

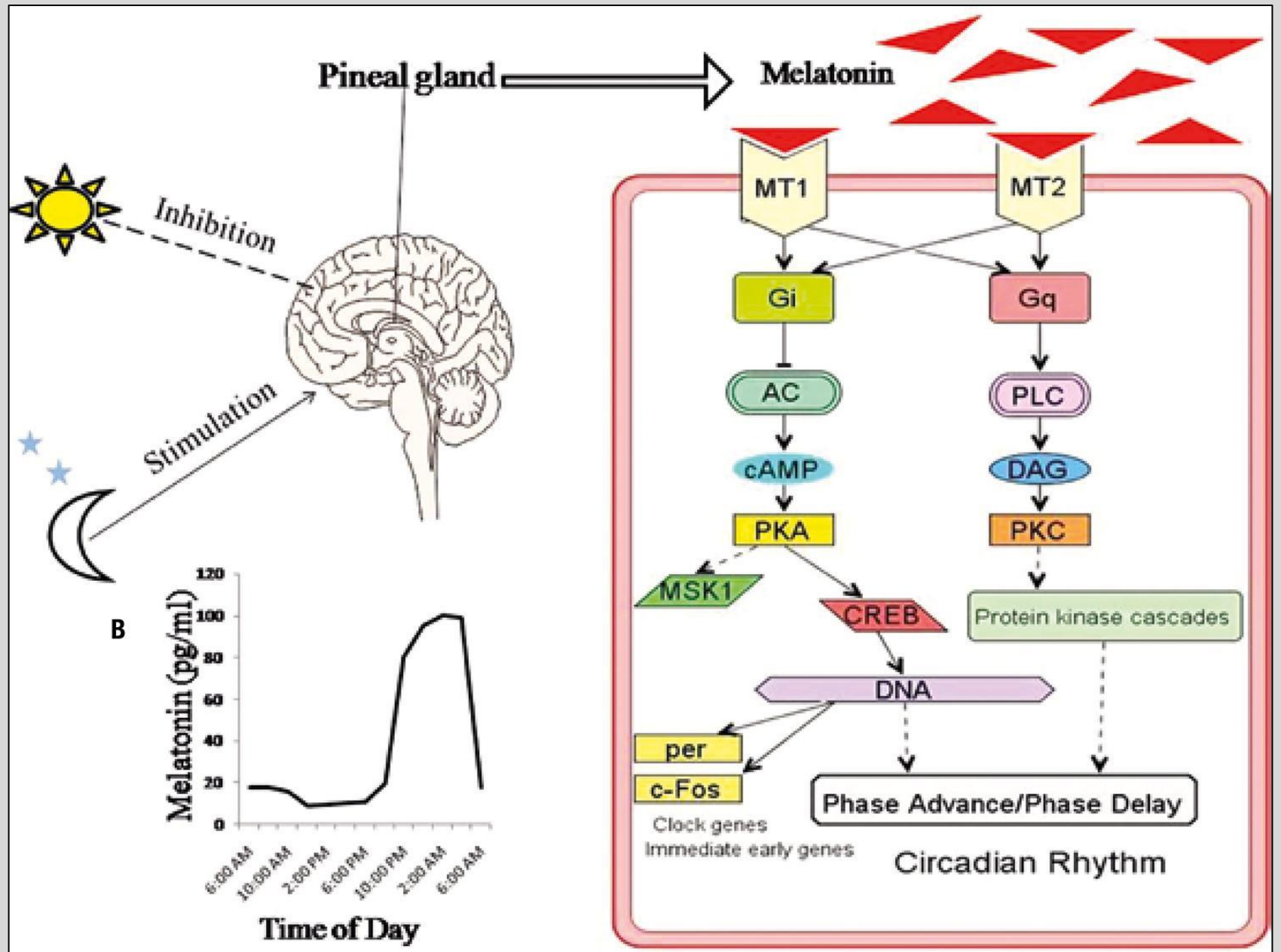


ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

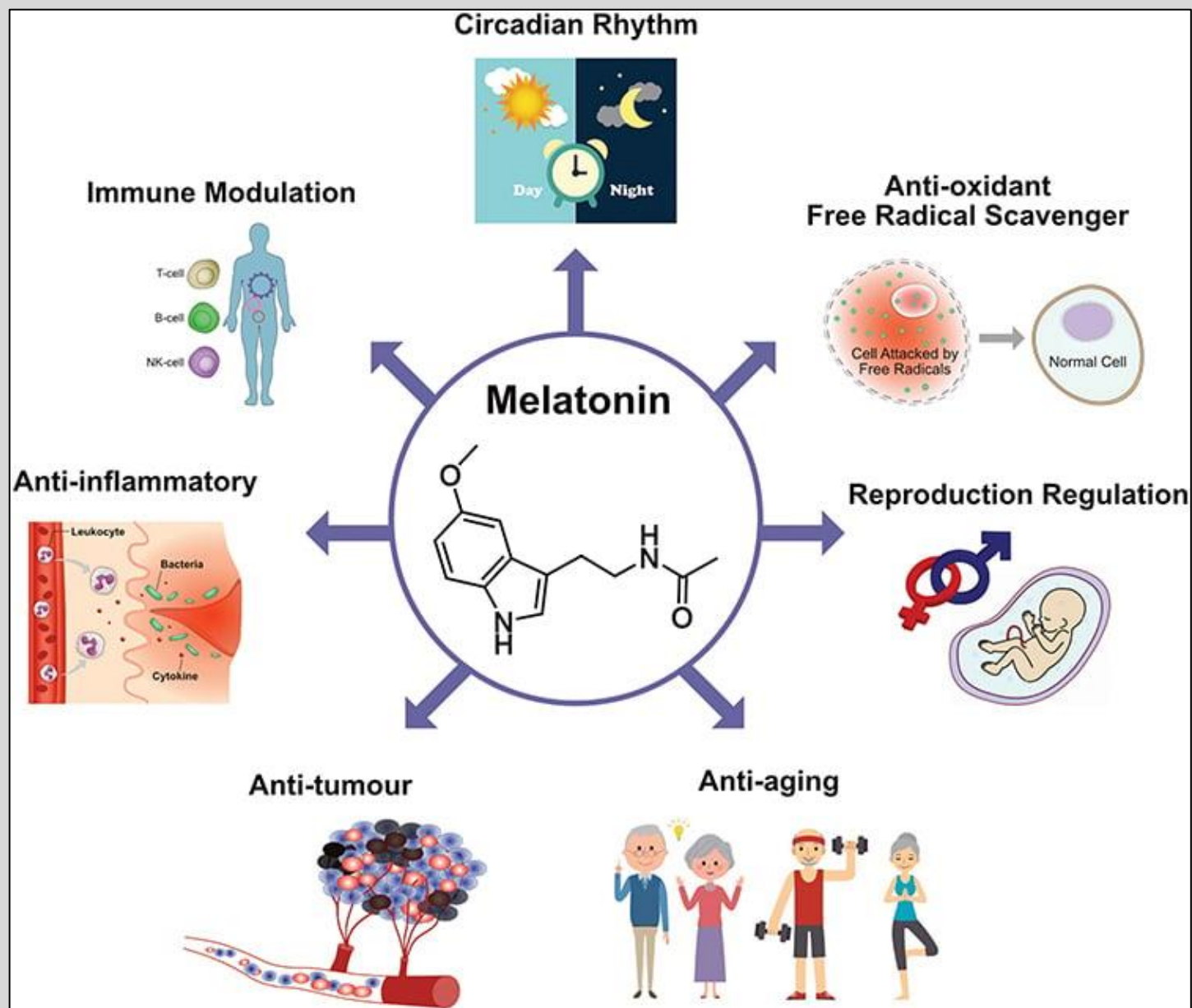
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

Ярошенко С.Я.
доцент кафедры пропедевтики педиатрии

Основная роль мелатонина — регуляция циркадных ритмов



Мелатонин, хорошо известный хронобиотик, также является **многообещающим дополнительным лекарством при вирусных инфекциях** благодаря своим противовоспалительным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и мощным антиоксидантным свойствам



Мелатонин, синтезируемый в шишковидной железе, составляет <5% от общего количества вырабатываемого мелатонина.

Мелатонин, вырабатываемый в митохондриях, не выбрасывается в кровоток, а используется клетками, которые его производят



Возрастающие дозы мелатонина (от 0,25 до 1 мг/кг), вводимые мышам, инфицированным **вирусом венесуэльского конского энцефаломиелита** (VEEV), снижают смертность до 16% по сравнению со 100%-й смертностью у мышей, не получавших мелатонин.

Bonilla E. et al., 1997

Введение мелатонина предотвращает паралич и смерть мышей, инфицированных сублетальными дозами **вируса энцефаломиокардита** (EMCV), после острого стресса.

Margarita V. et al., 2020

Была продемонстрирована положительная корреляция между уровнями мелатонина и IL-12 в сыворотке крови пациентов с **вирусом иммунодефицита человека** типа I (ВИЧ-1). Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем мелатонина и РНК ВИЧ-1 в плазме.

Nunnari G. et al., 2003

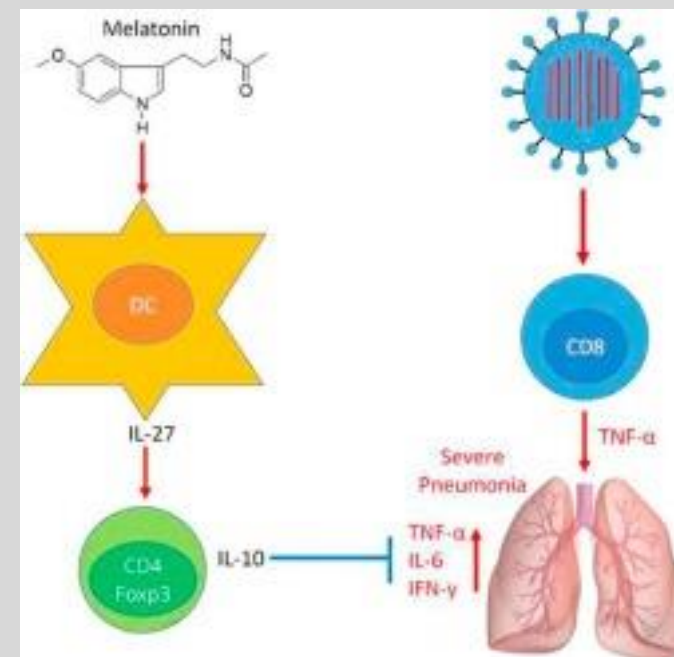
Чтобы оценить терапевтический потенциал мелатонина, мышам, инфицированным **вирусом гриппа А**, лечили мелатонином в дозе 200 мг/кг и целекоксибом 200 мг/кг на 2, 4, 6-й дни после вирусной инфекции. Выживаемость инфицированных мышей, получавших мелатонин, была значительно выше, в то время как в группе, получавшей целекоксиб, защитный эффект отсутствовал.

Silvestri M., Rossi G., 2013

Роль мелатонина в регуляции иммунного ответа / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник, В. В. Емельянова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 2(78). – С. 3-8. – DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-3-8. – EDN JJKBQT.

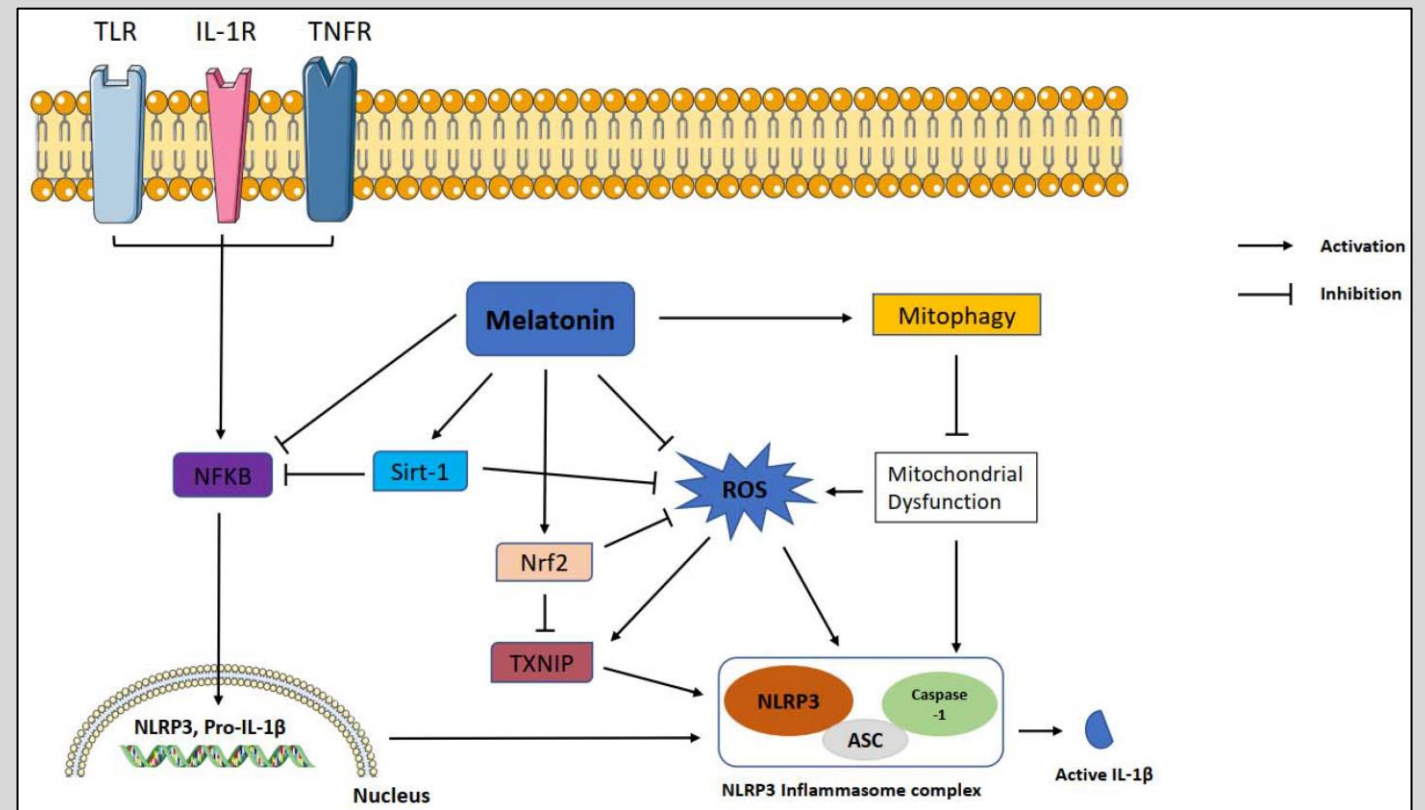
Лечение мелатонином значительно снижает экспрессию TNF- α , IL-6 и IFN- γ и увеличивает продукцию IL-10 и TGF- β . Индукция IL-10 мелатонином происходит посредством усиления экспрессии IL-27 в дендритных клетках. Мелатонин также значительно ингибирует продукцию TNF- α в CD8 Т-клетках.

Совместное лечение мелатонином и рибавирином значительно увеличивает выживаемость инфицированных вирусом мышей по сравнению с применением только рибавирина.



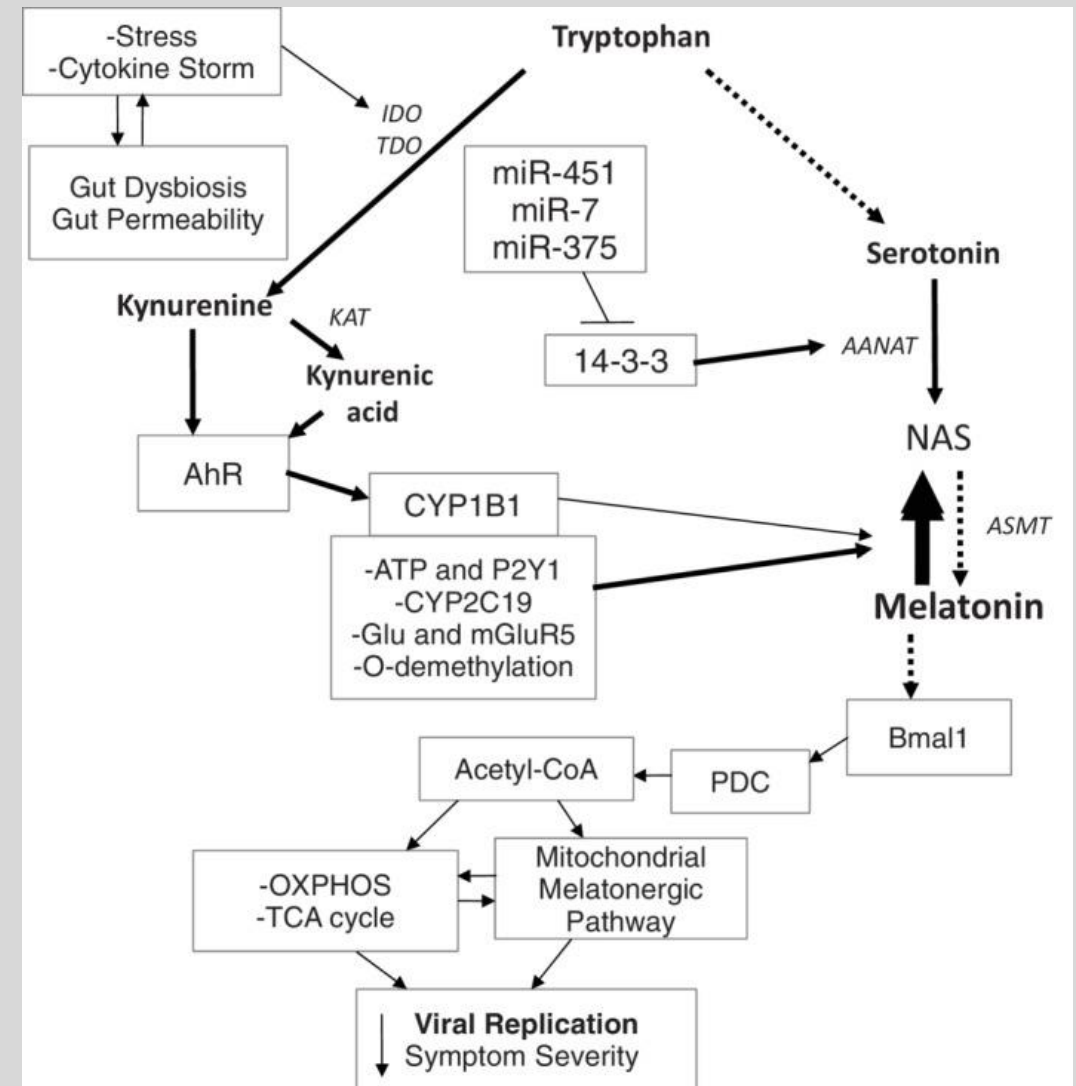
Huang, Shing-Hwa & Liao, Ching-Len & Chen, Shyi-Jou & Shi, Li-Ge & Lin, Li & Chen, Yuan-Wu & Cheng, Chia-Pi & Sytwu, Huey-Kang & Shang, Shih-Ta & Lin, Gu-Jiun. (2019). **Melatonin possesses an anti-influenza potential through its immune modulatory effect.** Journal of Functional Foods. 58. 189-198. DOI:10.1016/j.jff.2019.04.062.

Регуляция мелатонинергических путей, как эпифизарных, так и системных, может быть важным аспектом того, как вирусы управляют клеточными изменениями, лежащими в основе их контроля над клеточной функцией



Вирусное или ранее существовавшее подавление пинеального мелатонина растормаживает таксис нейтрофилов, тем самым способствуя начальному «цитокиновому шторму», а также регуляции других иммунных клеток. Мелатонин индуцирует циркадный ген *Bmal1*, который растормаживает комплекс пируватдегидрогеназы (ПДГ), противодействуя вирусному ингибированию *Bmal1*/ПДГ. ПДГ управляет митохондриальным превращением пирувата в ацетил-кофермент А (ацетил-КоА), тем самым активируя цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование и продукцию АТФ.

Подавление пинеального мелатонина ослабляет это, предотвращая циркадную «перезагрузку» митохондриального метаболизма. Это особенно актуально для иммунных клеток, где переход метаболизма от гликолитического к окислительному фосфорилированию переключает клетки с реактивного на покоящийся фенотип.



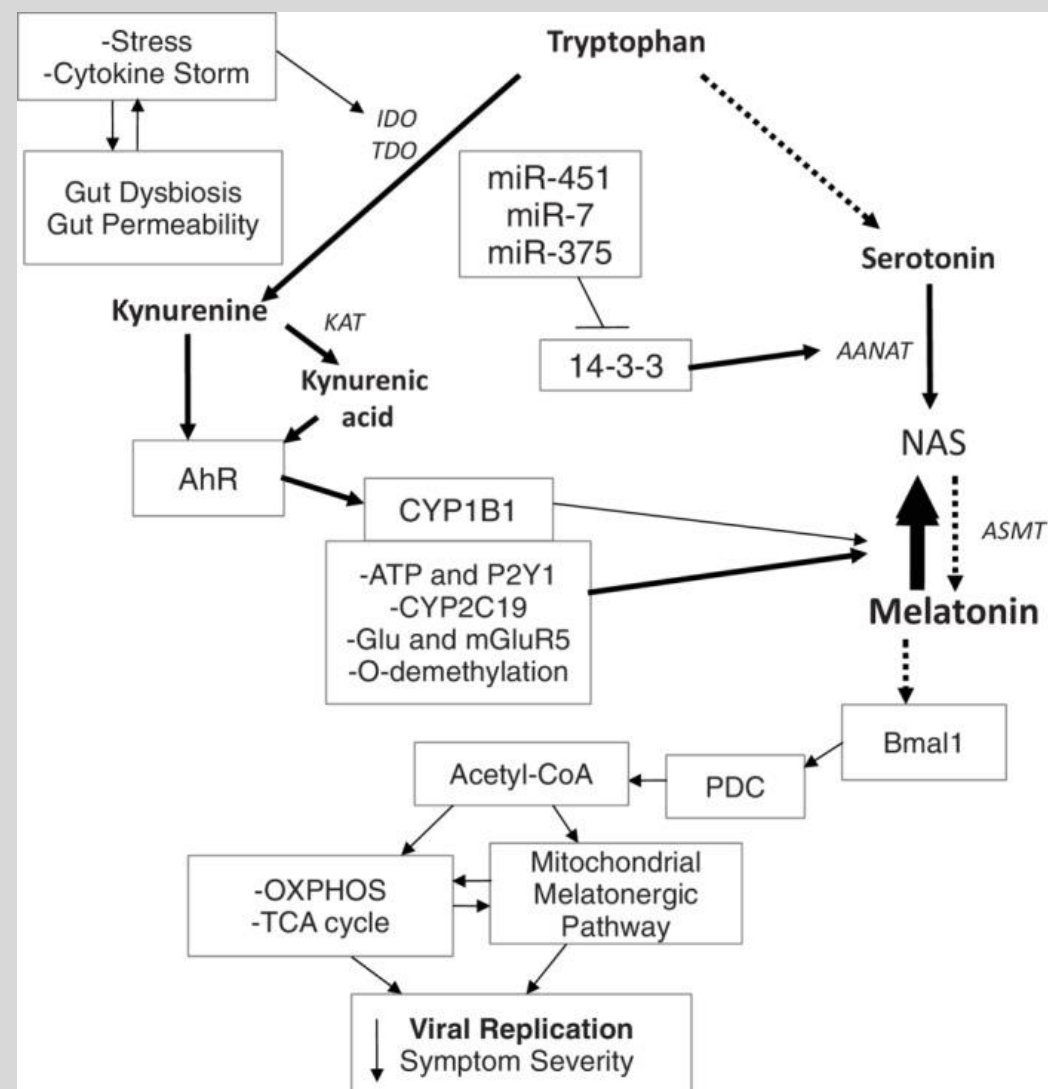
Anderson G, Reiter RJ. **Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections.** Rev Med Virol. 2020 May;30(3):e2109.

doi: 10.1002/rmv.2109

Ацетил-КоА является необходимым косубстратом для арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы, обеспечивая ацетильную группу серотонина и тем самым инициируя мелатонинергический путь. Следовательно, мелатонин пинеальной железы регулирует митохондриальный мелатонин и фенотип иммунных клеток.

Таким образом, управляемый вирусами и цитокиновым штормом контроль пинеального и митохондриального мелатонинергического пути регулирует иммунные реакции.

Изменения, вызванные вирусным и цитокиновым штормом, также увеличивают проницаемость кишечника и дисбактериоз, тем самым подавляя уровни короткоцепочечных жирных кислот, бутирата, и увеличение циркулирующего липополисахарида (ЛПС). Изменения бутирата и ЛПС могут способствовать репликации вируса и тяжести симптомов хозяина за счет воздействия на мелатонинергический путь.

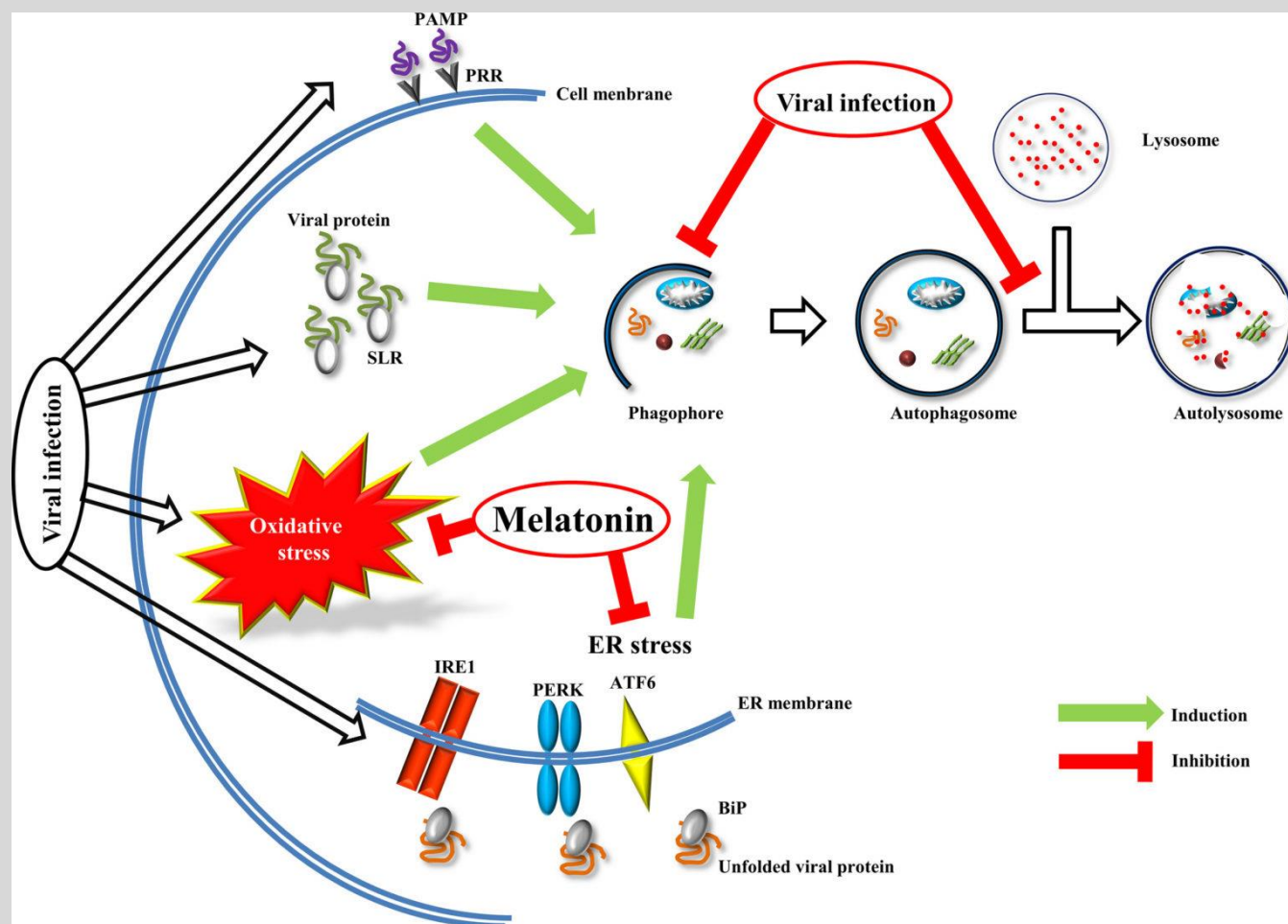


Anderson G, Reiter RJ. **Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections.** Rev Med Virol. 2020 May;30(3):e2109.

doi: 10.1002/rmv.2109

Вирусная инфекция может запускать несколько механизмов, таких как взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности и аутофагическими адаптерами, а также индуцируя окислительный и ER-стресс. Эти механизмы способны стимулировать аутофагию иммунных клеток, которая может быть ингибирована на ранних или поздних стадиях.

Роль мелатонина как регулятора аутофагии благодаря его свойствам как мощного антиоксиданта и супрессора ER-стресса указывает на потенциальную полезную роль этой молекулы в управлении некоторыми вирусными инфекциями.



Boga JA, Caballero B, Potes Y, Perez-Martinez Z, Reiter RJ, Vega-Naredo I, Coto-Montes A. Therapeutic potential of melatonin related to its role as an autophagy regulator: A review. J Pineal Res. 2019 Jan;66(1):e12534.

doi: 10.1111/jpi.12534

Мелатонин в зависимости от времени и дозы ослабляет TLR-3-индуцированную экспрессию генов в макрофагах, инфицированных **респираторно-синцитиальным вирусом**; подавление активности NF-κB мелатонином, по-видимому, является стратегическим событием, ведущим к снижению экспрессии воспалительных генов. Однако мелатонин не влиял на экспрессию TLR-3 и миелоидного фактора дифференцировки 88 (MyD88). Эти данные показывают иммунорегуляторную роль мелатонина (*Huang et al., 2008*).

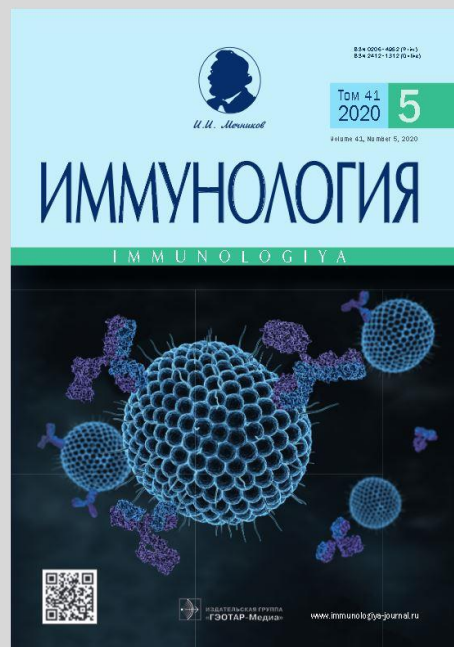
Введение мелатонина значительно снижало уровни малонового диальдегида и оксида азота (NO), а также повышало активность глутатиона и супероксиддисмутазы у мышей, интраназально инокулированных РСВ. Кроме того, мелатонин подавлял выработку провоспалительных цитокинов в сыворотке инфицированных РСВ животных, демонстрируя улучшающее действие мелатонина на опосредованные РСВ повреждения легких посредством блокирования окислительного стресса и выработки провоспалительных цитокинов (*Huang et al., 2010*).

Bahrampour Juybari K, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Hemati K, Mehrzadi S.
Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. Virus Res. 2020 Oct 2;287:198108.

doi: 10.1016/j.virusres.2020.198108.

При инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр повышенные уровни мелатонина достоверно чаще выявлялись у лиц в поздней фазе по сравнению с **подгруппой с ранней реактивацией**, а **пониженные** - наоборот.

Средняя концентрация мелатонина у лиц с поздней реактивацией (40,2 пг/мл) достоверно выше, чем в ранней фазе (18,9 пг/мл).



Роль С-реактивного белка, неоптерина и мелатонина в диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т. В. Соломай, Т. А. Семененко, Т. П. Готвянская [и др.] // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 5. – С. 502-510. – DOI 10.33029/0206-4952-2021-42-5-502-510. – EDN JCSPAV.

Роль при COVID-19

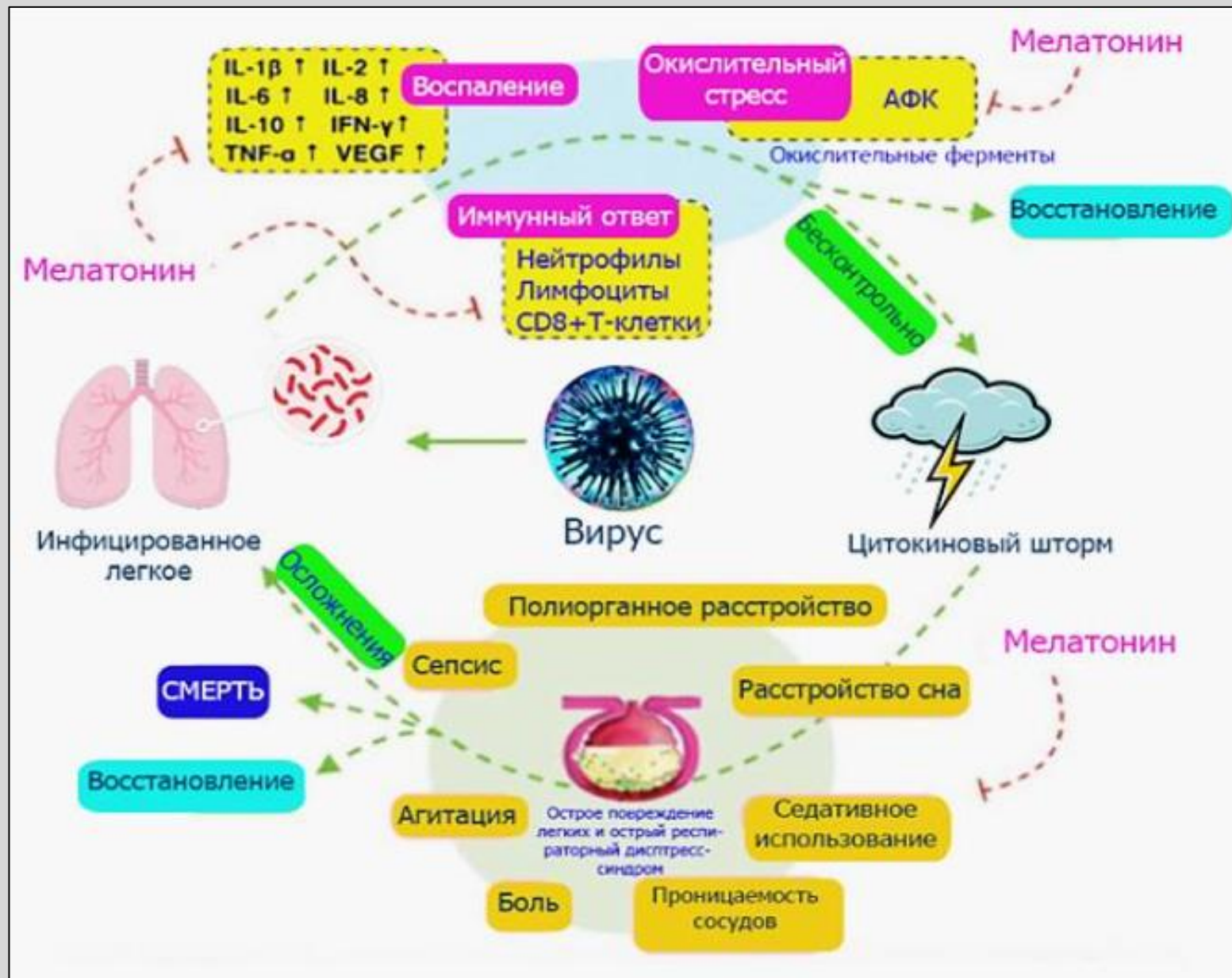
Цитокиновый шторм приводит к острому повреждению сердца, острому респираторному дистресс-синдрому и инфекции, что приводит к генерализованному сепсису и полисистемной недостаточности, что может привести к смерти.

Таким образом, предотвращение цитокинового шторма может иметь ключевое значение для лечения пациентов, инфицированных COVID-19.

Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE and Dominguez-Rodriguez A (2020)
Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19.
Front. Med. 7:226.

doi: 10.3389/fmed.2020.00226

Роль мелатонина в регуляции физиологических процессов при вирусной инфекции



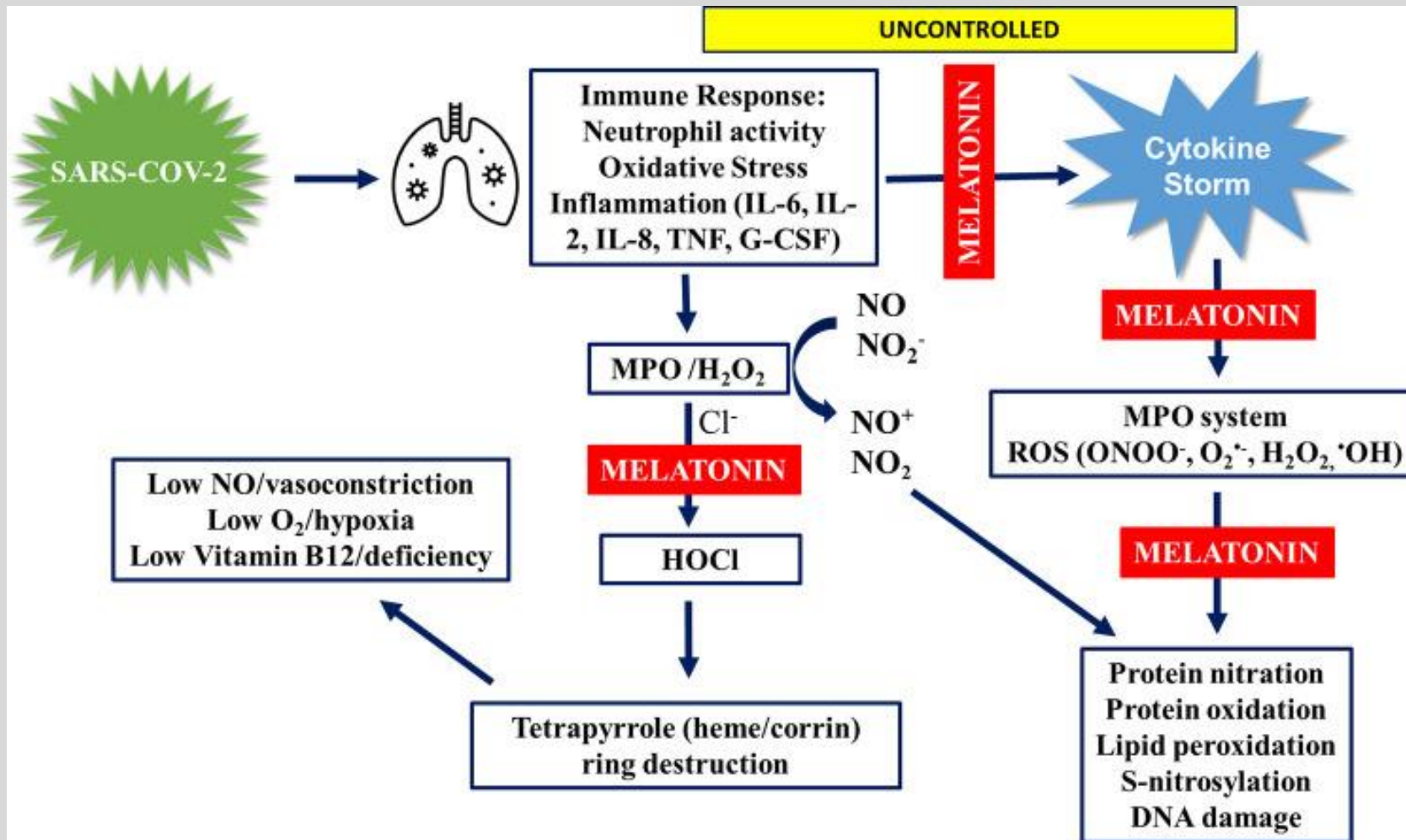
Лебеденко А.А., Семерник О.Е.,
Емельянова В.В., Казимурзаева К.С.,
Рудякова В.С. **Роль мелатонина в
регуляции иммунного ответа** // Вестник
ВолГМУ. 2021. №2 (78).

В основе пневмонии и повреждения легких, которыми проявляются тяжелые случаи коронавирусной инфекции, лежит чрезмерная воспалительная реакция собственной иммунной системы организма.

В частности, новый коронавирус, активирует инфламассомы, которые обнаруживают потенциальные угрозы для нашего организма и реагируют на них, вызывая воспаление.

Новый коронавирус активирует специфические инфламассомы, включая NLRP3. Было показано, что именно **инфламассомы NLRP3 имеют тесную связь с острым повреждением легких и острым респираторным дистресс-синдромом** и являются ключевым триггером избыточного ответа иммунной системы, который может привести к инвалидизирующим и угрожающим жизни поражениям легких.

Мелатонин подавляет действие NLRP3.



Нейтрофильная миелопероксидаза особенно распространена и, как следствие, вносит существенный вклад в окислительный стресс и патофизиологию COVID-19.

Мелатонин — мощный ингибитор нейтрофильной миелопероксидазы, известен своими противовоспалительными, антиоксидантными, антиапоптотическими и нейропротекторными действиями

Camp OG, Bai D, Gonullu DC, Nayak N, Abu-Soud HM.

Melatonin interferes with COVID-19 at several distinct ROS-related steps. J Inorg Biochem.

2021 Oct;223:111546.

doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111546

Мелатонин может **восстанавливать** поврежденные в результате цитокинового шторма и прямого повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 **митохондрии**.

Mehrzadi S. et al., 2021. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107825

В условиях исходной гиперактивности иммунной системы мелатонин дозозависимо **тормозит** образование ряда **цитокинов**, снижает функцию активированных макрофагов и Т-хелперов.

Беспярых А.Ю., 2009

В результате повышенного и длительного действия провоспалительных цитокинов подавляется выработка мелатонина в эпифизе.

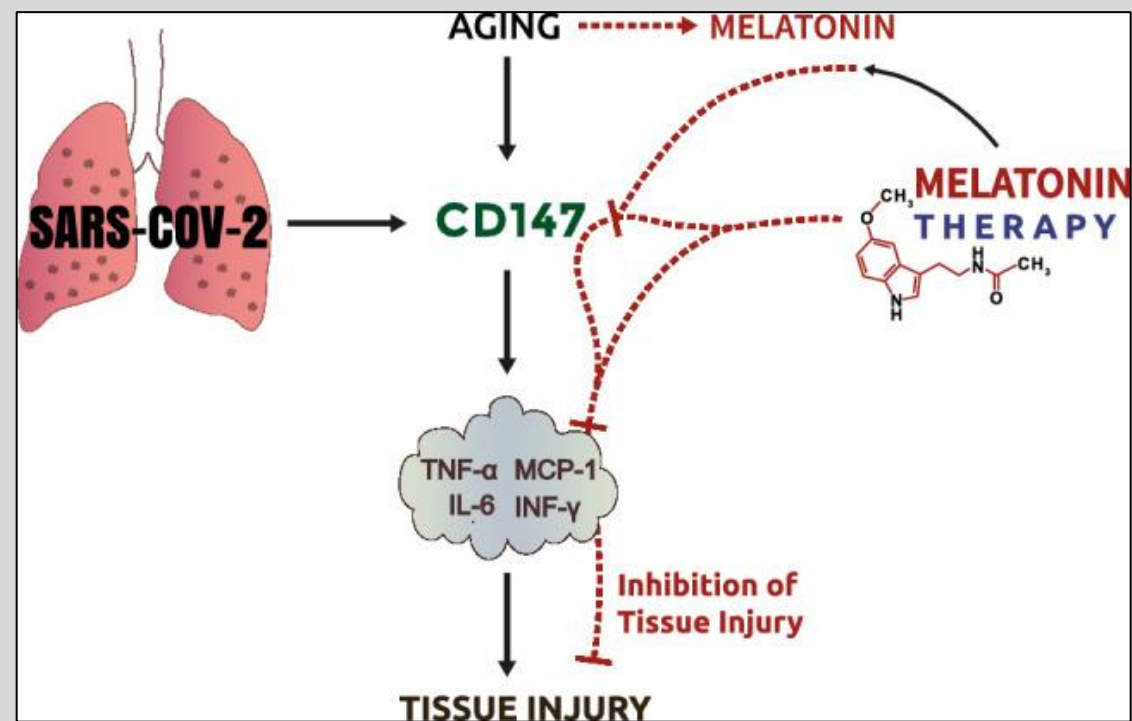
Anderson G. et al., 2020; 2021

У пациентов с инфекцией COVID-19 снижены содержание и активность мелатонина.

Reiter R.J. et al., 2020. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226

Sun C. et al., 2021. DOI: 10.1186/s40635-021-00373-z

SARS-CoV-2 вызывает повреждение тканей за счет повышения уровней TNF- α , MCP-1, IL-6 и INF- γ через CD147. Из-за избыточного уровня CD147 и снижения уровня мелатонина, например, у пожилых людей повреждение тканей при цитокиновом шторме более тяжелое. Терапия мелатонином может иметь способность ингибировать повреждение тканей, вызывая снижение уровней CD 147 и, следовательно, уровней цитокинов.



Sehirli AO, Sayiner S, Serakinci N. **Role of melatonin in the treatment of COVID-19; as an adjuvant through cluster differentiation 147 (CD147).**

Mol Biol Rep. 2020 Oct;47(10):8229-8233.

doi: 10.1007/s11033-020-05830-8

Концентрация 6-сульфатоксимелатонина в ночной моче **коррелировала с процентом поражения паренхимы легких** справа ($r=0,53$, $p<0,0001$) и слева ($r=0,38$, $p=0,009$).

Расчет относительного риска показал, что пациенты с уровнем 6-сульфатоксимелатонина **выше оптимального порога 114,48 нг/мл имели более высокую вероятность тяжелого повреждения паренхимы легких** (OR=3,23; 95% ДИ 1,27-8,22).

Следовательно, определение уровня 6-сульфатоксимелатонина в ночной моче может использоваться в качестве маркера выраженности повреждения легочной паренхимы при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Мелатонин как биомаркер острого повреждения легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии / О. А. Карпович, В. И. Шишко, В. Р. Шулика, М. В. Ершова // Медицинские новости. – 2021. – № 12(327). – С. 23-26. – EDN OIZPXQ.

Ретроспективный анализ данных госпитализированных **пациентов Испании**, опубликованный в январе 2022 года, также подтвердил низкую смертность среди пациентов, в чьём лечении использовался мелатонин (11% против 24% в контрольной группе).

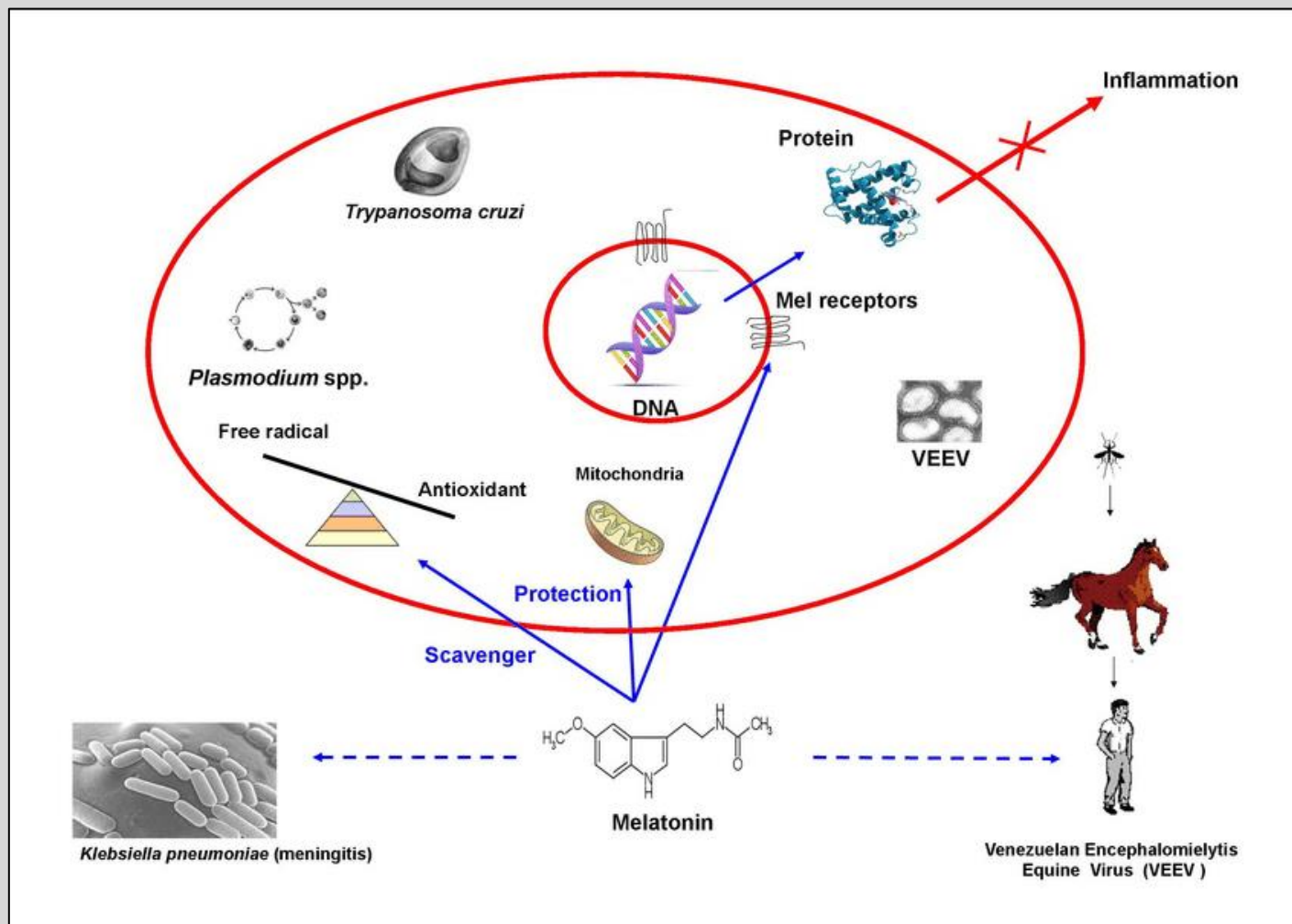
Sánchez-González M.A. et al., 2022.
DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9554>.

Постникова, В. В. Зарубежный опыт применения мелатонина в качестве адьюванта при COVID-19 (обзор литературы) / В. В. Постникова, И. А. Погоньшева // Наука и инновации в XXI веке : Сборник научных статей всероссийской с международным участием междисциплинарной научно-практической конференции, Самара, 25 мая 2022 года. – Самара: Издатель Исакова Т.С. (БИЮР), 2022. – С. 126-137. – EDN AXCIAN.

Предполагается, что это противовирусная активность мелатонина может быть связана с индукцией сиртуина 1 (Sirt1) и усилением полиубиквитинирования K63 митохондриального противовирусного сигнального белка, что **усиливает вирусно-опосредованную индукцию интерферонов типа 1.**

Более того, Sirt1 может **повышать противовирусную эффективность интерферонов типа 1**, предотвращая гиперацетилирование блока 1 группы высокой подвижности (HMGB1), обеспечивая его удержание в ядре, где он способствует транскрипции генов, индуцируемых интерфероном. Это ядерное удержание HMGB1 также может быть медиатором противовоспалительного эффекта терапии мелатонином при COVID-19, дополняя подавление мелатонином активности ядерного фактора κВ.

DiNicolantonio JJ, McCarty M, Barroso-Aranda J. **Melatonin may decrease risk for and aid treatment of COVID-19 and other RNA viral infections.** Open Heart 2021;8:e001568.
doi:10.1136/openhrt-2020-001568

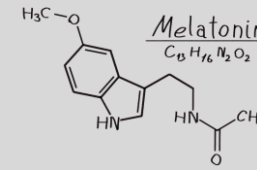
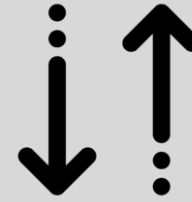


Нет никаких доказательств того, что мелатонин обладает вирулицидным действием, скорее он **снижает тяжесть** этих инфекций.

Полезные эффекты мелатонина обусловлены его **противовоспалительными свойствами, активностью по удалению свободных радикалов и иммуномодулирующими функциями.**

Таким образом, не обладая прямым противовирусным действием, **мелатонин способен улучшить течение вирусных инфекций**, а при COVID-19 снижает вероятность тяжелого течения инфекции и возникновение осложнений.

Положительный эффект мелатонина связан прежде всего с его иммуномодулирующим действием.



Понижают

продукцию мелатонина:



- свет ночью во время сна, особенно синяя часть его спектра,
- курение,
- кофеиносодержащие напитки,
- алкогольные напитки,
- парацетамол,
- резерпин,
- прозак (антидепрессант),
- дексаметазон,
- нестероидные противовоспалительные препараты,
- бета-адреноблокаторы,
- блокаторы кальциевых каналов,
- витамин B12

Повышают

продукцию мелатонина:

- темнота ночью во время сна,
- триптофан,
- кальций,
- магний,
- никотиновая кислота,
- пиридоксин,
- ингибиторы MAO,
- лёгкая еда вечером,
- медитация,
- низкокалорийный рацион.



Reiter, R. J., and Robinson, J. (1995). A master sex hormone, and Taking melatonin supplements. In Melatonin (R. J. Reiter and J. Robinson, Eds.), pp. 158–171 and 265–281. Bantam Books, New York

Благодарим за внимание!

