

**ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В
КАЧЕСТВЕ АДЬЮВАНТА ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Постникова Виктория Владимировна, ассистент факультета экологии и инжиниринга ФГБОУ ВО «Нижевартовский государственный университет»;

Погоньшева Ирина Александровна, кандидат биологических наук, доцент факультета экологии и инжиниринга ФГБОУ ВО «Нижевартовский государственный университет».

Статья является обзором зарубежных научных исследований, рассматривающих применение мелатонина не только как регулятора циркадных ритмов, но и как одно из эффективных средств борьбы с заболеванием COVID-19. Учёные предполагают, что мелатонин влияет на тяжесть течения коронавирусной инфекции, однако, более детальное изучение этого вопроса требует дополнительных экспериментов и клинических исследований.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, мелатонин, здоровье человека.

**FOREIGN EXPERIENCE OF USING MELATONIN AS AN ADJUVANT
FOR COVID-19 (REVIEW)**

Postnikova Victoria Vladimirovna, assistant lecturer at the Department of Ecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Nizhnevartovsk State University».

Pogonysheva Irina Alexandrovna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Ecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Nizhnevartovsk State University».

The article is a review of foreign scientific studies considering the use of melatonin not only as a regulator of circadian rhythms, but also as one of the effective methods against COVID-19 disease. Scientists suggest that melatonin affects the severity of the coronavirus infection, however, a more detailed study of this issue requires additional experiments and clinical studies.

Key words: COVID-19 pandemic, melatonin, human health.

Эпидемия COVID-19, с момента начала своего появления, кардинально изменила жизни людей, став причиной не только многочисленных летальных исходов, но и негативных последствий, сказывающихся на здоровье населения. Несмотря на прогрессивное общество, а также существующие в XXI веке инновации, наличие различного рода мутаций вируса и их недостаточная изученность делают борьбу как с самой пандемией, так и с её последствиями, продолжительной и непредсказуемой.

На протяжении последних десятков лет значительный интерес учёных вызывает мелатонин, который секретируется шишковидной железой и более известен как гормон сна, участвующий в регуляции циркадных ритмов.

Мелатонин был открыт профессором дерматологии из Йельского университета Аароном Лернером в 1958 году. Занимаясь изучением витилиго, он обратил внимание на опубликованную в 1917 году статью К. Маккорда и Ф. Аллена, в которой говорилось о том, что измельчённые эпифизы коров способствовали осветлению покровов головастиков. Профессором был инициирован многолетний поиск активного компонента, оказывающего осветляющее воздействие, который долгое время был безуспешным, однако, его исследовательской группе всё же удалось идентифицировать структуру основного действующего вещества, которое впоследствии и получило название «мелатонин» [2].

Только спустя 30 лет мелатонин был обнаружен в одноклеточной водоросли (*Gonyaulax polyedra*), в 1993 г. его нашли в высших растениях, а к настоящему времени установлено его наличие практически во всех организмах нашей планеты – от прокариот до эукариот, от животных до растений [5, 9].

В процессе активного изучения нейроэндокринных и молекулярных механизмов формирования иммунного ответа человека, ученые выяснили, что мелатонин несёт особую значимость в патогенезе некоторых заболеваний за счёт своего антиоксидантного, противоопухолевого, противовоспалительного, противовирусного, нейропротекторного и антибактериального эффекта [8].

К примеру, многочисленные опыты *in vitro* / *in vivo* выявили способность основного гормона эпифиза тормозить рост злокачественных образований [4, 6, 17, 22]. Ещё до открытия мелатонина несколько исследований XX века выявили увеличение риска опухолей после удаления шишковидной железы. Кроме того, масштабное клинико-эпидемиологическое исследование, проводимое в 1945-1954-х годах в США, подтвердило связь между образованием кальцификатов шишковидной железы, негативно сказывающихся на синтезировании мелатонина, и заболеваемостью раком молочной железы [4, 13].

Согласно опубликованным данным, различные виды нарушений сна, включая недосыпание, негативно влияют на биохимические процессы организма, что в последствие может повлиять на профиль приобретённого или врождённого иммунного ответа, повышая риск развития некоторых воспалительных и инфекционных заболеваний [3, 10].

Возбудитель коронавируса, проникая в клетки организма, запускает инфекционный процесс. Опасность заражения заключается в том, что при активации системы врождённого иммунитета, может возникнуть усиление производства и высвобождения цитокинов и хемокинов, приводящих к развитию сильной воспалительной реакции. Это явление несёт название «цитокиновый шторм» и, по сути, является агрессивной провоспалительной реакцией в совокупности с недостаточной противовоспалительной реакцией, что становится причиной потери гомеостаза иммунного ответа. Вследствие значительного и/или продолжительного повышения уровня цитокинов воспаления, которые

оказывают повреждающее действие на окружающие органы и ткани, снижая различия между «своим» и «чужеродным», «запускается» процесс аутоагрессии [1, 7].

Данный процесс приводит к нарушению коагуляции, чрезмерному оксидативному стрессу, при котором в организме становится слишком много свободных радикалов, а также повреждению жизненно важных органов и нарушению функций иммунной системы. В конечном счёте, эти проявления прогрессируют и приводят к развитию тромбгеморрагического синдрома (ДВС-синдром), сопровождающегося несвёртываемостью крови и массивными кровоизлияниями. Усугубление данных нарушений приводит к расстройствам центральной нервной системы (ЦНС), почечной и печеночной недостаточности, а также к полиорганной недостаточности, имеющей 85% летальности при нарушении функции трёх и более органов [1].

Стоит отметить, что гиперцитокинемия зависит от индивидуальных особенностей организма, наличия сопутствующих заболеваний, а также принимаемых лекарственных средств, следовательно, степень тяжести заболевания является непрогнозируемым явлением [23].

Несмотря на то, что роль мелатонина в поддержании иммунного гомеостаза организма ещё не определена до конца [8], учёные активно изучают новые аспекты терапии инфицированных COVID-19 с использованием мелатонина, что позволяет не только найти эффективное средство для борьбы с пандемией, но и глубже разобраться в ценности мелатонина для организма человека и процессах, связанных с ним.

Согласно эндосимбиотической теории, митохондрии (и некоторые другие органеллы эукариотических клеток) появились в результате эволюционного процесса ранее свободноживущих прокариот. Учитывая исследования, обнаружившие мелатонин в митохондриях, а также исследования, отмечающие высокий уровень его содержания в данных компонентах клеток, было высказано предположение о синтезе мелатонина

в митохондриях, что в последствии было документально подтверждено американским исследованием от 2017 года, гласившим, что синтез мелатонина осуществляется в митохондриальном матриксе [14, 20].

В настоящее время считается, что выработка мелатонина происходит в большинстве клеток организмов, включая макрофаги легких человека. Вследствие COVID-19, митохондрии макрофагов не могут синтезировать мелатонин, что приводит к воспалительной реакции, а также массивным повреждениям в бронхиальном дереве, являющимися первичными признаками заболевания COVID-19. Таким образом, учёные предполагают, что мелатонин способен ингибировать цитокиновый шторм, вызванный COVID-19, а значит он может быть использован в качестве дополнения при лечении коронавирусной инфекции, сокращая количество летальных исходов и ускоряя процесс выздоровления [20, 24].

Исследование, проведённое на Филиппинах в 2020 году, выявило положительную динамику в процессе лечения заражённых коронавирусной инфекцией с помощью мелатонина. Общее количество испытуемых составило 58 человек. Среди пациентов с коронавирусной инфекцией, в чьё лечение был включен мелатонин, никому не потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), при этом, пациенты пребывали в больнице в среднем 7-9 дней. Среди пациентов с положительным ПЦР-тестом на COVID-19, в лечении которых не использовался мелатонин, отмечается 35% умерших, для 20% потребовалась ИВЛ. Среди пациентов с отрицательным ПЦР-тестом на COVID-19 (но с наибольшей вероятностью заражения, с учётом результатов обследований), в лечении которых не применялся мелатонин, отмечается 40% умерших, для 27% потребовалась ИВЛ. Пациенты, в лечении которых не использовался мелатонин, пребывали в больнице в среднем 13 дней. При этом, у пациентов, принимающих мелатонин, не было отмечено значительных побочных эффектов, за исключением повышенной сонливости [19].

Возможность улучшения состояния пациентов и их скорого выздоровления, благодаря использованию низких доз мелатонина, была подтверждена исследованием ученых из Ирана, которое также было проведено в 2020 году. Для участия в исследовании было отобрано 74 кандидата, которые затем были разделены на две равные группы: контрольная и экспериментальная (которая получала не только стандартную помощь, но и небольшие дозы мелатонина по три раза в день на протяжении 14 дней). В ходе отсева контингента, возникшего в результате нарушения валидности эксперимента испытуемыми или появившихся осложнений, затрудняющих получение объективных данных о воздействии мелатонина на организм, только 44 человека были обследованы после завершения эксперимента (контрольная группа – 20 человек, экспериментальная – 24). У пациентов, получавших мелатонин, отмечалось меньше проблем с функционированием респираторной системы, включая кашель (4% против 25% контрольной группы) и одышку (0% против 15%). Также среди контингента интервенционной группы наблюдалась меньшая утомляемость (8% против 30%). Сравнение лабораторных и рентгенологических результатов показало снижение уровня С-реактивного белка (4% против 25%) и меньшую степень поражения легких (4% против 25%) в группе испытуемых, по сравнению с контрольной группой [15].

В том же году американские учёные опубликовали результаты ретроспективного анализа 791 пациента с COVID-19, в лечении которых применялась эндотрахеальная интубация. Исследование показало заметно более низкий риск смертности у пациентов, получавших мелатонин. При этом, для пациентов, требующих искусственной вентиляции лёгких и не болеющих коронавирусной инфекцией, подобной пользы от мелатонина обнаружено не было [25].

Комплексную картину влияния терапии с применением мелатонина, в частности, на пациентов с сопутствующими заболеваниями, выявило

исследование учёных из Ирака, опубликованное в 2021 году. Общее количество испытуемых составило 158 человек (интервенционная группа – 82 человека, контрольная группа - 76). В ходе обследования было выявлено, что сопутствующие заболевания присутствовали у 70% пациентов (ишемическая болезнь, артериальная гипертензия, астма и сахарный диабет). На 17-й день терапии развитие тромбоза наблюдалось преимущественно в контрольной группе – 24% (против 11% из интервенционной). В этот же период отмечаются более частые случаи развития сепсиса среди пациентов контрольной группы (35,5% против 8,5%). Среди пациентов, в терапии которых использовался мелатонин, зафиксирован 1 летальный случай, в то время как в контрольной группе отмечалось 13 случаев [16].

Исследование итальянских учёных, опубликованное в конце 2021 года, также продемонстрировало улучшение состояния пациентов с COVID-19 при терапии с применением мелатонина. Общее количество исследуемого контингента составило 80 человек (40 человек в группе наблюдения и 40 человек в группе контроля), средний возраст - 72 года. Пациенты из первой группы получали по 2 мг мелатонина пролонгированного действия. Медиана сна у данной группы составила 6 часов, в то время как в контрольной группе - 5 часов. Учёные отмечают статистически значимое снижение эпизодов делирия (нейрокогнитивного расстройства) у пациентов группы наблюдения, а также меньшее количество дней общей госпитализации, по сравнению со второй группой. Довольно значимым в данном исследовании является сравнение количества пациентов, переведённых в отделение интенсивной терапии, а также количество летальных исходов. По оценке данных, терапия с применением мелатонина сократила количество тяжёлых пациентов и смертей в два раза по сравнению с контрольной группой (7,5% против 15% в обоих случаях) [11].

Ретроспективный анализ данных госпитализированных пациентов Испании, опубликованный в январе 2022 года, также подтвердил низкую смертность среди пациентов, в чьём лечении использовался мелатонин. Смертность данного контингента составила 11% по сравнению с 24% контрольной группы. Анализ был проведён на основе достаточно большой выборки пациентов, но для достоверности полученных данных при сравнении и анализе, контингент был уравнен до 224 человек в каждой группе [26].

Весной 2022 года были опубликованы результаты когортного исследования из Ирана, основанного на данных о пациентах и их состоянии здоровья в период с марта по июнь 2020 года. В выборке участвовал 31 пациент, среди них – 12 человек, получавших 15 мг мелатонина ежедневно. Средний возраст составил более 60 лет в обеих исследуемых группах. При оценке коморбидности среди контингента обеих групп, данные показали распространение гипертонии и диабета. Учёные отмечают, что мелатонин не имел существенного влияния на продолжительность интенсивной терапии по сравнению с группой, не получавшей добавки в виде мелатонина. Однако, они отмечают незначительное снижение смертности в группе, получавшей дополнение к терапии, а также сообщают об уменьшении риска снижения количества тромбоцитов у пациентов данной выборки. При этом, незначительную разницу в смертности исследователи обосновали небольшим количеством выбранного контингента, что могло существенно повлиять на итоговые результаты [18].

На данный момент существует достаточно большое количество зарубежных научных трудов, подчёркивающих пользу мелатонина при терапии различных заболеваний и указывающих на возможные положительные эффекты его применения в качестве адъюванта при COVID-19. Большая часть этих трудов приходится на обзоры литературы и комментарии к публикациям, в связи с чем, с точки зрения клинических

испытаний и биохимических исследований, этот вопрос всё ещё остается малоизученным, особенно на территории России [11, 12, 21].

В настоящее время в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США зарегистрировано восемь клинических исследований, связанных с лечением мелатонином (или терапией агонистами мелатонина) у пациентов с COVID-19. На момент написания статьи, некоторые исследования уже были завершены, однако результаты опубликованы не были. Тем не менее, широкий интерес к данному вопросу, а также его многочисленные обсуждения, подталкивающие учёных к более детальным исследованиям, дают надежду на то, что в скором времени научное сообщество найдёт комплексное эффективное средство для борьбы с мировой пандемией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и "цитокиновый шторм". Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. № 4. С. 13-25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
2. Касумян А.Б., Полуэктов М.Г. К 60-летию открытия мелатонина. Перевод оригинальной статьи А. Лернера // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 35. С. 86-87.
3. COVID-19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна? / Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Шумейко А.А. [и др.] // Артериальная гипертензия. 2020. № 4. С. 468-484.
4. Мелатонин - известные и новые области клинического применения / Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 2. С. 74-78.
5. Мелатонин: теория и практика / Беспятовых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. [и др.]; под редакцией Рапопорта С.И., Голиченкова В.А. М.: Медпрактика-М, 2009. 100 с.

6. Перспективы использования мелатонина в клинической онкологии / Семиглазова Т.Ю., Осипов М.А., Новик А.В. [и др.] // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. С. 21-29.
7. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия // Иммунология. 2021. № 2. С. 175–188. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188>.
8. Роль мелатонина в регуляции иммунного ответа / Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Емельянова В.В. [и др.] // Вестник ВолгГМУ. 2021. № 2. С. 3-8.
9. Шибаета Т.Г., Марковская Е.Ф., Мамаев А.В. Фитомелатонин: обзор // Журнал общей экологии. 2017. № 5. С. 46–62.
10. Almeida C., Malheiro A. Sleep, immunity and shift workers: A review // Sleep Science. 2016. № 3. P. 164–168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.10.007>.
11. Bologna C., Madonna P., Pone E. Efficacy of Prolonged-Release Melatonin 2 mg (PRM 2 mg) Prescribed for Insomnia in Hospitalized Patients for COVID-19: A Retrospective Observational Study // Journal of Clinical Medicine. 2021. № 24. P. 5857. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10245857>.
12. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment / Zhang R., Wang X., Ni L. [et al.] // Life Sciences. 2020. V. 250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>.
13. Drexler J., Meaney T., McCormack L. The Calcified Pineal Body and Carcinoma // Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1957. № 4. P. 242-247.
14. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release / Suofu Y., Li W., Jean-Alphonse F.G. [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017. № 38. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1705768114>.
15. Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial / Farnoosh G., Akbari qomi M., Badri T. [et al.] // Archives of Medical

Research. 2022. № 1. P. 79-85. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.06.006>.

16. Hasan Z.T., Atrakji M., Mehuaiden A.K. The Effect of Melatonin on Thrombosis, Sepsis and Mortality Rate in COVID-19 Patients // International journal of infectious diseases. 2021. V. 114. P. 79-84. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.012>.

17. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin / Forrest C.M., Mackay G.M., Stoy N. [et al.] // British journal of clinical pharmacology. 2007. № 4. P. 517–526. DOI:
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02911.x>

18. Melatonin as adjunctive therapy in patients admitted to the Covid-19 / Salahshoor A., Heydari F., Alipour A. [et al.] // Annals of Medicine and Surgery. 2022. V. 76. P. 103492. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103492>.

19. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series / Castillo R.R., Quizon G., Juco M. [et al.] // Melatonin Research. 2020. № 3. P. 297-310. DOI:
<https://doi.org/10.32794/mr11250063>.

20. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis / Reiter R.J., Sharma R., Ma Q. [et al.] // Medicine in drug discovery. 2020. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100044>.

21. Melatonin, Zinc, and Vitamin C: Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 Patients / Borges L., Gennari-Felipe M., Dias B.B., Hatanaka E. // Frontiers in Nutrition. 2022. V. 8. DOI:
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.821824>.

22. Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases / Lin G.-J., Huang S.-H., Chen S.-J. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2013. № 6. P. 11742-11766. DOI:
<https://doi.org/10.3390/ijms140611742>.

23. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. Immune Responses to Infectious Agents. Medical Microbiology, 7th Edition. Elsevier Science, 2012. 880 p.
24. NF- κ B drives the synthesis of melatonin in RAW 264.7 macrophages by inducing the transcription of the arylalkylamine-N-acetyltransferase (AA-NAT) gene / Muxel S.M., Pires-Lapa M.A., Monteiro A.W. [et al.] // PLoS One. 2012. № 12. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052010>.
25. Ramlall V., Zucker J., Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID - atients. Preprint. medRxiv. 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083812/>.
26. What if melatonin could help patients with severe COVID-19? / Sánchez-González M.A., Mahillo-Fernández I., Villar-Álvarez F., Llanos L. // Journal of Clinical Sleep Medicine. 2022. № 1. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9554>.