraishah H, Royé D, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Papatheodorou SI, Achilleos S, Acquotta F, Armstrong B, Bell ML, Pan SC. Associations between extreme temperatures and cardiovascular cause-specific mortality: results from 27 countries. *Circulation.* 2023;147(1):35-46.
 60. Morimoto H. Association Analysis Identifies Risk of Ischemic Heart Disease When Temperature Increases. *Int'l J Soc Sci Stud.* 2016;4:55.
 61. Crandall CG, Wilson TE. Human cardiovascular responses to passive heat stress. *Compr Physiol.* 2015;5(1):17-43.
 62. Peters A, Schneider A. Cardiovascular risks of climate change. *Nature Reviews Cardiology.* 2021;18(1):1-2.
 63. Liu C, Yavar Z, Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(11):H1793-812.
 64. Lee W, Kim Y, Sera F, Gasparrini A, Park R, Michelle Choi H, Prifti K, Bell ML, Abrutzky R, Guo Y, Tong S, de Sousa Zanotti Stagliorio Coelho M, Nascimento Saldiva PH, Lavigne E, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Ryti NRI, Pascal M, Goodman P, Zeka A, Hashizume M, Honda Y, Hurtado Diaz M, César Cruz J, Overcenco A, Nunes B, Madureira J, Scovronick N, Acquotta F, Tobias A, Vicedo-Cabrera AM, Ragetti MS, Guo YL, Chen BY, Li S, Armstrong B, Zanobetti A, Schwartz J, Kim H. Projections of excess mortality related to diurnal temperature range under climate change scenarios: a multi-country modelling study. *Lancet Planet Health.* 2020;4(11):e512-21.
 65. Garrett AT, Goosens NG, Rehrer NG, Patterson MJ, Cotter JD. Induction and decay of short-term heat acclimation. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107:659-70.

66. Garrett AT, Rehrer NJ, Patterson MJ. Induction and decay of short-term heat acclimation in moderately and highly trained athletes. *Sports Med.* 2011;41:757-71.
67. Halonen JI, Zanobetti A, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Relationship between outdoor temperature and blood pressure. *Occup Environ Med.* 2011;68(4):296-301.
68. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, Mirazimi SM, Dashti F, Amiri A, Khan H, Asemi Z, Reiter RJ, Hamblin MR, Mirzaei H. Evidence for the benefits of melatonin in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:888319.
69. Michaelsen J, Fago A, Bundgaard A. High temperature impairs mitochondrial function in rainbow trout cardiac mitochondria. *J Exp Biol.* 2021;224(9):jeb242382.
70. Lane N. Hot mitochondria?. *PLoS Biol.* 2018;16(1):e2005113.
71. Mujahid A, Pumford NR, Bottje W, Nakagawa K, Miyazawa T, Akiba Y, Toyomizu M. Mitochondrial oxidative damage in chicken skeletal muscle induced by acute heat stress. *J Poult Sci.* 2007;44(4):439-45.
72. Belhadj Slimen I, Najar T, Ghram A, Dabbebi H, Ben Mrad M, Abdrabbah M. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(7):513-23.
73. Polla BS, Kantengwa S, Francois D, Salvioli S, Franceschi C, Marsac C, Cossarizza A. Mitochondria are selective targets for the protective effects of heat shock against oxidative injury. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(13):6458-63.
74. Deng SL, Sun TC, Yu K, Wang ZP, Zhang BL, Zhang Y, Wang XX, Lian ZX, Liu YX. Melatonin reduces oxidative damage and upregulates heat shock protein 90 expression in cryopreserved human semen. *Free Radic Biol Med.* 2017 Dec 1;113:347-54.
75. Bonior J, Jaworek J, Konturek SJ, Pawlik WW. Increase of heat shock protein gene expression by melatonin in AR42J cells. *J Physiol Pharmacol.* 2005 Sep 1;56(3):471.
76. Prado NJ, Casarotto M, Calvo JP, Mazzei L, Ponce Zumino AZ, García IM, Cuello-Carrión FD, Fornés MW, Ferder L, Diez ER, Manucha W. Antiarrhythmic effect linked to melatonin cardiorenal protection involves AT 1 reduction and Hsp70-VDR increase. *J Pineal Res.* 2018 Nov;65(4):e12513.
77. Strachan P, Medarov BI. Seasonal variation in lung function. *Chest.* 2005;128(4):173S.
78. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433-40.
79. Batmaz SB, Arikoğlu T, Tamer L, Eskandari G, Kuyucu S. Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2018;35(1):99-105.
80. Weekley LB. Influence of melatonin on bovine pulmonary vascular and bronchial airway smooth muscle tone. *Clin Auton Res.* 1995;5:53-6.
81. Sutherland ER, Ellison MC, Kraft M, Martin RJ. Elevated serum melatonin is associated with the nocturnal worsening of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):513-7.
82. Munmun F, Witt-Enderby PA. Melatonin effects on bone: implications for use as a therapy for managing bone loss. *J Pineal Res.* 2021;71(1):e12749.
83. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem.* 1999;274(31):22041-7.