

МЕЛАТОНІН ТА МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ КОМОРБІДНОГО ПРОФІЛЮ

КОЗАК Н.П., КОЗАК Б.М.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

Вступ. На сьогоднішній день пацієнти з поєднаною патологією займають значну частку в структурі загальної захворюваності. Діагностика та лікування коморбідних станів залишається однією з найбільш складних і невирішених проблем медицини як в Україні, так і в усьому світі [1, 2].

Хронічний больовий синдром і запалення у пацієнтів значно погіршують якість життя, спонукають пацієнтів до прийому значної кількості препаратів, що в свою чергу негативно впливає на стан внутрішніх органів, зокрема на серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт, печінку, нирки та органи зору [3, 4].

Останніми десятиліттями наукові зусилля дослідників направлені на пошук предикторів та виявлення нових специфічних діагностичних маркерів для більш ранньої діагностики патологічних змін в організмі та удосконалення медикаментозної терапії із застосуванням препаратів, які були б безпечними, справляли множинний позитивний ефект і унеможлилювали виникнення поліпрагмазії.

Мелатонін – препарат не новий і давно відомий, але відкриття рецепторів із високою спорідненістю до мелатоніну, які експресуються у багатьох тканинах, призвело до нової хвилі наукової зацікавленості. За останні роки в світовій літературі з'явилося багато повідомлень про результати клінічних досліджень, які підтверджують позитивні плейотропні ефекти даного засобу [5, 6].

Ефекти впливу мелатоніну. Гормон мелатонін продукується шишкоподібною залозою і контролюється гіпоталамічним супрахіазматичним ядром (SCN) [7]. Синтезується із серотоніну, секретується більше вночі і менше протягом дня, активно приймає участь у регуляції циркадних ритмів [8]. Також відомі його властивості як антиоксиданта, нейромодулятора та імуномодулятора [9, 10]. Плейотропні ефекти мелатоніну проявляються через взаємодію з рецепторами MT1 та MT2, які широко представлені в різних тканинах і тісно пов'язані з G-білком [11]. MT1 в основному відповідає за снодійний ефект мелатоніну, тоді як MT2 більше пов'язаний із моду-

ляцією циркадного ритму і больового синдрому. Вплив обох рецепторів на експресію інших генів та мікроРНК зумовлює протизапальну, антиоксидантну та протипухлинну дію мелатоніну [12].

У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями при вираженій активності патологічного процесу мелатонін дозозалежно знижує продукцію цитокінів, а також функціональну здатність активованих макрофагів і Т-хелперів. Імуномодуюча активність мелатоніну забезпечується через специфічні рецептори MT1, MT2 і MT3 на функціональний стан клітинних елементів крові, лімфоїдних органів [13], активацію опіоїдних механізмів та продукцію кортикостероїдів. Зазначені ефекти мелатоніну доцільно використовувати в комплексній терапії патологій як з підвищеною реактивністю імунної системи, так і при імунодефіцитних станах [13].

Мелатонін також може впливати на мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) через сигнальні шляхи Wnt і MAPK, та проявляти антиоксидантну дію, зменшуючи прояви окислювального стресу і розвитку апоптозу [14, 15]. Це дає можливість з успіхом його застосовувати в комплексному лікуванні нейродегенеративних захворювань та хронічній хворобі нирок [16, 17].

Останні роки швидко поповнюється список літературних джерел про позитивні ефекти застосування мелатоніну у лікуванні пацієнтів кардіологічного профілю — зниження рівня АТ, покращення ритму та провідності серця, запобігання пошкодженню міокарда після інфаркту [18, 19].

Найбільш відомою та вивченою дією мелатоніну є регуляція циркадних ритмів, включаючи сон. Рівень продукції мелатоніну суттєво залежить від світлової стимуляції гангліозних клітин сітківки і безпосередньо стану самого ока [20]. Також відомо про роль мелатоніну у добових ритмах всередині ока, контроль внутрішньоочного тиску та його дію на такі структури ока, як сітківка, роговиця, кришталик, цилиарне тіло. Одним із впливів мелатоніну на стан очей при таких патологіях, як короткозорість, глаукома, катаракта, увеїт та захворювання сітківки, вважається можливість корекції функціонування

патологічних циркадних ритмів [21, 22]. Досліджується також взаємозв'язок між продукцією мелатоніну, якістю та кількістю сну, і розвитком аномалії рефракції.

Велика кількість офтальмологічних досліджень довели наявність корелятивного зв'язку між рівнем мелатоніну та розвитком глаукоми, запальних і вікових захворювань очей [23, 24].

Ряд досліджень показали, що мелатонін спроможний пришвидшувати загоєння ран та зменшувати окислювальний стрес ендоплазматичного ретикулулу при зернистій дистрофії рогівки 2 типу [25, 26].

Вивчення кількісного і якісного складу слюзи вже тривало застосовується багатьма вченими для з'ясування патогенезу патологічних процесів, що відбуваються в оці [27]. Крім того, мелатонін може впливати на секрецію сліз без зміни їх складу, що може бути корисним не тільки для корекції синдрому сухого ока, але і в діагностиці та лікуванні станів, що призводять до цих змін [28].

Зміни концентрації мелатоніну можуть виявлятися у слюзній рідині, слині чи крові під час виникнення деяких очних захворювань, і може розглядатися як потенційний біомаркер розвитку патологічних станів [29, 30].

На сьогоднішній день мелатонін застосовують у різних формах: у вигляді капсул, таблеток, жувальної гумки у дозі від 1 до 10 мг; рідких формах для застосування per os, та у вигляді очних крапель. Проводяться пошуки найбільш ефективних поєднань мелатоніну з іншими середниками в наноліпідних носіях та наноміцелах [31]. У літературі з'явилась інформація про розробку і впровадження одноразових датчиків для електрохімічного визначення вмісту мелатоніну в клінічних умовах [32]. Залишається невирішеним питання про кореляцію рівня мелатоніну у різних рідинах організму, що, на нашу думку, безумовно, є важливим для визначення кращої форми, кількості та тривалості застосування у персоналізованому лікуванні.

Найбільш перспективним способом лікування захворювань сітківки та відновлення гостроти зору у пацієнтів на сьогоднішній день вважається перепрограмування ендогенних нейронних стовбурових клітин (НСК) з наступною активацією регенерації нейронів [33].

Хронічний біль дуже часто асоціюється з поганим сном, тривожними та депресивними станами. Пацієнтам з проблемою засинання рекомендується застосування мелатоніну негайного вивільнення. При змішаному безсонні та ранньому пробудженні доцільно призначати препарат пролонгованої дії [34]. Доведено, що завдяки дії на рецептори MT₂, мелатонін про-

являє знеболювальну дію. Згідно результатів рандомізованих досліджень, пацієнти, що приймали мелатонін, менше скаржилися на післяопераційний біль. Застосування препарату мелатоніну з негайним вивільненням покращувало сон та зменшувало рівень болю у жінок із міофасціальним больовим синдромом [35].

В групі хворих на РА, що приймали мелатонін, у порівнянні з хворими, що його не застосовували, відмічалось більш виражене покращення загального стану і настрою, зниження рівня депресивних і психовегетативних розладів, зменшення тривалості та інтенсивності больових відчуттів, тривалості ранкової скутості [36].

Використання в комплексному лікуванні хворих з псоріатичним артритом препарату мелатоніну призводило як до зменшення ознак розладів сну, тривоги і депресії, так і зменшення проявів хронічного больового синдрому [37].

Згідно висновків ряду досліджень, пацієнти з ожирінням із супутніми депресивними станами легкого та помірного ступеню, при курсовому застосуванні мелатоніну у дозі 3 мг на добу за годину до сну, відмічали достовірне покращення якості сну та зменшення симптомів депресії [38].

Цікавими є також дослідження ефективності місцевого застосування мелатоніну при шкірних патологіях, і для покращення росту волосся на голові при різних видах алопеції [39].

Висновок. Підсумовуючи вищезазначене, потрібно констатувати, що мелатонін, володіючи плеотропністю і одночасно малою кількістю побічних проявів, має певні переваги у застосуванні в комплексній терапії пацієнтів з коморбідністю, проте очевидним є необхідність подальших клінічних досліджень для конкретизації схем лікування при різних видах поєднаної патології.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical disorders: a key problem for medicine in the 21st century. *Acta. Psychiatr. Scand.* 2018; 137(5):369-370. doi:10.1111/acps.12888.
2. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*, №77 (3) 2019, стор. 33-44.
3. Dydyk AM, Conermann T. Chronic Pain. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 21, 2023.*
4. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021; 397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.

5. Mahmood D Pleiotropic Effects of Melatonin. *Drug Res. (Stuttg.)*. 2019; 69(2):65-74. doi: 10.1055/a-0656-6643.
6. Пішак В. П., Булик Р. Є., М. І. Кривчанська М. І., Громик О.О., Пішак О.В. "Основні фізіологічні властивості мелатоніну" *Інтегративна антропологія* №1, 2015, ст. 32-37.
7. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61(2-3):77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
8. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* 2021; 13(10):3480. Published 2021 Sep 30. doi: 10.3390/nu13103480.
9. Mayo JC, Sainz RM. Melatonin from an Antioxidant to a Classic Hormone or a Tissue Factor: Experimental and Clinical Aspects 2019. *Int J Mol. Sci.* 2020; 21(10):3645. Published 2020 May 21. doi: 10.3390/ijms21103645.
10. Chaudhary S, Sahu U, Parvez S. Melatonin attenuates branch chain fatty acid induced apoptosis mediated neurodegeneration. *Environ Toxicol.* 2021; 36(4):491-505. doi:10.1002/tox.23055.
11. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 56:361-383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
12. Hardeland R Melatonin and Microglia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15):8296. Published 2021 Aug 2. doi: 10.3390/ijms22158296.
13. Saboli I, Karica M, Ljubojević M, et al. Expression and immunolocalization of metallothioneins MT1, MT2 and MT3 in rat nephron. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 46:62-75. doi:10.1016/j.jtemb.2017.11.011.
14. Liu W, Tang P, Wang J, et al. Extracellular vesicles derived from melatonin-preconditioned mesenchymal stem cells containing USP29 repair traumatic spinal cord injury by stabilizing NRF2. *J Pineal Res.* 2021; 71(4):e12769. doi:10.1111/jpi.12769.
15. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules* 2020; 10(9):1211. Published 2020 Aug 20. doi: 10.3390/biom10091211.
16. Luo F, Sandhu AF, Rungratanawanich W, et al. Melatonin and Autophagy in Aging-Related Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19):7174. Published 2020 Sep 28. doi: 10.3390/ijms21197174.
17. Yoon YM, Lee JH, Song KH, Noh H, Lee SH. Melatonin-stimulated exosomes enhance the regenerative potential of chronic kidney disease-derived mesenchymal stem/stromal cells via cellular prion proteins. *J Pineal Res.* 2020; 68(3):e12632. doi:10.1111/jpi.12632.
18. Долженко М.М., Лучинська Ю.О. Мелатонін при гіпертонічній хворобі. 15.07.2022 *WebCardio.org* <https://www.webcardio.org/melatonin-pry-ghipertonichnij-khvorobi.aspx>
19. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Bez-Ferrer N, Reiter RJ, Avanzas P, Hernández-Vaquero D. Melatonin and Cardioprotection in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc. Med.* 2021; 8:635083. Published 2021 May 12. doi:10.3389/fcvm.2021.635083.
20. Scuderi L, Davinelli S, Iodice CM, et al. Melatonin: Implications for Ocular Disease and Therapeutic Potential. *Curr. Pharm. Des.* 2019; 25(39):4185-4191. doi: 10.2174/1381612825666191113110225
21. Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clin. Exp. Optom.* 2019; 102(2):99-108. doi:10.1111/cxo.12824.
22. Alkozi HA, Navarro G, Franco R, Pintor J. Melatonin and the control of intraocular pressure. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020; 75:100798. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.100798.
23. Gubin D, Neroev V, Malishevskaya T, et al. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. *J Pineal Res.* 2021; 70 (4): e12730. doi:10.1111/jpi.12730.
24. Mi Y, Wei C, Sun L, et al. Melatonin inhibits ferroptosis and delays age-related cataract by regulating SIRT6/p-Nrf2/GPX4 and SIRT6/NCOA4/FTH1 pathways. *Biomed Pharmacother.* 2023; 157:114048. doi:10.1016/j.biopha.2022.114048.
25. Choi SI, Lee E, Akuzum B, et al. Melatonin reduces endoplasmic reticulum stress and corneal dystrophy-associated TGFβ1p through activation of endoplasmic reticulum-associated protein degradation. *J Pineal Res.* 2017; 63(3):10.1111/jpi.12426. doi:10.1111/jpi.12426.
26. Ahn JH, Kim HD, Abuzar SM, et al. Intracorneal melatonin delivery using 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin ophthalmic solution for granular corneal dystrophy type 2 *Int J Pharm.* 2017; 529(1-2):608-616. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.07.016.

27. Adigal SS, Rizvi A, Rayaroth NV, et al. Human tear fluid analysis for clinical applications: progress and prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021; 21(8):767-787. doi:10.1080/14737159.2021.1941879.
28. Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med.* 2023; 55(1):241-252. doi:10.1080/07853890.2022.2157477.
29. Serramito M, Pereira-da-Mota AF, Carpena-Torres C, Huete-Toral F, Alvarez-Lorenzo C, Carracedo G. Melatonin-Eluting Contact Lenses Effect on Tear Volume: In Vitro and In Vivo Experiments. *Pharmaceutics* 2022; 14(5):1019. Published 2022 May 9. doi: 10.3390/pharmaceutics14051019.
30. Dal Monte M, Cammalleri M, Pezzino S, et al. Hypotensive Effect of Nanomicellar Formulation of Melatonin and Agomelatine in a Rat Model: Significance for Glaucoma Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(3):138. Published 2020 Mar 3. doi:10.3390/diagnostics10030138
31. Menczel Schrire Z, Phillips CL, Chapman JL, et al. Safety of higher doses of melatonin in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res.* 2022; 72(2):e12782. doi:10.1111/jpi.12782
32. Camargo JR, Andreotti IAA, Kalinke C, Henrique JM, Bonacin JA, Janegitz BC. Waterproof paper as a new substrate to construct a disposable sensor for the electrochemical determination of paracetamol and melatonin. *Talanta* 2020; 208:120458. doi: 10.1016/j.talanta.2019.120458.
33. Silva-Neto HA, Duarte-Junior GF, Rocha DS, Bedioui F, Varenne A, Coltro WKT. Recycling 3D Printed Residues for the Development of Disposable Paper-Based Electrochemical Sensors *ACS Appl. Mater Interfaces.* Published online March 8, 2023 doi:10.1021/acsami.3c00370.
34. Cipolla-Neto J., Gaspar do Amaral F. (2018) Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*, 39(6): 990–1028.
35. Shahin Akhondzadeh, Seyed-Ali Mostafavi, PhD, Seyed Ali Keshavarz, Mohammad Reza Mohammadi, Maryam Chamari. Melatonin Effects in Women With Comorbidities of Overweight, Depression, and Sleep Disturbance: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial *Sleep Med Res.* 2022; 13(1):22-30. Publication date (electronic): 2022 May 17 doi: <https://doi.org/10.17241/smr.2021.01130>.
36. Jozelio Freire de carvalho, Thelma L. Skare Melatonin supplementation improves rheumatological disease activity: A systematic review. *Clinical nutrition espen?* Volume 55, June 2023, pages 414-419. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2405457723001043>
37. Благіна І.І., Ребров Б.А. Вплив мелатоніну на вираженість больового синдрому і психоемоційних порушень у хворих на псоріатичний артрит. *Український ревматологічний журнал №54 (4) 2013.*
38. Shahin Akhondzadeh, Seyed-Ali Mostafavi, PhD, Seyed Ali Keshavarz, Mohammad Reza Mohammadi, Maryam Chamari. Melatonin Effects in Women with Comorbidities of Overweight, Depression, and Sleep Disturbance: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial *Sleep Med Res.* 2022; 13(1):22-30. Publication date (electronic): 2022 May 17 doi: <https://doi.org/10.17241/smr.2021.01130>.
39. Arash Babadjouni, Minal Reddy, Rebecca Zhang, Jodie Raffi, Celine H. Phong, Natasha Atanaskova Mesinkovska Melatonin and the Human Hair Follicle Published online February 17, 2023 <https://jddonline.com/articles/melatonin-and-the-human-hair-follicle-S1545961623P0260X/>

РЕЗЮМЕ

МЕЛАТОНІН ТА МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ КОМОРБІДНОГО ПРОФІЛЮ

КОЗАК Н.П., КОЗАК Б.М.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

У статті наведено огляд новітніх результатів клінічних досліджень по застосуванню плейотропного гормону мелатоніну у пацієнтів різного терапевтичного профілю та з коморбідністю. Приведені дані про застосування мелатоніну для нормалізації сну, покращення емоційної сфери, а також як препарату, що чинить протизапальний, імуномодулюючий та антиоксидантний ефекти.

Ключові слова: мелатонін, коморбідність, плейотропний ефект, циркадний ритм, комплексна терапія.

SUMMARY

MELATONIN AND THE POSSIBILITIES OF ITS USE IN PATIENTS WITH COMORBID PROFILE

KOZAK N.P., KOZAK B.M.

Bogomolets National Medical University, Kyiv

The article provides an overview of the latest results of clinical studies on the use of the pleiotropic hormone melatonin in patients with various therapeutic profiles and comorbidities. Presented data

on the use of melatonin to normalize sleep, improve the emotional sphere, as well as a drug that has anti-inflammatory, immunomodulatory and antioxidant effects.

Key words: melatonin, comorbidity, pleiotropic effect, circadian rhythm, complex therapy.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• **Козак Наталія Петрівна**

Кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
Адреса: 04053, м. Київ, вул. Володимира Винниченка, 9
Тел.: 0672933485
E-mail: kozak.natalia@i.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3669-4847>

• **Козак Богдан Михайлович**

Аспірант кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
Адреса: 01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Тел.: 0660237538
E-mail: kozak_bogdan@ukr.net

• **Kozak Nataliia**

Candidate of Medical Sciences, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv
Address: 04053, Kyiv, str. Volodymyr Vynnychenko, 9
Tel.: 0672933485
E-mail: kozak.natalia@i.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3669-4847>

• **Kozak Bohdan**

Graduate student of the Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv
Address: 01601, Kyiv, Blvd. Taras Shevchenko, 13
Tel.: 0660237538
E-mail: kozak_bogdan@ukr.net

Стаття надійшла в редакцію 04.12.2023 р.