

МЕЛАТОНИН И COVID-19

Covid-19 (SARS-CoV-2) е вирусна инфекция, водеща до цитокинова буря, остро увреждане на белия дроб и респираторен дистрес синдром. Мелатонинът е добре познат хронобиотичен агент, но той притежава и противовъзпалителни, имуномодулиращи, антиоксидантни свойства, осъществява протекция срещу остро белодробно увреждане и респираторен дистрес синдром, предизвикани от различни патогени. Освен предложените редица лекарствени средства за превенция или намаляване тежестта на Covid-19 инфекцията, съществуват данни, че мелатонинът може да ограничи нарушенията, предизвикани от Covid-19 и вероятно би бил от полза за пациентите.



доц. д-р Ирина
Пашалиева, дм

Категора по
физиология и
патофизиология,
МУ-Варна

Въведение

Появата и широкото разпространение на вируса на Covid-19 в целия свят стимулира много и различни изследователски екипи за активно проучване на механизмите, чрез които той навлиза в организма и го уврежда, както и за търсене на различни подходи, терапии и средства, гопълващи лечебните протоколи в клиничната практика. Въпреки усилията на голям брой учени, работещи върху проблема, все още не се знае достатъчно за това, кои са решаващите фактори, определящи тежестта на протичане на заболяването. Не са докрай изяснени и имунните промени, причинени от инфекцията с Covid-19 у хора^[1]. Лечението включва обичайните практики и поддържащи грижи в комбинация с някои вече известни, но неспецифични лекарствени средства. Употребата на наскоро разрешените специфични антивирусни средства срещу Covid-19 все още е ограничена. Тежестта на новата коронавирусна инфекция варира в широки граници – от безсимптомно протичане, през лека инфекция до тежко протичане

с летален изход^[2]. Смъртността при пандемията от Covid-19 най-често е причинена от неконтролирания имунен отговор, разрушително възпаление в организма^[1], както и от тромботични усложнения, често съпътстващи инфекцията^[3].

Патогенетични механизми при Covid-19 инфекция

Натрупаният до момента опит в световен мащаб показва, че основният патогенетичен механизъм в развитието на заболяването у възрастни е разгръщането на неконтролиран оксидативен стрес и възпалителна реакция, т.нар. „цитокинова буря“. Тя може да предизвика остър респираторен дистрес синдром, пневмония, както и полиорганна недостатъчност, шок и тромбоза, особено при пациенти в напреднала възраст^[2,4,5]. Доказано е, че вирусът навлиза в клетките чрез ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE-2) рецептори, които се намират предимно в алвеоларния епител и ендотела. Счита се, че активирането на

ендотелните клетки е основната причина за появата на тромбоза. Съществуват данни, че над 25% от заразените с вируса хора са с повишен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм^[3]. Известно е, че в организма на инфектирани с Covid-19 индивиди се включва врогената имунна защита чрез няколко типа клетки – левкоцити, белодробен епител, мастоцити, увеличава се производството на провъзпалителни цитокини – IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF- α от макрофагите^[1,2]. При тежко боледуване се установяват много високи нива на изброените цитокини и значително по-ниски нива на CD8+ и CD4+ клетки^[6]. Съобщава се, че IFN- γ може да инхибира репликацията на вируса и да подобри представянето на антигена. Активира се и хуморалният имунитет, производството на антитела и освобождаването на противовъзпалителни цитокини като TGF- β , IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 и IL-13^[7]. От една страна тази разразяваща се цитокинова буря сигнализира за повишена опасност в организма, а от друга – води до възпалително и клетъчно увреждане. Освободените от увредените клетки компоненти,

Ключови думи:

мелатонин,
Covid-19,
цитокинова буря,
антиоксиданти

включващи митохондриална и ядрена ДНК, кардиолипин, цитохром С, участват по-нататък в освобождаването на провъзпалителни цитокини чрез цГМФ/АМФ синтаза. Това води до „вторична цитокинова буря“. Авторите, изследващи тези процеси подчертават, че ако този порочен кръг не бъде прекъснат, може да се стигне до широкообхватна апоптоза и некроза дори на незаразени клетки^[8]. Нараства вероятността от остро сърдечно увреждане, генерализиран сепсис и мултисистемна недостатъчност, което от своя страна може да причини летален изход^[9,10]. Данните от аутопсии на възрастни пациенти показват атрофия и некроза на слезката, некроза в лимфните възли, кръвоизливи в бъбреците, хепатомегалия и невронална дегенерация в ЦНС^[11].

Докато при млади хора провъзпалителните и противовъзпалителните цитокини са балансирани и техният имунен отговор в повечето случаи може да ограничи развитието на инфекцията с Covid-19, изглежда, че у възрастни пациенти не се наблюдава същият балансиран имунен отговор. Освен това, процесът на стареене е свързан с леко повишени нива на локални и системни провъзпалителни цитокини, т.нар. „inflammaging“ (възпаление при стареене). В същото време с възрастта се понижават нивата на системните противовъзпалителни цитокини. Някои автори отбелязват, че е твърде възможно тези промени да водят до повишен риск от цитокинова буря при някои критични възрастни пациенти, инфектирани с Covid-19^[2]. Точният механизъм на това явление все още не е изяснен напълно, но е много вероятно именно дисрегулацията на цитокиновата хомеостаза при възпаление да играе

решаваща роля за риска от цитокинова буря и последващ остър респираторен дистрес. В тези процеси се включват и други патофизиологични механизми като промяна в експресията на ACE2 рецепторите^[12], оксидативен стрес^[13], намалена автофагия^[14], стареене на мастната тъкан и имунната система^[15,16], както и дефицит на витамин D^[17].

Освен чрез проявите на цитокиновата буря, вирусните частици на Covid-19 могат и директно да причинят дисфункция на много органи. Все още не е съвсем ясно дали цитокиновата буря, директното действие на вируса или синергичните им ефекти допринасят за множествените органни нарушения при пациенти с тежък Covid-19^[18]. Тъй като с увеличаване на възрастта физиологичните функции на организма търпят промени и имунният отговор е понижен, напредналата възраст се смята за лош прогностичен фактор. Независимо от това обаче, практиката показва, че инфекцията с Covid-19 не е смъртоносна при всички пациенти в напреднала възраст. Вероятно за тежестта на протичане и за крайния изход от заболяването имат значение редица други фактори – генетична предразположеност, начин на живот, индивидуални различия и моментно състояние на имунния отговор, придружаващи заболявания и др.

Известно е, че стареенето е съпроводено с нарастваща продукция на свободни кислородни радикали. Техният излишък може да индуцира възпалителни процеси чрез активиране на множество транскрипционни фактори като човешка полинуклеотидна фосфолипаза, ядрен фактор капа-бета (NF- κ B), активиращ протеин 1 и др.^[2,4]. Установено е, че не само този излишък може да повиши производ-

ството на провъзпалителни цитокини, а и провъзпалителните цитокини от своя страна могат да повишат производството на свободни кислородни радикали^[2]. От друга страна се знае, че с напредване на възрастта антиоксидантният капацитет на организма намалява. Хроничният оксидативен стрес в стареещите съдове, придружен от нискостепенно възпаление, е предпоставка за нарушена ендотелна вазодилатация. В този смисъл са важни интервенциите, насочени към възстановяване на ендогенния антиоксидантен капацитет и реакцията на клетъчния стрес, а не толкова приложението на екзогенни антиоксиданти. Това може да промени порочния цикъл оксидативен стрес-възпаление в стареенето на съдовете^[19].

Мелатонин и антиоксидантна защита на организма

Мелатонинът се синтезира от триптофан в епифизата, но също така и в много други органи (екстрапинеален мелатонин)^[1,20]. Всички клетки, продуциращи мелатонин, функционално се отнасят към т.нар. невроендокринна система – универсална система за адаптация и поддържане на хомеостазата в човешкия организъм. Предполага се, че именно екстрапинеалният мелатонин има ключова роля като паракринна сигнална молекула при взаимодействие на клетките и в локалната координация на клетъчните функции^[21]. Добре известно е, че епифизният хормон е хронобиотик и адаптивна молекула, а във фармакологични дози проявява антивирусни ефекти поради негови-

те противовъзпалителни, антиапоптотични, имуномодулиращи и антиоксидантни свойства^[22].

Антиоксидантният ефект на мелатонина е открит от американския учен *P. Райтер* през 1993 г. и е потвърден в многобройни изследвания^[4,23,24]. Освен че е мощен антиоксидант, този хормон е същевременно синхронизатор на много физиологични процеси в организма. Проучванията сочат, че при голям брой нарушения се установява промяна в мелатониновата сигнализация^[25]. Мелатонинът е функционално изключително разнообразна молекула, с висока директна ефективност като мощен чистач на свободни радикали и индиректен антиоксидант, който отстранява особено високотоксични хидроксилни радикали и допълнително повишава броя на антиоксидантните ензими. Добавянето му предотвратява хиперпродукцията на проинфламаторни медиатори и инхибира ефекта на някои проинфламаторни цитокини^[26,27]. Важно е да се отбележи, че мелатонинът намалява или противодейства на оксидативния стрес и регулира клетъчния метаболизъм не само във фармакологични, но и във физиологични концентрации^[20,28]. Тъй като е липофилен и хидрофилен, хормонът лесно преминава всички морфофизиологични бариери, навлиза в клетките и може да изпълнява антиоксидантната си функция еднакво добре в ядрото, цитозола и мембраните^[29,30]. Мелатонинът е единственият познат антиоксидант, който намалява съществено след средна възраст и това корелира тясно с понижаването на тоталния антиоксидантен капацитет в човешкия серум^[31,32]. Епифизният хормон действа чрез не-рецептор медиран механизми като чистач на реактивни кислород-

ни и реактивни нитрогенни съединения^[33]. Мелатонинът отстранява хидроксилни радикали (HO⁻), хидроген пероксид (H₂O₂), азотен оксид (NO⁻) и др.^[23,34]. Той повишава ефективността на митохондриалната оксидативна фосфорилация, както и тази на други антиоксиданти^[35]. Активността на хормона срещу свободните кислородни радикали е сложен, многофакторно обусловен феномен. Благодарение на уникалните си физико-химични свойства, мелатонинът и неговите метаболити превъзхождат традиционните антиоксиданти (аскорбинова киселина, витамин Е). При сравнителни проучвания е установено, че мелатонинът е два пъти по-активен от витамин Е^[24,36]. От друга страна, антиоксидантната защитна система подобно на много други физиологични функции в организма притежава генонощен ритъм, централна роля в поддържането на който играе мелатонинът^[30].

Роля на мелатонина в лечението на Covid-19

Освен антиоксидантното си действие, мелатонинът в ролята си на естествен хронобиотик осъществява ритмоорганизиращо действие и върху патологично променените колебания на различни физиологични функции, обезпечава защитата на мозъка и периферните структури от последствията на емоционалния и оксидативен стрес. Той подобрява съня, притежава анксиолитично действие, нормализира работата на вътрешните органи, проявява антихипертензивни, аналгезични и имуномодулиращи ефекти^[37,38]. Високите мелатонинови нива са важни за здравето и играят роля в процеса

на стареене на човешкия организъм. Затова е от значение и трябва да се има предвид, че коронавирусът може да атакува синтезния път на хормона и да снижи плазмените му нива в момент, когато той е особено необходим. Мелатонинът може да има благоприятно действие за предотвратяване или намаляване на цитокиновата буря и ограничаване на смъртността^[1]. Наред с тези ефекти, епифизният хормон влияе върху възпалението и оксидацията на белогробно ниво чрез блокиране на NF-κB, down-регулация на матричната металопроотеиназа-3 (MMP-3), която модулира профиброзни и провъзпалителни цитокини^[4,22]. Мелатонинът повишава противовъзпалителните цитокини като IL-10, превръща свръхвъзпалителните гликолитични макрофаги в противовъзпалителни такива, които се подлагат на окислително фосфорилиране, допълнително намалявайки производството на цитокини. Хормонът активира протеина сиртуин 1, който инхибира производството на свръхвъзпалителни макрофаги^[22].

Известно е, че мелатонин повлиява и процесите на хемокоагулация в организма. Съобщава се, че при здрави мъже 3 mg мелатонин, приет p.o.s, води до по-ниски нива на FVIII:C и фибриноген. Според други проучвания на 17 ген от симптомите на Covid-19 хормонът значимо да снижава нивото на тромбозите от 23.7% в контролната група до 11% в групата пациенти, приемали мелатонин (p≤0.05)^[3]. Въпреки че епифизният хормон не може да бъде охарактеризиран като вирусцидно средство, в резултат на изброените му благоприятни ефекти се предполага, че той може да бъде полезен като допълващо средство в лечението на болни от Covid-19^[39].

Докато физиологичните концентрации на мелатонина в биологичните течности са между 10-10 и 10-11 M, за получаване на фармакологичен ефект са необходими концентрации от 10-5 M^[1]. Все още не е определена най-подходящата доза мелатонин за възрастни. От значение за практиката е, че епифизният хормон се характеризира с изключително ниска, практически липсваща токсичност. До момента не са съобщени сериозни негативни странични ефекти дори при използване на високи дози от хормона^[28,40]. Нещо повече, хормонът на епифизата, изпълнявайки ролята на адаптогенна, модулаторна молекула в организма, дори редуцира токсичността и повишава ефикасността на голям брой лекарства с документиран странични ефекти^[40,41]. Счита се, че приложението му е безопасно и при прием p.os. на дози от 1-20 mg са възможни незначителни странични ефекти като главоболие, сънливост и гр. При пациенти в напреднала възраст и съпътстващи заболявания приложението на мелатонин регулира свръхреакцията на вродения имуноен отговор и разрушителното възпаление, повишава адаптивната имунна активност. Препоръчват се дози от 3-10 mg, приети 30-60 минути преди сън, за да се симулира естествения физиологичен циркаден ритъм на секреция на хормона^[1]. Нови проучвания показват, че ниските дози мелатонин значително подобряват симптомите при хоспитализирани пациенти с Covid-19, което води до сигнификантно понижаване на нивата на CRP, провъзпалителни цитокини и модулира дисрегулацията на гени, контролиращи клетъчната и хуморалния имунитет^[42]. Мелатонинът може да бъде полезен и като допълващо лечение към приложение-

то на хидроксихлорохин, хлорохин, лопинавир, ремдесивир и др. Приема се, че у хора с висок риск от заразяване с Covid-19, най-често здравни работници, наред със своето противовъзпалително и антиоксидантно действие, мелатонинът би благоприятствал повишаването на имунния отговор. В този случай се препоръчва доза от 40 mg и дори по-висока, приета един час преди сън^[1].

Заклучение

Пандемията от Covid-19 показва, че се касае за заболяване на организма, протичащо с мощно възпаление, съпроводено в много от случаите с различни по тежест усложнения. В лечението, освен приетите лекарства, интересът към допълващи терапевтични агенти, сред които е и епифизният хормон. За това допринася изключителното разнообразие на неговите биологични свойства. За нормалното функциониране на организма е от значение способността му да противодейства на разсъгласуването на физиологичните, биохимични и поведенчески процеси, съпровождащи инфекцията с Covid-19. Особено ценни са адаптогенните, противоъзпалителни, антиоксидантни и имуномодулиращи свойства на мелатонина. Всичко това, съчетано с практически липсващата му токсичност и странични ефекти, широката достъпност, наличието на различни фармакологични препарати, улеснява и прави подходящо използването му в лечението на коронавирусната инфекция. С основното приложение би било полезно и в периода на възстановяване на организма, както и при развитие на

пост-Covid синдром, засягащ значителна част от преболегувалите. ■

Книгопис:

1. Reiter RJ, Pedro Abreu-Gonzalez, Paul E. Mark and Alberto Dominguez-Rodriguez. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Frontiers in Medicine* 2020; 7: 1-7. doi: 10.3389/fmed.2020.00226.
2. Melhaji GH, Jangravi Z, Sahrani H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging". *Inflamm Res* 2020; 69(9):825-839. doi:10.1007/s00111-020-01372-8.
3. Hasan ZT, Mohammed OY, Ahmed KM. The Effect of Melatonin on Thrombosis, Sepsis and Mortality Rate in COVID-19 Patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; doi:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.012.
4. Martin-Gimenez VM, Felipe I, Carlos DT, Javier M, Ledo F, Russel JR, Waller M. 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, vol. 254,117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>.
5. Abhijit SN. Perioperative melatonin in COVID-19 patients: benefits beyond sedation and analgesia. *Med Gas Res* 2022; 12(2):41-43. doi: 10.4103/2045-9912.325990.
6. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11:827. doi: 10.3389/fimm.2020.00827.
7. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:363-74.
8. Huo C, Jin Y, Zou S, Qi P, Xiao J, Tian H, et al. Lethal influenza A virus preferentially activates TLR3 and triggers a severe inflammatory response. *Virus Res* 2018; 257:102-12. doi: 10.1016/j.virusres.2018.09.012.
9. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130:2620-29. doi: 10.1172/JCI137244.
10. Liao M, Yang L, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.23.20026690.
11. Li H, Liu L, Zhang D, Xu X, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395(10235):1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
12. Yoon HE, Kim EN, Kim MY, Lim JH, Jang I, Ban TH, Shin SJ, Park CW, Chang YS, Choi BS. Age-associated changes in the vascular renin-angiotensin system in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 5:1-14.
13. Garrido A, Cruzes J, Coprín N, Vara E, de la Fuente M. Oxidative-inflammatory stress in immune cells from adult mice with premature aging. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3):769.
14. Barbosa MC, Grosso RA, Fader CM. Hallmarks of aging: an autophagic perspective. *Front Endocrinol* 2019; 9:790.
15. Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, Kirkland JL. Physiological aging: links among adipose tissue dysfunction, diabetes, and frailty. *Physiology* 2017; 32(1):9-19.
16. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *Ann Bras Ciênc* 2017; 89(1):285-99.
17. Meehan M, Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol* 2014; 2(2):60-71.
18. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323(18):1843-4.
19. El Asar M, Javier A, Lopez-Rojo R. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic Biol Med* 2013; 65:380-401.
20. Stominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(1):17-24.
21. Какарева Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Физиологические, патогенетические и фармакологические эффекты мелатонина: обзор и перспективы. *Здоровье ребенка* 2010; 23(2).
22. Cross KM, DM Landis, L Sehgal, JD Payne. Melatonin for the Early Treatment of COVID-19: A Narrative Review of Current Evidence and Possible Efficacy. *Endocr Pract* 2021; 27(8): 850-855. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.001.
23. Tan DX, Manchester LC, Burkhardt S, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Shohami E, Huo YS, Hardeland R, Reiter RJ. N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxytryptamine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. *FASEB J* 2001; 15(12):2294-2296.
24. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin J, Herrera F, Martin Y, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36(1):1-9.
25. Chaste P, Clement N, Botros HG, Guillaume JL, Konyukh M, Pagan C, Scheid I, Nygren G, Anckarsäter H, Rastam M, Ståhlberg O, Gillberg IC, Melke J, Delorme R, Leblond C, Toro R, Huguel G, Fauchereau F, Durand C, Boudarene L, Serrano E, Lemière N, Launay JM, Leboyer M, Jockers R, Gillberg C, Bourgeois T. Genetic variations of the melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders. *J Pineal Res* 2011; 51(4):394-399.
26. Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 2010a; 181:127-151.
27. Ochoa JJ, J Diaz-Castro, N Kajarabille, C Garcia, JM Guisado, C De Teresa, R Guisado. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *J Pineal Res* 2011; 51(4):373-380.
28. Reiter R, Lucien C, Tan D. Free Radical Mechanisms and Melatonin Protection. *Current Neuropharmacology* 2010b; 8(3):194-210.
29. Esrefoglu M, Gül M, Ates B, Balçioğlu K, Selimoğlu MA. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2):259-264.
30. Valibhai DA, Wahi AK. Melatonin: a novel biomaterial for immunotherapy. *IJPSR* 2011; 2(4):772-777.
31. Poggepeter B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14(4):151-168.
32. Benot S, Goberna R, Reiter RJ, Garcia-Mauriño S, Osuna C, Guerrero JM. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999; 27(1):59-64.
33. Gómez-Moreno G, Guardia J, Ferrera MJ, Cutando A, Reiter RJ. Melatonin in diseases of the oral cavity. *Oral Dis* 2010; 16(3):242-247.
34. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK 2013; 54(3):245-257.
35. Reiter RJ, Tan D, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnecki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochim Polon* 2003; 50(4):1129-1140.
36. Анисимов ВН. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. СПб., "Система", 2007a, 40 с.
37. Wilhelmson M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Goguen I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res* 2011; 51(3):270-277.
38. Арушанян ЗВ, Бейлер ЗВ. Гормон мозгового желез эпифиза мелатонин универсальный естественный адаптоген. *Ученые Физико-матем* 2012; 3:82-100.
39. Vlachou M, Siamidi A, Dedeloudi A, Konstantinidou SK, Papanastasiou IP. Pineal hormone melatonin as an adjuvant treatment for COVID 19 (Review). *Int J Mol Med* 2021; 47(4):47. doi: 10.3892/ijmm.2021.4880.
40. Karasek M. Does melatonin play a role in aging processes? *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6:105-13.
41. Арушанян ЗВ. Универсальные терапевтические возможности мелатонина. *Клиническая медицина* 2013; 2:4-8.
42. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Pupko H, Kennedy JL, Cardinali DP. Melatonin as an Add-On Treatment of COVID-19 Infection. *Current Status Diseases* 2021; 9(3):64. doi: 10.3390/diseases903064.