УДК 578.8+616.9+615.281.8+612.017.1+616.8-009.836

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ, СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

© Аксаамай Эмиловна Орозалиева, Анна Юрьевна Соломаха, Анна Владимировна Полунина, Валерия Павловна Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Анна Юрьевна Соломаха — ассистент; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru

Поступила: 15.09.2021 ***Одобрена: 23.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. В обзоре обобщены современные представления о биологических эффектах мелатонина и его роли в лечении и профилактике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Актуальность данной темы обусловлена необходимостью поиска новых подходов к лечению этой инфекции и появлением в зарубежной литературе сведений о положительном влиянии препаратов мелатонина на течение и исход заболевания. В настоящее время в условиях пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, разработка и использование вакцины и специальных противовирусных препаратов является значительной проблемой из-за высокой скорости мутации генома вируса и отсутствия четкого понимания в отношении воздействия вируса на иммунную систему человека. Противовирусная, кортикостероидная терапия и механическая респираторная поддержка показали свою эффективность в лечении данной патологии, но конкретное лечение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на сегодняшний день не разработано. Поиск новых препаратов для лечения данного заболевания является приоритетным направлением современной медицины. Известно, что мелатонин обладает цитопротекторными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что позволяет его рассматривать как потенциального претендента для применения в составе комплексной терапии коронавирусной инфекции. Показано, что мелатонин эффективен у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, за счет снижения проницаемости сосудов, снижения беспокойства, уменьшения использования седативных средств и улучшения качества сна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин; SARS-CoV-2; цитокиновый шторм; дети.

BIOLOGICAL ROLE, PROPERTIES AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MELATONIN IN VIRUS-INDUCED INFECTION SARS-CoV-2

© Aksaamai E. Orozalieva, Anna Yu. Solomakha, Anna V. Polunina, Valeria P. Novikova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Anna Yu. Solomakha — MD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru

Received: 15.09.2021 ***Revised: 23.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. The review summarizes current ideas about the biological effects of melatonin and its role in the treatment and prevention of SARS-CoV-2 virus infection. The relevance of this topic is due to the need to search for new approaches to the treatment of this infection and the appearance in foreign literature of information about the positive effect of melatonin preparations on the course and outcome of the disease. Currently, in the context of a pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, the development and use of vaccine and special antivirals is a significant

problem due to the high rate of mutation of the virus genome and the lack of a clear understanding regarding the effects of the virus on the human immune system. Antiviral, corticosteroid therapy and mechanical respiratory support have shown their effectiveness in treating this pathology, but no specific treatment for SARS-CoV-2 virus infection has been developed to date. Finding for new drugs for the treatment of this disease is a priority area of modern medicine. It is known that melatonin has cytoprotective, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, which allows it to be considered as a potential applicant for use in the integrated therapy of coronavirus infection. Melatonin has been shown to be effective in patients hospitalized with coronavirus infection by reducing vascular permeability, reducing anxiety, reducing the use of sedatives and improving sleep quality.

KEY WORDS: melatonin; SARS-CoV-2; cytokine storm; children.

COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) — тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме [1, 2].

Наиболее частым осложнением заболевания является вирусная пневмония, приводящая к острому респираторному дистресс-синдрому (РДС) и последующей острой дыхательной недостаточности, при которых чаще всего необходимы кислородная терапия и респираторная поддержка. В число осложнений входят полиорганная недостаточность, септический шок и венозная тромбоэмболия [5, 10].

В настоящее время в условиях пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, разработка и использование вакцины и специальных противовирусных препаратов является значительной проблемой из-за высокой скорости мутации генома вируса и отсутствия четкого понимания в отношении воздействия вируса на иммунную систему человека. Противовирусная, кортикостероидная терапия и механическая респираторная поддержка показали свою эффективность в лечении данной патологии, но конкретное лечение инфекции COVID-19 на сегодняшний день не разработано [11, 20]. Поиск новых препаратов для лечения данного заболевания является приоритетным направлением современной медицины, особенно в детской популяции. В течение последнего года было опубликовано несколько статей, описавших положительное влияние применения препаратов мелатонина при лечении внебольничной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [15, 30].

В настоящее время доказано, что мелатонин обладает мощными антиоксидантными, противовоспалительными и иммунорегуляторными свойствами, а также участвует в регуляции митохондриальных функций и вносит существенный вклад в процессы антенатального онтогенеза и развития ребенка [4, 25]. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптонин) — биологически активное вещество, вырабатываемое не только клетками эпифиза (пинеальный мелатонин), но и большинством органов диффузной нейроэндокринной системы (экстрапинеальный мелатонин). В организме человека гормон синтезируется из аминокислоты триптофана, которая участвует в синтезе нейромедиатора серотонина, а он, в свою очередь, под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин. Мелатонин является индольным производным серотонина и синтезируется под действием ферментов N-ацетилтрансферазаы и 5-гидроксииндол-О-метилтрансферазаы. Основной функцией гормона является регуляция циркадного ритма. Изменения его концентрации имеют заметный суточный ритм: высокий уровень в течение ночи и низкий уровень в течение дня. Однако у детей в возрасте от 1 недели до 2–3 месяцев отсутствуют выраженные суточные колебания мелатонина, и его концентрация днем и ночью практически не отличается.

МЕЛАТОНИН И АПФ

SARS-CoV-2 — РНК-содержащий вирус, принадлежит, наряду с SARS-CoV и MERS-CoV, к β-коронавирусам. Рецептором для SARS-CoV-2 у человека является ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2).

Инфекция COVID-19 характеризуется значительным повышением уровня АПФ2 [19]. В этом исследовании измеряли уровни АПФ2, интерлейкина IL-6, IL-10 и других биомаркеров с помощью иммуноферментного анализа, а также уровни кальция, магния и альбумина с помощью спектрофотометрического метода

у 60 пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, и 30 здоровых людей (контрольная группа). Результаты показали, что для пациентов с подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, было характерно значительное повышение уровней IL-6, IL-10, АПФ2 и понижение уровней альбумина, магния и кальция [21].

Сродство S-белка вируса SARS-CoV-2 к АПФ2-рецептору очень высокое. АПФ2-рецептор экспрессируется в 83% клеток альвеолярного эпителия. Он широко распространен в сердце, почках, тонкой кишке, яичках, щитовидной железе, жировой ткани. Это означает, что респираторные пути и альвеолярные эпителиальные клетки, а также клетки других органов являются мишенями для вируса SARS-CoV-2 [6, 12].

Мелатонин регулирует белки, связанные с вирусом SARS-CoV-2, непосредственно через регуляцию таких молекул, как кальмодулин 1 и 2, кальретикулин или миелопероксидаза, и/или косвенно воздействуя на рецепторы, сопряженные с G-белком (например, MTNR1A, MTNR1B), и ядерные рецепторы (например, RORα, RORβ) мелатонина [26].

Мелатонин ингибирует связывание кальмодулина с АПФ2-рецептором и подавляет выведение вирусных внешних доменов. Предполагается, что мелатонин может предотвратить внутриклеточную инвазию вируса SARS-CoV-2, опосредованно регулируя экспрессию АПФ2, который является рецептором для вируса SARS-CoV-2 [6].

МЕЛАТОНИН И ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

Не менее значимыми представляются и иммуномодулирующие свойства мелатонина, обусловленные регуляцией продукции как самих иммунокомпетентных клеток, так и секреции ими цитокинов [4].

У людей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, во время болезни повышается уровень IL-10, IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF) α. У более тяжелых пациентов очень высокие уровни IL-10, IL-6, IL-8 и TNFα, а также хемокинов G-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов), IP10 и MCP1 (моноцитарный хемоаттрактант); и меньше $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, что свидетельствует о развитии цитокинового шторма [3, 6, 20]. Предыдущие исследования на животных показали, что цитокиновый шторм при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, ослабляет адаптивный иммунитет [25].

Цитокиновый шторм приводит к нарушению коагуляции, чрезмерному оксидативному стрессу, острому повреждению сердечно-сосудистой системы, острому респираторному дистресс-синдрому, нарушениям иммунной системы и развитию сопутствующих инфекций, приводящих к генерализованному сепсису и мультисистемной недостаточности [4, 25].

Результатом цитокинового шторма является разрушение клеток, из них высвобождаются продукты поврежденных митохондрий, в том числе кардиолипин и митохондриальная ДНК — компоненты клетки, действующие как молекулярные паттерны, связанные с повреждением, они пролонгируют воспаление и приводят ко вторичному цитокиновому шторму [4, 25].

Мелатонин может восстанавливать поврежденные в результате цитокинового шторма и прямого повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 митохондрии [7, 23].

В условиях исходной гиперактивности иммунной системы мелатонин дозозависимо тормозит образование ряда цитокинов, снижает функцию активированных макрофагов и Т-хелперов [4].

Однако действие мелатонина на иммунную систему не столь однозначно. Стоит помнить и о провоспалительном эффекте мелатонина: в исследованиях *in vivo* назначение мелатонина приводило к стимуляции иммунокомпетентных клеток, в то время как при использовании мелатонина *in vitro* результаты были противоречивыми. Так, одни авторы продемонстрировали непосредственный эффект мелатонина на Т- и В-лимфоциты, в то время как другие отмечали отсутствие эффекта на активированные лимфоциты. В некоторых случаях был обнаружен ингибирующий эффект мелатонина на пролиферацию лимфоцитов и продукцию ими интерферона (ИФН)-γ и TNFα. Эти результаты расходятся с полученными *in vivo*, в которых мелатонин вел себя как активатор пролиферации лимфоцитов и продукции цитокинов. Причины этого расхождения остаются неизвестными [9]. Из этого следует, что необходима осторожность применения у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [19]. Вирус SARS-CoV-2 может «атаковать» путь синтеза мелатонина [25]. Цитокиновый шторм также действует на выработку кинуренина из триптофана (триптофан также предшественник мелатонина), что подтверждается выявлением в плазме крови повышенного уровня кинуренина [22]. Преимущественное

прохождение по этому метаболическому пути исключает путь синтеза мелатонина. Кинуренин активирует AhR (aryl hydrocarbon receptor — арилуглеводородный рецептор), тем самым усиливая начальную провоспалительную цитокиновую фазу. В результате повышенного и длительного действия провоспалительных цитокинов подавляется выработка мелатонина в эпифизе [13, 14]. Из этого следует, что у пациентов с инфекцией COVID-19 понижено содержание мелатонина [25]. Биологическая функция мелатонина у таких больных подавлена [29].

В норме мелатонин входит в состав антиоксидантной системы митохондрии — мелатонин может повышать уровни митохондриального глутатиона, что приводит к защите от активных форм кислорода (АФК) [7]. Пониженное его содержание в клетке приведет к высвобождению АФК и окислительному стрессу, что только усугубит состояние организма.

При стремительно развивающейся дыхательной недостаточности у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в случае которой наступает ацидоз, накапливаются свободные радикалы и активные формы кислорода. Мелатонин может выступить в роли цитопротектора, защищая клетки от окислительного стресса благодаря своим антиоксидантным свойствам [4, 24]. В связи с малым размером молекулы мелатонина, способной проникать через плазматическую мембрану, а также с тем, что антиоксидантные эффекты мелатонина неопосредованы мембранными рецепторами, он может воздействовать на свободно-радикальные процессы в любой клетке организма [4].

Антиоксиданты, такие как витамин С, глутатион, полифенолы, жирорастворимые витамины, полиненасыщенные жирные кислоты, в том числе и мелатонин, хорошо зарекомендовали себя в экспериментальных и клинических исследованиях гриппа, пневмонии и других респираторных заболеваний. Использование препаратов с антиоксидантной активностью может повысить эффективность борьбы с инфекцией COVID-19 [17, 27].

Действие мелатонина на клеточные структуры зависит как от концентрации в кровотоке или околоклеточном пространстве, так и от исходного состояния клетки, на которую осуществляется воздействие. Исследования, проведенные на грызунах и человеке, указывают на то, что способность эпифиза вырабатывать мелатонин прогрессивно снижается с возрастом [4]. Это может объяснить более тяжелое течение у пациентов пожилого возраста.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии противовирусного действия мелатонина [28]. Ряд авторов описывает применение мелатонина в качестве лекарственного средства при инфекции COVID-19 [8].

Группой ученых под руководством R.R. Castillo было проведено исследование десяти пациентов с диагностированной острой внебольничной пневмонией, которые получали препараты мелатонина в дозах 36–72 мг в день перорально в 4 приема. У семи из них по результатам ПЦР-теста был обнаружен вирус SARS-CoV-2. У троих результат ПЦР-теста был отрицательным, однако, учитывая их истории болезни, клинические проявления заболевания, результаты визуализации грудной клетки и повышение воспалительных маркеров в крови, результаты сочли как ложноотрицательные и продолжили лечение пневмонии как осложнения коронавирусной инфекции. У всех 10 пациентов, получавших высокие дозы препаратов мелатонина, клиническая стабилизация и/или улучшение были отмечены в течение 4–5 дней после начала терапии. Всем пациентам механическая вентиляция легких не потребовалась. Семеро пациентов с положительными ПЦР-тестами были выписаны в среднем через 8,6 дней после начала терапии. Оставшиеся пациенты были выписаны в среднем через 7,3 дня после начала терапии. В сравнении среднее время пребывания в стационаре пациентов, не получавших высокие дозы мелатонина в составе комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и госпитализированные в тот же временной период, составляло 13 дней. Никаких значительных побочных эффектов при приеме высоких доз мелатонина не отмечалось, за исключением сонливости, которая считалась благоприятной для всех пациентов, у большинства из которых ранее были проблемы со сном, связанные с тревогой и симптомами основного заболевания [16].

Мелатонин эффективен у пациентов, госпитализированных с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, за счет снижения проницаемости сосудов, снижения беспокойства, уменьшения использования седативных средств и улучшения качества сна [8]. Доказано, что мелатонин снижает число сопутствующих заболеваний у пациентов с данной инфекцией [25].

В настоящее время ведется дискуссия о возможности применения препаратов мелатонина с целью профилактики возникновения коронавирусной инфекции, в том числе и в детской популяции. Ретроспективно было установлено, что вирус SARS-CoV-2 может быть значительно менее распространен у тех, кто принимает дополнительно препараты мелатонина. Предполагается, что это происходит из-за способности мелатонина посредством индукции молчащего информационного регулятора 1 (Sirt1) активировать полиубиквитинирование митохондриального антивирусного сигнального белка, тем самым усиливая опосредованную вирусами индукцию интерферонов 1 типа [18]. Также мелатонин, в отличие от большинства других препаратов, не обладает значимыми клинически побочными эффектами [25].

Большинство исследователей считают, что в определенных условиях большие дозы мелатонина (отдельно или в комбинации с другими препаратами) могут стать благоразумным методом терапии инфекции COVID-19. Однако клинические испытания с пациентами немногочисленны, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования проводятся в настоящее время в Китае и США, но результаты еще неизвестны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.
2. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.
3. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
4. Беспятых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2009.
5. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. и др. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117.
6. 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; 9(4): 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
7. Кузнецова Е.И. Влияние мелатонина и его производных на окислительное повреждение белков и липидов митохондрий печени крыс в условиях экспериментального окислительного стресса. В кн.: Вестник БГУ. 2012; 2: 43–6.
8. Мамчур В.И., Носивец Д.С., Хомяк Е.В. Мелатонин как вспомогательная терапия при COVID-19. Семейная медицина. 2020; 3(89): 13–9.
9. Погожева Е.Ю., Каратеев А Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2008; 46(3): 54–61.
10. Реннебом Р. Анализ эпидемии COVID-19: еще одно мнение и альтернативные меры реагирования. Педиатр. 2020; 11(3): 23–40. DOI: 10.17816/PED11323-40.
11. Реннебом Р. Было ли широко распространено неадекватное лечение тяжелых случаев КОВИД-19? Мнение педиатра-ревматолога. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 3–13.
12. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А. и др. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97(4): 339–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6.
13. Anderson G., Carbone A., Mazzoccoli G. Aryl hydrocarbon receptor role in co-ordinating SARS-CoV-2 entry and symptomatology: linking cytotoxicity changes in COVID-19 and cancers; modulation by racial discrimination stress. Biology. 2020; 9(9): 249. DOI: 10.3390/biology9090249.
14. Anderson G., Carbone A., Mazzoccoli G. Tryptophan metabolites and aryl hydrocarbon receptor in severe acute respiratory syndrome, coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pathophysiology. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(4): 1597. DOI: 10.3390/ijms22041597.
15. Artigas L. Coma M., Matos-Filipe P. et al. In-silico drug repurposing study predicts the combination of pirfenidone and melatonin as a promising candidate therapy to reduce SARS-CoV-2 infection progression and respiratory distress caused by cytokine storm. PLOS ONE. 2020; 15(10). Доступен по: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0240149 (дата обращения 15.06.2021).
16. Castillo R.R., Quizon G.R.A., Juco M.J.M. et al. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series. Melatonin Research. 2020; 3(3): 297–310. DOI: 10.32794/mr11250063.

17. Darenskaya M., Kolesnikova L., Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic. Curr. Pharm. Des. 2021; 27(13):1618–27. DOI: 10.2174/1381612827666210222113351.
18. DiNicolantonio J.J., 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(1): e001568. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001568. Доступен по: https://openheart.bmj.com/content/8/1/e001568 (дата обращения 15.06.2021).
19. Hardeland R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. J. Pineal Res. 2018; 65(4). DOI: 10.1111/jpi.12525. Доступен по: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12525 (дата обращения 02.06.2021).
20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. J. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506.
21. Al-Hakeim H., Al-Jassas H., Morris G. et al. Increased angiotensin-converting enzyme 2, sRAGE and immune activation, but lowered calcium and magnesium in COVID-19: association with chest CT abnormalities and lowered peripheral oxygen saturation. DOI: 10.1101/2021.03.26.21254383. Доступен по: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.26.21254383v1.full.pdf+html (дата обращения 10.06.2021).
22. Lawler N.G., Gray N., Kimhofer T. et al. Systemic perturbations in amine and kynurenine metabolism associated with acute SARS-CoV-2 infection and inflammatory cytokine responses. J. Proteome Res. 2021; 20(5): 2796–2811. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00052.
23. Mehrzadi S., Karimi M.Y., Fatemi A. et al. SARS-CoV-2 and other coronaviruses negatively influence mitochondrial quality control: beneficial effects of melatonin. Pharmacol Ther. 2021; 224: 107825. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107825.
24. Naveen Kumar S.K., Hemshekhar M., Jagadish S. et al. Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system. J. Pineal Res. 2020; 69(3). DOI: 10.1111/jpi.12676. Доступен по: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12676 (дата обращения 07.06.2021).
25. Reiter R.J., Abreu-Gonzalez P., Marik P.E. et al. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. Front. Med. 2020; 7: 226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226.
26. Reynolds J.L., Dubocovich M.L. Melatonin multifaceted pharmacological actions on melatonin receptors converging to abrogate COVID-19. J Pineal Res. 2021. DOI: 10.1111/jpi.12732. Доступно по: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12732 (дата обращения 13.06.2021).
27. Ricordi C., Pacifici F., Lanzoni G. et al. Dietary and Protective Factors to Halt or Mitigate Progression of Autoimmunity, COVID-19 and Its Associated Metabolic Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(6): 3134. DOI: 10.3390/ijms22063134.
28. Srinivasan V., Mohamed M., Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2012; 6(1): 30–9. DOI: 10.2174/187221412799015317.
29. Sun C., Sun Y., Wu P. et al. Longitudinal multi-omics transition associated with fatality in critically ill COVID-19 patients. Intensive Care Med Exp. 2021; 9(1): 13. DOI: 10.1186/s40635-021-00373-z.
30. Tan D-X., Hardeland R. Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation focus on COVID-19. Melatonin Res. 2020; 3(1): 120–43.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Versiya 10. Moskva: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2021. (in Russian)
2. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Versiya 9. Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2020. (in Russian)
3. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2013. (in Russian)
4. Bespyatykh A.Yu., Brodskiy V.Ya., Burlakova O.V. i dr. Melatonin: teoriya i praktika [Melatonin: theory and practice]. Moskva: MEDPRAKTIKA-M Publ., 2009. (in Russian)
5. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B. i soav. Koronavirusnaya infektsiya [Coronavirus infection]. Pediatr. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117 (in Russian)
6. Yokota Sh., Kuroyva E., Nishioka K. Novaya koronavirusnaya bolezn' (COVID-19) i «tsitokinovyy shtorm». [New coronavirus disease (COVID-19) and «cytokine storm»]. Perspektivy effektivnogo lecheniya s tochki zreniya patofiziologii vospalitel'nogo protsessa. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2020; 9(4): 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25 (in Russian)

7. Kuznetsova E.I. Vliyanie melatonina i ego proizvodnykh na okislitel'noe povrezhdenie belkov i lipidov mitokhondriy pecheni krys v usloviyakh eksperimental'nogo okislitel'nogo stressa [Effect of melatonin and its derivatives on oxidative damage to rat mitochondrial proteins and lipids in experimental oxidative stress]. V kn.: Vestnik BGU. 2012; 2: 43–6. (in Russian)
8. Mamchur V.I., Nosivets D.S., Khomyak E.V. Melatonin kak vspomogatel'naya terapiya pri COVID-19 [Melatonin as an adjunct therapy in COVID-19]. Semeynaya meditsina. 2020; 3(89): 13–9. (in Russian)
9. Pogozheva E.Yu., Karateev A.E., Karateev D.E. Melatonin i ego rol' v regulyatsii tsirkadnogo ritma vospalitel'noy reaktsii pri revmatoidnom artrite [Melatonin and its role in regulating circadian rhythm of inflammatory response in rheumatoid arthritis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008; 46(3): 54–61. (in Russian)
10. Rennebom R. Analiz epidemii COVID-19: eshche odno mnenie i al'ternativnye mery reagirovaniya [Analysis of the COVID-19 epidemic: another opinion and alternative response]. Pediatr. 2020; 11(3): 23–40. DOI: 10.17816/PED11323-40 (in Russian)
11. Rennebom R. Bylo li shiroko rasprostraneno neadekvatnoe lechenie tyazhelykh sluchaev KOVID-19? Mnenie pediatra revmatologa [Was there widespread inadequate treatment for severe cases of KOVID-19? Opinion of a pediatrician rheumatologist]. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 3–13. (in Russian)
12. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A. i soav. Angiotenzin prevrashchayushchiy ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii COVID-19 [Angiotensin converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy COVID-19]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2020; 97(4): 339–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6 (in Russian)
13. Anderson G., Carbone A., Mazzoccoli G. Aryl hydrocarbon receptor role in co-ordinating SARS-CoV-2 entry and symptomatology: linking cytotoxicity changes in COVID-19 and cancers; modulation by racial discrimination stress. Biology. 2020; 9(9): 249. DOI: 10.3390/biology9090249.
14. Anderson G., Carbone A., Mazzoccoli G. Tryptophan metabolites and aryl hydrocarbon receptor in severe acute respiratory syndrome, coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pathophysiology. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(4): 1597. DOI: 10.3390/ijms22041597.
15. Artigas L. Coma M., Matos-Filipe P. et al. In-silico drug repurposing study predicts the combination of pirfenidone and melatonin as a promising candidate therapy to reduce SARS-CoV-2 infection progression and respiratory distress caused by cytokine storm. PLOS ONE. 2020; 15(10). Доступен по: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0240149 (дата обращения 15.06.2021).
16. Castillo R.R., Quizon G.R.A., Juco M.J.M. et al. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series. Melatonin Research. 2020; 3(3): 297–310. DOI: 10.32794/mr11250063.
17. Darenskaya M., Kolesnikova L., Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic. Curr. Pharm. Des. 2021; 27(13): 1618–27. DOI: 10.2174/1381612827666210222113351.
18. DiNicolantonio J.J., 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(1): e001568. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001568. Доступен по: https://openheart.bmj.com/content/8/1/e001568 (дата обращения 15.06.2021).
19. Hardeland R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. J. Pineal Res. 2018; 65(4). DOI: 10.1111/jpi.12525. Доступен по: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12525 (дата обращения 02.06.2021).
20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. J. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506.
21. Al-Hakeim H., Al-Jassas H., Morris G. et al. Increased angiotensin-converting enzyme 2, sRAGE and immune activation, but lowered calcium and magnesium in COVID-19: association with chest CT abnormalities and lowered peripheral oxygen saturation. DOI: 10.1101/2021.03.26.21254383 Доступен по: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.26.21254383v1.full.pdf+html (дата обращения 10.06.2021).
22. Lawler N.G., Gray N., Kimhofer T. et al. Systemic perturbations in amine and kynurenine metabolism associated with acute SARS-CoV-2 infection and inflammatory cytokine responses. J. Proteome Res. 2021; 20(5): 2796–2811. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00052.
23. Mehrzadi S., Karimi M.Y., Fatemi A. et al. SARS-CoV-2 and other coronaviruses negatively influence mitochondrial quality control: beneficial effects of melatonin. Pharmacol Ther. 2021; 224: 107825. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107825.
24. Naveen Kumar S.K., Hemshekhar M., Jagadish S. et al. Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system. J. Pineal Res. 2020; 69(3). DOI: 10.1111/jpi.12676. Доступен по: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12676 (дата обращения 07.06.2021).
25. Reiter R.J., Abreu-Gonzalez P., Marik P.E. et al. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. Front. Med. 2020; 7: 226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226.
26. Reynolds J.L., Dubocovich M.L. Melatonin multifaceted pharmacological actions on melatonin recep-

tors converging to abrogate COVID-19. J Pineal Res. 2021. DOI: 10.1111/jpi.12732. Доступно по: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12732 (дата обращения 13.06.2021).
27. Ricordi C., Pacifici F., Lanzoni G. et al. Dietary and Protective Factors to Halt or Mitigate Progression of Autoimmunity, COVID-19 and Its Associated Metabolic Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(6): 3134. DOI: 10.3390/ijms22063134.
28. Srinivasan V., Mohamed M., Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2012; 6(1): 30–9. DOI: 10.2174/187221412799015317.
29. Sun C., Sun Y., Wu P. et al. Longitudinal multi-omics transition associated with fatality in critically ill COVID-19 patients. Intensive Care Med Exp. 2021; 9(1): 13. DOI: 10.1186/s40635-021-00373-z.
30. Tan D-X., Hardeland R. Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation focus on COVID-19. Melatonin Res. 2020; 3(1): 120–43.