

В.И. Мамчур, Д.С. Носивец, Е.В. Хом'як
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

УДК 615.03

МЕЛАТОНИН КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ COVID-19

Авторами статьи на основании аналитического обзора мировой литературы проанализирована фармакологическая активность мелатонина в аспекте клинического применения при COVID-19. Мелатонин традиционно считается гормоном эпифиза, который обеспечивает взаимодействие организма с окружающей средой для информирования о световом режиме окружающей среды. До недавнего времени основной сферой применения данного препарата были различные нарушения сна. Однако последующие исследования выявили у мелатонина способность оказывать противосудорожное, антидепрессивное, антинеопластическое, нейропротекторное, антиоксидантное и гонадотропное действие и обладать некоторой терапевтической активностью при фармакотерапии шума в ушах, мигрени, нейродегенеративных заболеваниях, эпилепсии, раке грудной железы, заболеваниях дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Выявлено, что ценным эффектом мелатонина является способность снижать высвобождение провоспалительных цитокинов, что способствует снижению интенсивности воспаления и «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19. В статье отмечено, что мелатонину отводится роль не только как антиоксиданту, снижающему риски оксидативного стресса при воспалении, но и как фактору профилактики развития «цитокинового шторма», с развитием которого связывают высокие риски летальности при COVID-19. Мелатонин эффективен у пациентов, госпитализированных с COVID-19, за счет снижения проницаемости сосудов, уровня общей тревожности, использования седативных средств и улучшения качества сна. Установлено, что мелатонин можно применять в комбинации с лекарствами и средствами лечения COVID-19. Например, мелатонин и альфа-липоевая кислота могут уменьшить повреждение почек от окислительного стресса, вызванного комбинацией противовирусных препаратов лопинавир/ритонавир. Использование мелатонина для ослабления медицинских и общественных проблем в условиях всемирной вспышки пандемии может быть существенной и социально ответственной мерой сохранения и поддержания здоровья населения. Авторами установлено, что фармакологическая активность мелатонина в аспекте клинического применения при COVID-19 связана с его антиоксидантной и антистрессовой активностью, что может быть эффективно использовано в условиях коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: мелатонин, фармакологические свойства, клиническое применение, фармакотерапия COVID-19.

Melatonin as a secondary therapy for COVID-19
V.I. Mamchur, D.S. Nosivets, E.V. Khomyak

The authors on the basis of analytical review of the world literature analyzed the pharmacological activity of melatonin in the aspect of clinical use in COVID-19. Melatonin is traditionally considered a hormone of the pineal gland, which provides the interaction of organism with environment for information about the light regime of the environment. Until recently, the main scope of this drug was various sleep disorders. However, subsequent studies revealed that the melatonin's ability to exert anticonvulsant, antidepressant, antineoplastic, neuroprotective, antioxidant and anti-gonadotropic effect and have some therapeutic activity for pharmacotherapy of tinnitus, migraine, neurodegenerative diseases, epilepsy, breast cancer, diseases of the respiratory and cardiovascular systems. The article found that a valuable effect of melatonin is its ability to reduce the release of proinflammatory cytokines, thereby reducing the intensity of inflammation and «cytokine storm» in patients with COVID-19.

The paper notes that melatonin's role as antioxidant, reduce the risk of oxidative stress during inflammation, but also as a factor of prevention of the development of «cytokine storm», with the development of which is associated with high risks of mortality at COVID-19. Melatonin is effective in patients hospitalized with COVID-19 by reducing vascular permeability, levels of General anxiety, use of sedatives and improve sleep quality. Found that melatonin can be used in combination with drugs and therapies COVID-19. For example, melatonin and alpha-lipoic acid may decrease kidney damage from oxidative stress caused by a combination of antiviral medications lopinavir/ritonavir. Using melatonin to mitigate medical and social problems in the context of a global pandemic may be substantial and socially responsible measure to preserve and maintain the health of the population. The authors found that the pharmacological activity of melatonin in the aspect of clinical use in COVID-19 is associated with its antioxidant and anti-stress activity that can be used effectively in conditions of coronavirus infection.

Key words: melatonin, pharmacological properties, clinical application, pharmacological treatment COVID-19.

Мелатонін як допоміжна терапія при COVID-19
В.И. Мамчур, Д.С. Носівець, О.В. Хом'як

Авторами статті на підставі аналітичного огляду світової літератури проаналізовано фармакологічну активність мелатоніну в аспекті клінічного застосування при COVID-19. Мелатонін тради-

ційно вважається гормоном епіфізу, який забезпечує взаємодію організму з навколишнім середовищем для інформування про світловий режим навколишнього середовища. До недавнього часу основною сферою застосування даного препарату були різні порушення сну. Проте подальші дослідження виявили у мелатоніну здатність надавати протисудомну, антидепресивну, антинеопластичну, нейропротекторну, антиоксидантну і гонадотропну дію та володіти деякою терапевтичною активністю при фармакотерапії шуму у вухах, мігрени, нейродегенеративних захворюваннях, епілепсії, раку грудної залози, захворюваннях дихальної і серцево-судинної системи.

Встановлено, що цінним ефектом мелатоніну є здатність знижувати вивільнення прозапальних цитокінів, що сприяє зниженню інтенсивності запалення і «цитокинового шторму» у пацієнтів із COVID-19.

У статті зазначено, що мелатоніну відводиться роль не тільки як антиоксиданту, що знижує ризики оксидативного стресу при запаленні, але і як фактору профілактики розвитку «цитокинового шторму», з розвитком якого пов'язують високі ризики летальності при COVID-19. Мелатонін ефективний у пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, за рахунок зниження проникності судин, рівня загальної тривожності, використання седативних засобів і поліпшення якості сну.

Встановлено, що мелатонін можна застосовувати в комбінації з ліками і засобами лікування COVID-19. Наприклад, мелатонін і альфа-ліпоева кислота можуть зменшити пошкодження нирок від окисного стресу, викликаного комбінацією протівірусних препаратів лопінавір/ритонавір. Використання мелатоніну для ослаблення медичних і суспільних проблем в умовах всесвітнього спалаху пандемії може бути суттєвим і соціально відповідальним заходом збереження та підтримання здоров'я населення.

Авторами встановлено, що фармакологічна активність мелатоніну в аспекті клінічного застосування при COVID-19 пов'язана з його антиоксидантною і антистресовою активністю, що може бути ефективно використано в умовах коронавірусної інфекції.

Ключові слова: мелатонін, фармакологічні властивості, клінічне застосування, фармакотерапія COVID-19.

Мелатонін традиційно вважається гормоном епіфіза, який забезпечує взаємодію організму з навколишнім середовищем для інформування про світловий режим навколишнього середовища [1]. До недавнього часу основною сферою застосування даного препарату були різні порушення сну. Проте подальші дослідження виявили у мелатоніні здатність надавати протисудомну, антидепресивну, антинеопластичну, нейропротекторну, антиоксидантну і гонадотропну дію та володіти деякою терапевтичною активністю при фармакотерапії шуму у вухах, мігрени, нейродегенеративних захворюваннях, епілепсії, раку грудної залози, захворюваннях дихальної і серцево-судинної системи [3, 5, 7, 8].

Ефективність і безпека екзогенного мелатоніну у людей з порушеннями сну (інсомнією) була широко вивчена в роботах цілого ряду авторів (Вейн А.М., Левин Я.И., 1997; Яхно Н.Н., 1997; Лазебник Л.Б., 1998) [2].

Однак подальші дослідження виявили у мелатоніну здатність надавати протисудомну, антидепресивну, антинеопластичну, нейропротекторну, антиоксидантну і гонадотропну дію та володіти деякою терапевтичною активністю при фармакотерапії шуму у вухах, мігрени, нейродегенеративних захворюваннях, епілепсії, раку грудної залози, захворюваннях дихальної і серцево-судинної системи [3, 5, 7, 8].

Ціль роботи – на основі аналітичного огляду світової літератури проаналізувати фармакологічну активність мелатоніну в аспекті клінічного застосування при COVID-19.

Біохімічним і фізіологічним ефектам мелатоніну, а також його клінічному застосуванню в останнє время приділяється все більше і більше уваги. Так, по стану на май 2020 року в базі даних PubMed зареєстровано більше 26 000 робіт, присвячених різним аспектам дослідження його функцій в організмі, а також фармакотерапевтичної активності.

В світ нових даних про можливу ефективність мелатоніну як ад'юванта при комплексному лікуванні COVID-19 представляє інтерес патогенез останнього для визначення можливих точок призначення препарату при цьому захворюванні.

Коронавірусная инфекция

COVID-19 вперше зареєстровано в кінці 2019 року в місті Ухань (Китай) і з тих пор реєструється по всьому світу. Відомо, що до 2002 року коронавіруси розглядалися як агенти, викликають нетяжкі захворювання верхніх дихальних шляхів (з дуже рідкими летальними исходами). Однак в кінці 2002 року з'явився коронавірус (SARS-CoV), збудитель атипичної пневмонії. Всього за період епідемії в 37 країнах світу було зареєстровано більше 8000 випадків, з яких 774 зі смертельним исходом. С 2004 року нових випадків атипичної пневмонії, викликаній SARS-CoV, не зареєстровано.

В 2012 році світ зіткнувся з черговим коронавірусом (MERS-CoV), збудителем ближньосередземноморського респіраторного синдрому, також належачому до роду Betacoronavirus. Основним природним резервуаром коронавірусів MERS-CoV є однокорбні верблюди (дромадери). С 2012 року по 31 січня 2020 року зареєстровано 2519 випадків коронавірусної інфекції, викликаній вірусом MERS-CoV, з яких 866 закінчилися летальним исходом. Всі випадки захворювання географічно асоційовані з Аравійським півостровом. Сьогодні MERS-CoV продовжує циркулювати і викликає нові випадки захворювання.

Новий коронавірус SARS-CoV-2 родини Coronaviridae представляє собою одноцепочковий РНК-содержачий вірус, належить до лінії Beta-CoV B. Вірус віднесено до другої групи патогенності, як і деякі інші представники цієї родини (вірус SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавірус SARS-CoV-2, ймовірно, є рекомбінантним вірусом між коронавірусом летючих мишей і невідомим по походженню коронавірусом. Генетична послідовність SARS-CoV-2 схожа з послідовністю SARS-CoV по меншій мірі на 79% [9].

Вирусная патология и оксидативный стресс

Відомо, що найбільш поширеним клінічним проявом або ускладненням нового варіанта коронавірусної інфекції є двостороння пневмонія. У 3–4% пацієнтів зареєстровано розвиток гострого респіраторного дистресс-синдрому (ОРДС) і гостре пошкодження легких (ARDS/ALI).

Клінічні прояви COVID-19 мають стадійний характер. На першій стадії в легких випадках вони важко відрізняються від клініки інших респіраторних інфекцій: підвищення температури (близько 90%), насморк, кашель сухий або з великою кількістю мокроты (до 70%), одышка (55%), слабкість (40%), відчуття задухи в грудній клітці (до 20%), можливі діарея, біль в м'язах, головний біль, серцебиття і т.д. На 5–6-й день погіршується самопочуття і ускладнюється дихання, на 7–8-й день або настає покращення, або проявляються ознаки важкої пневмонії і респіраторного дистресс-синдрому, можуть приєднатися сильна одышка і різка слабкість, легочна і/або серцева недостатність, поліорганна недостатність і септичний шок.

Неконтрольоване прогресуюче запалення в легких викликає гострий дифузний альвеолярний пошкодження, розпізнаване як ураження з непрозорністю матового скла. По мірі прогресування ОРДС в гострій фазі спостерігається альвеолярний набіг, інтерстиціальне запалення і компресійний ателектаз. Пацієнтам з COVID-19, страждаючим ARDS/ALI, часто потрібна інтубація і інвазивне втручання, штучна вентиляція легких для полегшення дихання, оскільки збільшення гіпоксичної дихальної недостатності призводить до гострого дифузного альвеолярного пошкодження.

Всі перераховані ознаки важкого перебігу COVID-19 викликаються розвитком так званого цитокинового шторму – надмірного імунного відгуку, який супроводжується надмірним виділенням прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). Інтерлейкін-1 β (IL-1 β) вважається потужним прозапальним цитокіном, який бере участь в патогенезі гострого респіраторного дистресс-синдрому, оскільки ініціює гіпоксемию

(низкий уровень кислорода в крови) индуцируется передачей сигналов IL-1 β . Продукция IL-1 β строго контролируется и зависит от активации белка NLRP3 [10].

Подобная реакция отмечается также при тяжелом течении гриппа А, гриппа H1N1 и некоторых других осложненных вирусных инфекций. Тяжелое течение гриппа объясняют именно избытком цитокинов и их стимулирующим эффектом на активность трипсина и матриксных металлопротеаз-9 (ММП-9) в клет-

Лікарські засоби при COVID-19 (діючі речовини)	
Антисептики - Етанол (новітньо) - Перекис водню - Гіпохлорит натрію - Пропанол - Молочна кислота	Жарознижувальні засоби - Ібупрофен - Парацетамол - Кислота ацетилсаліцилова
Противірусні засоби - Ремдесивір (новітньо) - Фавіпіравір - Лопінавір / ритонавір	Ліки, які впливають на імунну відповідь - Тоцилізумаб - Гідроксихлорохін - Імуноглобулін для внутрішньовенного застосування (IVIg)
Антибіотики для лікування ускладнень при COVID-19 - Антибактеріальні / протимікробні лікарські засоби для системного застосування - Азитроміцин	Ліки для неінфекційних захворювань - Лікування серцево-судинних захворювань (новітньо) - Лікування діабету - Лікування онкології

Рис. 1. Лекарственные препараты для лечения COVID-19 (поматериалам <https://dec.gov.ua/>).

ках органов и тканей, в том числе в клетках эндотелия, что приводит к повреждению тканей, нарушению продукции АТФ, что вызывает нарушение энергетического баланса клеток (Шпилов М.В., 2013).

Чрезмерное воспаление, окисление и чрезмерный иммунный ответ с большой вероятностью способствуют тяжелому течению COVID-19 и последующему прогрессированию до острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома и часто смерти.

Возможности медикаментозной терапии

Сообщалось, что при COVID-19 успешно применяется препарат Remdesivir – ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRP), который в 2019 году был разработан биофармацевтической компанией «Gilead Sciences» (Фостер-сити, Калифорния, США) для лечения вирусов гриппа и лихорадки Эбола. В 2020 году экспериментальный препарат Remdesivir был одобрен FDA (США) для применения в экстренных случаях при коронавирусной инфекции COVID-19. Фармакодинамика Remdesivir заключается в антагонизме с АТФ, поэтому потенциально возможны побочные эффекты в связи с неселективностью препарата.

Государственный Экспертный Центр МЗ Украины (ГЭЦ МЗ Украины) официально присоединился к стратегии «offlabel» (*применение с медицинской целью не соответствует инструкции по основному медицинскому применению препарата*) при лечении COVID-19. В Украине к допущенным препаратам, которые не испытаны против коронавирусов, но могут использоваться на усмотрение врача, относятся: Лопинавир, Ритонавир,

Ремдесивир, Фавипиравир, а также гидроксихлорохин, иммуноглобулин для внутривенного использования (IVIg) [11].

Однако следует обратить внимание, что на своем сайте ГЭЦ МЗ Украины отмечает, что «проект создан с целью распространения достоверной экспертной информации на основании анализа данных ВОЗ и официальных государственных учреждений включительно с регуляторными органами по лекарственным препаратам разных стран мира экспертами Государственного экспертного центра МЗ Украины».

Для пациентов ГЭЦ МЗ Украины подчеркивает, что «данный сайт не содержит рекомендаций по самостоятельному использованию лекарственных средств. Все препараты следует использовать только по назначению вашего врача после соответствующей консультации, ... если имеете симптомы респираторного заболевания или подозрение на наличие коронавирусной инфекции» (по материалам <https://dec.gov.ua/covid-19/>).

В настоящее время идут настойчивые поиски более селективных препаратов, которые будут действовать на ферменты человека и проявлять свою активность при воздействии патогенного фактора – вируса (по аналогии с блокаторами индуцируемой при воспалении ЦОГ-2 – нестероидными противовоспалительными средствами). К таким перспективным ферментам при вирусной инфекции относят «патогенную» киназу PAK1 человека, которая необходима для развития вирусной инфекции, а также принимает участие в развитии рака, воспаления и иммуносупрессии [12].

Роль и место мелатонина во вспомогательной комплексной терапии

Установлено, что угнетающим действием на киназу PAK1 человека обладает мелатонин, который имеет широкий спектр других видов фармакологической активности против PAK1, таких, как противораковое, иммуностимулирующее, антиинфекционное, противовоспалительное, анальгетическое, гипногенное и т.д. [1, 4–8, 12].

Известно, что мелатонин является производным биогенного амина – серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающей с пищей. Попав в кровоток в эпифиз, эта аминокислота превращается в серотонин в два этапа, с участием ферментов триптофангидроксилазы и 5-окситриптофан-декарбоксилазы. Затем, также в две стадии, с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы (NAT) и оксииндол-О-метилтрансферазы (HIOMT) из серотонина образуется мелатонин (рис. 2).

Хорошо известны основные функции мелатонина:

- регулирует деятельность эндокринной системы, артериальное давление, периодичность сна;
- определяет сезонную ритмику;
- замедляет процессы старения;
- усиливает эффективность функционирования иммунной системы;
- обладает антиоксидантными свойствами;
- влияет на процессы адаптации при быстрой смене часовых поясов.

Кроме того, мелатонин участвует в регуляции функций пищеварительного тракта, работы клеток головного мозга [1, 4–8, 12].

Важнейшая функция мелатонина – это антиоксидантная активность, проявляющаяся в организме повсеместно, так как мелатонин проникает во все органы и ткани [1, 2, 6].

Антиоксидантный эффект мелатонина был открыт американским ученым Расселом Рейтером в 1993 году и подтвержден в многочисленных исследованиях [1–4, 6]. Основная направленность антиоксидантного действия мелатонина – защита ядерной ДНК, протеинов и липидов клетки. Защитное действие этого гормона может проявляться в любой клетке живого организма и в отношении всех клеточных структур.

Механизм антиоксидантного действия мелатонина связан с его выраженной способностью нейтрализовать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов, а также с активацией в его присутствии глутатионпероксидазы – мощного эндогенного фактора ферментативной защиты от радикального окисления [1, 6].

Виды действия на организм



Рис. 2. Виды действия мелатонина на организм (по материалам кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГУ «ДМА МЗ Украины»)

Рядом экспериментальных исследований доказано, что мелатонин обладает значительно большей активностью в отношении нейтрализации агрессивного гидроксил-радикала по сравнению с такими антиоксидантами, как глутатион и маннитол. При нейтрализации пероксидных радикалов мелатонин оказывается в 2 раза активнее витамина Е (Анисимов В.Н., 2012) [6]. Сегодня можно с уверенностью утверждать, что мелатонин – самый сильный из известных эндогенных поглотителей свободных радикалов [1, 6].

Антистрессовый эффект мелатонина

Мелатонин может уменьшить иммуносупрессию, вызванную хроническим стрессом и недосыпанием. Социальный кризис COVID-19 привел к массивному и длительному стрессу, тревоге и недосыпанию, которые должны стать предметом системного научного анализа. Эти очевидные факторы могут оказать серьезное негативное влияние на иммунную систему и способность людей противостоять COVID-19, а также другим инфекциям. Стресс и недосыпание могут оказывать двойное негативное влияние на иммунную систему, вызывая иммуносупрессию [1–4].

На основании экспериментов и клинических наблюдений была сформулирована концепция, что эпифиз и его гормон мелатонин входят в защитную систему организма от неблагоприятных воздействий. Эпифиз и мелатонин играют неспецифическую роль, но эпифизарная поддержка осуществляется на всех уровнях борьбы со стрессом. Было показано, что мелатонин способен менять отрицательное эмоциональное состояние, снижать тревожность, которая провоцируется различными стрессорами. Восстановление (даже частично) нормальных привычек сна и уменьшение беспокойства с помощью мелатонина могут оказать существенное влияние на здоровье населения во время текущего кризиса COVID-19. Согласно многочисленным наблюдениям, гормон стабилизирует деятельность различных эндокринных систем, дезорганизованных стрессом, в том числе ликвидируя избыточный стрессовый адреналовый гиперкортицизм (Ковальзон В.М., 2004) [1–4].

Последствием длительных стрессов является стрессовый иммунодефицит. В течение последних 20 лет удалось установить роль мелатонина в регуляции иммунной защиты. К настоящему времени доказано, что рецепторы к мелатонину присутствуют на мембранах многих иммунокомпетентных клеток. Экзогенный мелатонин стимулирует продукцию интерлейкинов и гамма-интерферона лимфоцитами, удаление эпифиза или введение препаратов, подавляющих синтез мелатонина, сопровождается угнетением продукции антител и пролиферации в костном мозге клеток – предшественников гранулоцитов и макрофагов (Анисимов В.Н., 2012) [1, 4]. Таким образом, мелатонин способствует нормализации иммунологических показателей.

Мелатонин и другие эпифизарные гормоны могут быть отнесены к числу геропротективных. Установлена связь между степе-

ню возрастной инволюции эпифиза и «старением» клеток и тканей. Известно, что при старении снижается степень иммунологической защиты, а мелатонин, как уже неоднократно указывалось, имеет иммуномодулирующую активность. Мелатонин стимулирует иммунную систему, действуя как иммуномодулятор, так как участвует в регуляции функции тимуса и щитовидной железы, повышая активность Т-клеток и фагоцитов, что является предупреждением для ряда заболеваний и, как показывают лабораторные исследования, замедляет рост семи видов раковых клеток, включая раковые клетки грудной и предстательной желез [5, 6].

Почему все-таки возник интерес к мелатонину как потенциальному препарату адъювантной терапии COVID-19?

Один из поводов для данного интереса – это появление информации о том, что уровень мелатонина в организме в какой-то мере может быть определяющим фактором в устойчивости организма к вирусу [13–16]. Тот факт, что провоспалительные эффекты «цитокинового шторма» индуцируются активацией воспалительных соединений NLRP3, способность мелатонина ингибировать воспалительные процессы NLRP3 поднимает эту интересную молекулу до действительно уникального положения в борьбе с COVID-19 [10, 14, 16]. Можно предположить, что если у пациента, независимо от возраста, количество мелатонина в организме находится на достаточном уровне, то вероятность развития COVID-19 и ARDS/ALI будет значительно снижена. Мелатонин является причиной, по которой дети в возрасте до 9 лет редко проявляют тяжелые симптомы. На самом деле у детей могут проявляться легкие симптомы или вообще не проявляться, даже если они были заражены SARS-CoV-2 [1, 7, 8].

Исследования продемонстрировали, что максимальные уровни мелатонина, измеренные у здоровых взрослых в возрасте от 65 до 70 лет, оказались около 49,3 пг/мл, взрослые старше 75 лет имеют максимальный уровень в 27,8 пг/мл. Однако у маленьких детей уровень мелатонина чрезвычайно высок по сравнению со взрослыми. Дети в возрасте от 1 до 5 лет имели максимальный уровень мелатонина в 325 пг/мл, а у детей в возрасте от 5 до 11 уже меньше – до 133 пг/мл. На сегодня известно, что дети страдают от COVID-19 не так сильно, как их пожилые родственники, и уровень мелатонина у них намного выше (Shneider, Kudriavtsev, Vakhrusheva, 2020).

Еще одним аргументом в пользу мелатонина является тот факт, что летучие мыши (как вероятный резервуар SARSCoV-2) – это ночные животные, обладающие высоким уровнем мелатонина, что также может способствовать их высокой противовирусной устойчивости [1, 2, 7, 8, 10].

Результаты двух исследований свидетельствуют, что мелатонин продемонстрировал благоприятное действие при остром респираторном стрессе различного происхождения – вирусном, бактериальном и радиационном (Wu X. с соавт., 2019; Yip H.-K. с

соавт., 2013) [17, 18].

Мелатонин не обладает «классическим» противовирусным действием, но имеет не прямое противовирусное действие при экспериментальном введении при вирусном энцефалите, снижая вирусную нагрузку и количество летальных исходов у мышей. Благодаря своим антиоксидантным свойствам он вызывает подавление острого окислительного повреждения легких (En-Nathan D., Maestroni G.J., Lustig S., Conti A., 1995) [19].

На животных моделях сепсиса показана способность мелатонина поддерживать митохондриальный гомеостаз, снижать количество активных форм кислорода и выработку провоспалительных цитокинов. Было показано, что мелатонин ингибирует воспаление NLRP3 у мышей с септическими состояниями миокарда, предотвращая тяжелое повреждение миокарда, сердечную недостаточность и значительно повышая выживаемость септических грызунов [6, 8].

Ценным эффектом мелатонина является способность снижать высвобождение провоспалительных цитокинов, важнейшая роль которых в виде «цитокинового шторма» при COVID-19 была описана выше (Boga J.A., Coto-Montes A., Rosales-Corral S.A., Tan D.-X., Reiter R.J., 2012) [10, 14].

Интересная точка зрения высказана в работе, в которой мелатонину отводится роль не только как антиоксиданту, снижающему риски окислительного стресса при воспалении, но и как фактору профилактики развития «цитокинового шторма», с развитием которого и связывают высокие риски летальности [16].

Вирусное (или другой этиологии) снижение уровня мелатонина способствует первоначальному «цитокиновому шторму» [10, 14]. Мелатонин, стимулируя ген Bmal1, противодействуя вирусному ингибированию этого гена и пируват-дегидрогеназы – фермента цикла Кребса, тем самым активирует окислительное фосфорилирование и продукцию АТФ. Это особенно актуально для иммунных клеток, где смещение метаболизма от гликолитического (при дефиците кислорода) к окислительному фосфорилированию переключает клетки с активированных (при COVID-19) на «спокойные» фенотипы. Следовательно, провоцируемый вирусом «цитокиновый шторм» может контролироваться мелатонином (рис. 3) [10, 14, 20].

На сегодня было проведено несколько исследований, которые демонстрируют способность мелатонина ослаблять воспаление и интенсивность «цитокиновых бурь» у пациентов с COVID-

19 [10, 12–16].

Мелатонин эффективен у пациентов, госпитализированных с COVID-19 за счет снижения проницаемости сосудов, беспокойства, использования седативных средств и улучшения качества сна [12–16, 21].

Мелатонин можно применять в комбинации с лекарствами и средствами лечения COVID-19. Например, мелатонин и альфа-липоевая кислота могут уменьшить повреждение почек от окислительного стресса, вызванного комбинацией противовирусных препаратов лопинавир/ритонавир. Следовательно, если мелатонин используется в качестве адъюванта для этой комбинации, побочные эффекты комбинации лекарственных средств могут быть уменьшены, а доза увеличена. Исследования *in vitro* показали, что рибавирин в сочетании с мелатонином демонстрирует улучшенные свойства для ингибирования репликации и респираторно-синцитиального вируса. Применение мелатонина в качестве адъюванта при лечении COVID-19 хлорохином и гидроксихлорохином может снизить необходимые дозы и, следовательно, токсичность этих агентов. Мелатонин можно использовать в сочетании с кортикостероидами для уменьшения отеков с большей эффективностью у пациентов, страдающих пневмонией с SARS-CoV-2. Очевидна необходимость клинических испытаний для проверки эффективности мелатонина в качестве адъюванта, используемого в сочетании с другими лекарственными средствами [9, 11, 12].

Рядом авторов установлено, что мелатонин при COVID-19 может оказывать патогенетическое действие [12–17].

Что можно ожидать дальше от «интереса» к «чуме» 19–20-х годов XXI века

Коронавирус SARS-CoV-2 или COVID-19, вызывая респираторное заболевание даже с летальным исходом, вероятнее всего, находит возможность «ускользнуть», «уходить» из-под цитостатического (блокада репликации вируса), цитолитического, вирулоцидного действия не только возможностей эндогенной иммунологической защиты, но и средств прямой противовирусной, таргетной медикаментозной терапии. Вероятнее всего, коронавирусы очень быстро подчинили себе силы как системной (преимущественно В-лимфоциты), так и возможности преимущественно Т-лимфоцитарного звена клеточного иммунитета.

Даже для существующего препарата иммуноглобулина для

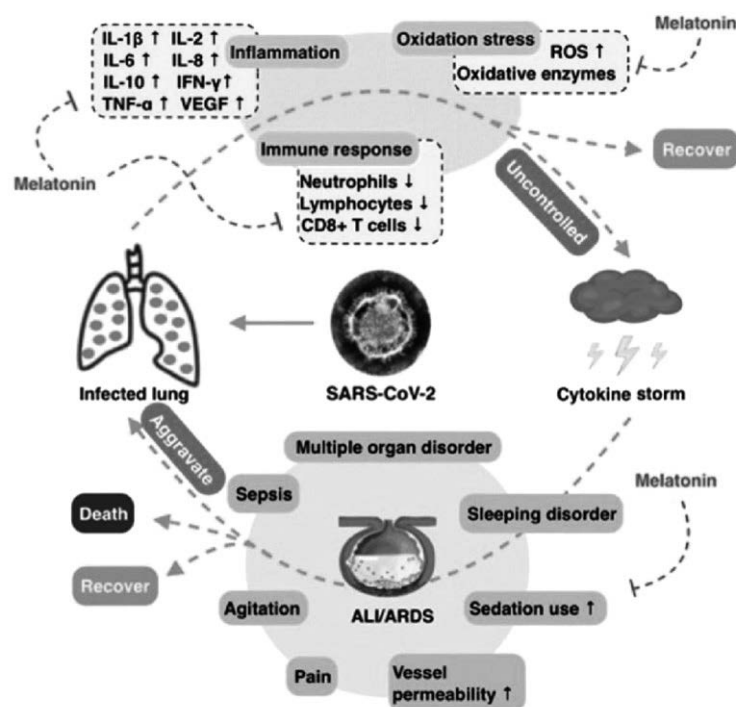


Рис. 2. Виды действия мелатонина на организм (по материалам кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГУ «ДМА МЗ Украины»)

внутривенного использования, не имеющего специфических антител к SARS-CoV-2, какой-либо вероятный терапевтический эффект будет неспецифическим. Препараты IVIG следует отличать от использования реконвалесцентной плазмы (convalescent plasma) или гипериммунного иммуноглобулина (hyperimmune immunoglobulin, H-IVIG), которые имеют специфические антитела к SARS-CoV-2 (по материалам <https://dec.gov.ua/covid-19/>).

Может ли использоваться методологический подход к лекарственной терапии COVID-19, существующий в современной онкологии? Разрабатываемые и используемые генноинженерные моноклональные высокоселективные гуманизированные IgG 1-4 антитела к определенным рецепторам – это ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, также известные как чекпойнт-ингибиторы (check-point inhibitors) – группа современных иммуноонкологических препаратов, механизм действия которых направлен на восстановление нормального противоопухолевого иммунного ответа путем блокирования ингибиторных рецепторов Т-лимфоцитов, так называемых ключевых точек иммунитета:

- а) антигена 4-го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т-лимфоцитом (CTLA-4)
- б) белка программируемой клеточной гибели (PD-1)
- в) его лигандов PD-L1 и PD-L2
- г) связанных с ними ингибиторных сигналов, позволяющих опухолевым клеткам уклоняться («ускользнуть») от иммунологического надзора.

Современным иммуноонкологическим препаратам в определенной степени удается восстановить нормальный противоопухолевый иммунный цикл и не позволить раковым клеткам «уйти», «ускользнуть», «спрятаться» от иммунологического надзора. Ипилиумаб, атезолизумаб, авелумаб и др. онкоиммунологические лекарственные средства просто «обязаны» заблокировать чекпойнты или контрольные, ключевые точки иммунного ответа или ингибиторные рецепторы Т-лимфоцитов, когда собственная иммунологическая защита «срабатывает» и опухолевая клетка погибает. Иммуноонкология сегодня – это рациональное совместное использование иммуноонкологических и противоопухолевых средств таргетной терапии.

Лечение респираторной коронавирусной SARS-CoV-2 инфекции – это поиск, разработка и внедрение в экспериментальную, а затем и в клиническую практику иммуновиральных чекпойнт-ингибиторов. Придет время и иммуновиральная фармакотерапия придет на помощь пока беспомощной противовирусной таргетной, в том числе терапии антиCOVID-19. А пока возможными помощниками остаются средства поддерживающей терапии. И наш акцент на мелатонин остается оправданным. Тем более что с точки зрения фармакоэкономики, мелатонин остается недорогим препаратом с достаточно масштабным производством.

Препарат имеет длительный срок хранения, простой без особых условий способ транспортировки. Даже при случайном нарушении режима применения мелатонин не вызывает серьезных побочных эффектов. Мелатонин не следует применять в первой половине дня при условии яркого дневного освещения.

Продолжительность курса определяет врач. Схема и доза применения мелатонина устанавливается индивидуально. Вообще для лечения мелатонин назначают взрослым в дозе 3–6 мг (1–2 таблетки) в сутки за 30 мин перед сном каждый день, желательно в одно и то же время. С профилактической целью обычно назначают по 1–2 таблетки в сутки за 30 мин перед сном, желательно в одно и то же время ежедневно. При бессоннице взрослым – внутрь от 1/2 до 2 таблеток за 30–40 мин до сна, запивая водой. Для адаптации при смене часовых поясов – по 1–2 таблетки раз в день, в 18 ч, в течение одной недели, начиная прием за 3 дня до авиаперелета или переезда. Для лечения хронических нарушений сна (в том числе при сопутствующей АГ и/или гиперхолестеринемии) у пациентов пожилого возраста препарат назначают в минимальной эффективной дозе 1,5 мг (1/2 таблетки) 1 раз в сутки за 30 мин перед сном. При недостаточной эффективности дозу повышают до 3 мг. Отмену препарата следует проводить постепенно, снижая дозу в течение 1–2 нед.

Профилактическая доза мелатонина обеспечивает подъем концентрации препарата в плазме крови до 50–120 пг/мл, что является средним ночным уровнем гормона у взрослых. Доза во

время инфекции COVID-19 – от 5 до 50 мг. И если меньшие дозы мелатонина предназначены для людей с легкими или отсутствующими симптомами коронавирусной инфекции, то более высокие – для людей «вечернего» возраста, имеющих сопутствующую патологию и/или находящихся в зоне повышенного риска. Высокие дозы мелатонина рекомендуется поддерживать аскорбиновой кислотой [22–24].

Таким образом, использование мелатонина для ослабления медицинских и общественных проблем в условиях всемирной вспышки пандемии может быть существенной и социально ответственной мерой сохранения и поддержания здоровья.

ВЫВОДЫ

1. Мелатонин является гормоном эпифиза и до недавнего времени эффективно использовался в клинической практике для лечения инсомний.

2. Фармакологическая активность мелатонина в аспекте клинического применения при COVID-19 связана с его антиоксидантной и антистрессовой активностью, что может быть эффективно использовано в условиях коронавирусной инфекции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамчур Виталий Иосифович – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9

Носивец Дмитрий Сергеевич – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (067) 739-91-17. E-mail: dsnosivets@ukr.net

Хомяк Елена Валерьевна – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Claustat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans Neurochirurgie. 2015, 61, 2:377-84.
2. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. РМЖ. 2010, 6:336-345.
3. Amaral F.G., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. 2018, 62, 4:472-479.
4. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocrine Reviews. 2018, 39: 990-1028.
5. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Tan D.X., Acuna-Castroviejo D., Qin L., Yang S.F., Xu K. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 843; doi:10.3390/ijms18040843
6. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J., Galano A., Xu B. Melatonin as a Mitochondria-Targeted Antioxidant: One of Evolution's Best Ideas. Cell Mol Life Sci. 2017, 74, 21:3863-3881. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7.
7. Suna H., Gusdonb A.M., Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. Curr Opin Lipidol. 2016, 27:408-413.
8. Habtemariam S., Daglia M., Sureda A., Selamoglu Z., Gulhan M.F., Nabavi S.M. Melatonin and Respiratory Diseases: A Review. Curr Top Med Chem. 2017;17(4):467-488. doi: 10.2174/1568026616666160824120338.
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 5 (08.04.2020). Доступно - https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf
10. Шипилов М.В. Молекулярные механизмы «цитокинного шторма» при острых инфекционных заболеваниях. Лечебное дело. 2013. 6:81-85.
11. Застосування ліків при COVID-19*. Видання Державного Експертного Центру МОЗ України. Оновлено 22.05.2020. Доступно - <http://covid19.dec.gov.ua/>
12. 13. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA. 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
13. Zhanga R., Wang X., Niu L., Dia X., Ma B., Niu S., Liua C., Reiter R.J. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Life Sciences. 2020, 250:117-183.
14. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis Medicine in Drug Discovery. 2020, 6:100-044.
15. Herrera E.A., Gonzalez-Candia A. Comment on Melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19. Life Sciences.2020, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117739>
16. Anderson G., Reiter R.J. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. Rev Med Virol. 2020;30:21-09.
17. Margarita V., Giménez M., Inserrab F., Tajerc C.D., Marianid J., Ferderb L., Reitere R.J., Manuchaf W. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. Life Sciences. 2020, 254:117-808.
18. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. Published online April 10.
19. Wu GC, Peng CK, Liao WL, et al. Melatonin receptor agonist protects against acute lung injury induced by ventilator through up-regulation of IL-10 production. Respir Res 2020;21(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1325-2>.
20. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and metaanalysis. BMJ 2015;350:25-38.
21. Zhang Q, Gao F, Zhang S, et al. Prophylactic use of exogenous melatonin and melatonin receptor agonists to improve sleep and delirium in the intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Breath 2019;23(4):1059e70. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01831-5>.
22. Справочник РЛС. Регистр лекарственных средств России. Доступно - https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2278.htm
23. Справочник лекарственных средств Украины «Компендиум». Доступно - <https://compendium.com.ua/info/67093/vita-melatonin-sup-sup/>
24. Справочник лекарственных средств «Vidal». Доступно - <https://www.vidal.ru/drugs/melatonin-sz>

До вашої уваги оновлена стратегія лікування COVID-19, яка випущена доктором Полом Е. Маріком - професором медицини, керівником відділення пульмонології та реанімації EVMS (медична школа Східної Вірджинії, Норфолк, штат Вірджинія).
Доктор Марік написав понад 400 статей у рецензованих журналах, 80 розділів книг та написав чотири книги з критичної допомоги. Його цитували понад 35 000 разів у рецензованих публікаціях.

EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol 09-28-2020 (оновлено 9-28-2020).

Це рекомендований підхід до COVID-19, заснований на найновішій літературі. Зараз дуже динамічна ситуація; тому рекомендації постійно оновлюються по мірі появи нової інформації.

Застереження:

Інформація, представлена в цьому протоколі, насамперед полягає в наданні інформації лікарям щодо протоколу, який, як ми визнали, є високоефективним у зменшенні гіперзапальної цитокінової «бурі», яка є причиною смертності та захворюваності на COVID-19.

Наші вказівки повинні використовуватись лише медичними працівниками при формулюванні свого підходу до COVID-19.

Пацієнти повинні завжди проконсультуватися зі своїм лікарем перед початком будь-якого лікування.

Профілактика

Незважаючи на надзвичайно обмежені дані, наступний “коктейль” може відігравати роль у профілактиці / пом’якшенні хвороби COVID-19.

Цей коктейль недорогий, безпечний і широко доступний.

Слід зазначити, що нещодавня публікація вказує на те, що мелатонін зменшує ризик зараження COVID-19, багато робіт свідчать про те, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик зараження та пов’язаний із значно гіршим результатом.

- Вітамін С 500 мг на добу і кверцетин 250 мг на день
- Цинк 75-100 мг / добу
- **Мелатонін : Почніть з 0,3 мг і збільшіть, як переноситься, до 2 мг вночі**
- Вітамін D3 1000-3000 од / добу
- Фамотидин 20-40мг / добу

Пацієнти з помірною симптоматикою (лікування вдома):

- Вітамін С 500 мг на добу та кверцетин 250-500 мг на добу
- Цинк 75-100 мг / добу
- **Мелатонін 6-12 мг на ніч (оптимальна доза невідома)**
- Вітамін D3 2000 - 4000 од / добу
- ASA ацетилсаліцилова кислота 81-325 мг / добу (якщо це не протипоказано)
- Фамотидин 40 мг два рази на день (зменшити дозу при нирковій недостатності)

У пацієнтів із симптомами рекомендується спостереження за допомогою домашньої пульсоксиметрії.

Рівень сатурації нижче 94% є показом для госпіталізації.

Пацієнти з помірною симптоматикою (в стаціонарі):

- Вітамін С 500 мг перорально кожні 6 годин на годину та кверцетин 250-500 мг два рази на день (за наявності)
- Цинк 75-100 мг / добу
- **Мелатонін 6-12 мг на ніч (оптимальна доза невідома)**
- Вітамін D3 20 000 - 60 000 МО разова пероральна доза. Кальцифедіол 200-500 мкг є альтернативою. Після цього слід виписувати 20 000 МО D3 (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до виписки з лікарні.
- Еноксапарин 60 мг на день
- Фамотидин 40 мг два рази на день (зменшити дозу при нирковій недостатності)
- Метилпреднізолон 40 мг кожні 12 годин на годину; збільшити до 80 мг кожні 12, якщо погана реакція
- Швидкий трансфер до відділення інтенсивної терапії при посиленні ознак / респіраторних симптомів та десатурації.

Респіраторні симптоми (SOB; гіпоксія, що вимагає $N / C \geq 4$ л / хв: приймати до відділення інтенсивної терапії):

Основне лікування (протиція ШТОРМУ)

1. Метилпреднізолон 80 мг навантажувальна доза, потім 40 мг кожні 12 годин протягом щонайменше 7 днів і до виведення із відділення інтенсивної терапії. У пацієнтів із поганою реакцією збільшуйте до 80 мг кожні 12 годин.
2. Аскорбінова кислота (вітамін С) 3 г в / в кожні 6 годин протягом щонайменше 7 днів та / або до виведення із відділення інтенсивної терапії. Зверніть увагу на обережність при тестуванні глюкози РОС.
3. Повна антикоагуляція: якщо це не протипоказано, ми пропонуємо ПОВНУ антикоагуляцію (при надходженні до відділення інтенсивної терапії) еноксапарином, тобто 1 мг кг / с кожні 12 годин (доза коригується з вмістом Cr Cl <30 мл / хв). Гепарин рекомендується приймати з CrCl <15 мл / хв. Примітка: Дострокове припинення прийому аскорбінової кислоти та кортикостероїдів, ймовірно, призведе до ефект відскоку.
Додаткові компоненти лікування
4. Мелатонін 6-12 мг на ніч (оптимальна доза невідома).
5. Фамотидин 40 мг- 80 мг два рази на день (20-40 мг / день при нирковій недостатності)
6. Вітамін D3 20 000 - 60 000 МО разова пероральна доза. Альтернативою є кальцифедіол 200-500 мкг. Після цього слід вводити 20 000 МО D3 (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до виписки з лікарні.
7. Тіамін 200 мг внутрішньовенно в / в 12 раз на годину
8. Аторвастатин 80 мг / добу
9. Магній: 2 г доведено. Тримайте рівень Mg від 2,0 до 2,4 ммоль / л. Запобігання гіпомагніємії (яка збільшує бурю цитокінів і продовжує Qtc).
10. Необов'язково: Ремдесивір, 200 мг в / в навантажувальна доза D1, після чого 100 мг в / в протягом 9 днів
11. Антибіотики широкого спектру дії при підозрі на бактеріальну пневмонію з надлишковою активністю на основі рівня прокальцитоніну та відповідної культури (без бронхоскопії).
12. Підтримуйте EUVOLEMIA.
13. Ранній норадреналін при гіпотонії.
14. Ескалація дихальної підтримки

Рятувальні заходи

- Обмін плазмою. Це слід враховувати у пацієнтів з прогресуючою недостатністю оксигенації, незважаючи на терапію кортикостероїдами. Пацієнтам може знадобитися до 5 обмінів.
- Високі дози кортикостероїдів; Болюс 250-500 мг / добу метилпреднізолону

Моніторинг

- При надходженні: PCT, СРБ, IL-6, BNP, тропоніни, феритин, співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, D-димер та Mg.
- Щодня: CRP, феритин, D-димер та PCT. CRP та феритин ретельно відстежують ступінь тяжкості захворювання (хоча феритин має тенденцію відставати від CRP).
- У пацієнтів, які отримують внутрішньовенний вітамін С, монітор глюкози Accu-Chek TM РОС призведе до фальшиво високих значень глюкози в крові. Тому для підтвердження рівня глюкози в крові рекомендується лабораторна глюкоза

Лікування після відділення інтенсивної терапії

- Еноксапарин 40-60 мг с / к щодня
- Метилпреднізон 40 мг на добу, потім відучувати повільно
- Вітамін С 500 мг перорально
- Мелатонін 3-6 мг на ніч