



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.022>



Карпович О.А.<sup>1</sup>, Шишко В.И.<sup>1</sup> ✉, Шулика В.Р.<sup>1</sup>, Анацко С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup> Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

## Исследование уровня мелатонина при COVID-19-ассоциированной пневмонии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 31.01.2023

Принята: 27.11.2023

Контакты: vnutrbol@gmail.com

### Резюме

В последнее время особый интерес представляет изучение мелатонина – гормона, который благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным и иммуностимулирующим эффектам может рассматриваться как вспомогательное средство как для лечения COVID-19, так и для профилактики заболевания у лиц с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Таким образом, изучение уровня мелатонина у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, несомненно, представляется актуальной задачей, поскольку поможет оценить его роль в патогенезе и возможность использования в лечении COVID-19.

**Ключевые слова:** мелатонин, ассоциированная пневмония, COVID-19

Karpovich O.<sup>1</sup>, Shishko V.<sup>1</sup> ✉, Shulika V.<sup>1</sup>, Anatsko S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup> Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

## Study of Melatonin Levels in COVID-19 Associated Pneumonia

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 31.01.2023

Accepted: 27.11.2023

Contacts: vnutrbol@gmail.com

### Abstract

Recently, of particular interest has been the study of melatonin, a hormone that, due to its anti-inflammatory, antioxidant and immune stimulating effects, can be considered as an adjuvant both for the treatment of COVID-19 and for the prevention of the disease in individuals at high risk of infection with SARS-CoV-2. Thus, studying the level of melatonin in patients with COVID-19 associated pneumonia undoubtedly appears to be an urgent

task, since it will help evaluate its role in the pathogenesis and the possibility of use in the treatment of COVID-19.

**Keywords:** melatonin, associated pneumonia, COVID-19

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 создала колоссальную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире, в связи с чем ВОЗ пришла к выводу о необходимости ускорения и расширения масштабов исследований, направленных на поиск эффективных лекарственных средств для лечения COVID-19. В настоящее время с позиций доказательной медицины не существует лекарственного средства, которое было бы безопасным и эффективным для лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции.

В последнее время особый интерес представляет изучение мелатонина – гормона, который обладает непрямой противовирусной активностью, благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным и иммуностимулирующим эффектам может рассматриваться как вспомогательное средство как для лечения COVID-19, так и для профилактики заболевания у лиц с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 [1]. Установлено, что свыше 95% смертельных исходов, вызванных COVID-19 в Европе, были у людей в возрасте 60 лет и старше [2], что связывают с низким исходным уровнем мелатонина крови у пожилых. Однако пока не накоплен достаточный научный опыт, подтверждающий тот факт, что мелатонин предотвращает тяжелое течение COVID-19, способен влиять на объем повреждения легочной ткани, малоизучены его связи с маркерами воспаления, что и определяет актуальность настоящего исследования. Таким образом, изучение уровня мелатонина у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, несомненно, представляется актуальной задачей, поскольку поможет оценить его роль в патогенезе и возможность использования в лечении COVID-19.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить ночной уровень мелатонина у пациентов с внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией и выявить связь с объемом поражения легочной ткани и биомаркерами воспаления.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 90 пациентов с двухсторонней пневмонией, находящихся на стационарном лечении в УЗ «Гродненская университетская клиника». Средний возраст обследуемых составил  $55,9 \pm 14,1$  года, из них 40 (44,4%) мужчин и 50 (55,6%) женщин. Группу сравнения составили 20 практически здоровых субъектов.

Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на участие в нем, радиологических признаков двухсторонней пневмонии по данным компьютерной томографии.

Критерии не включения: возраст пациентов младше 18 лет и старше 75 лет; наличие у пациентов печеночной, почечной недостаточности, эндокринных заболеваний, а также наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса; злокачественные новообразования



любой локализации и стадии; прием снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих мелатонин; нарушения сна; беременность; психические расстройства; алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе.

Уровень мелатонина оценивали по содержанию его метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COM) в ночной моче с использованием набора реагентов Human MS (ELISA Kit) методом иммуоферментного анализа.

Для диагностики инфекции SARS-CoV-2 определялось наличие анти-SARS-CoV-2-антител с использованием иммунохимического метода или выявлялась РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

Сформированы исследуемые группы: группа 1 (n=60) – пациенты с двухсторонней внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией; группа 2 (n=30) – пациенты с двухсторонней внебольничной пневмонией, не ассоциированной с COVID-19; группа сравнения (n=20) – практически здоровые лица.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25–Q75). Так как у большинства групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна – Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий Краскела – Уоллиса. С целью изучения связи между явлениями использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). За уровень значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сформированные группы были сопоставимы по гендерному составу ( $\chi^2=5,15$ ,  $p=0,076$ ), однако пациенты группы 1 характеризуются более старшим возрастом в сравнении с пациентами группы 2 ( $p=0,001$ ) и пациентами группы сравнения ( $p=0,0004$ ), что согласуется с литературными данными о более высоком риске развития COVID-19-ассоциированной пневмонии с возрастом (табл. 1). Группы не различались по количеству и частоте сопутствующих заболеваний. Группы пациентов с пневмонией были сопоставимы по степени ее тяжести и объему поражения легочной ткани ( $p > 0,05$ ).

У соматически здоровых лиц значение медианы уровня 6-COM составило 70,18 (33,86; 116,94) нг/мл. В группе 2 значение медианы уровня 6-COM составило 80,67

**Таблица 1**  
**Возрастно-половой состав исследуемых групп**  
**Table 1**  
**Age and sex composition of the study groups**

| Показатель    | Группа 1<br>(n=60) | Группа 2<br>(n=30) | Группа сравнения<br>(n=20) | p                          |
|---------------|--------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|
| Возраст, лет  | 56,0 (49,0; 64,0)  | 62,0 (42,0; 68,0)  | 40,0 (36,0; 45,0)          | H=16,96;<br>p=0,0002       |
| Пол, муж. (%) | 26 (43,3)          | 14 (46,7)          | 14 (70,0)                  | $\chi^2=5,15$ ;<br>p=0,076 |

Таблица 2

Биохимические показатели крови пациентов с пневмонией

Table 2

Biochemical blood parameters of patients with pneumonia

| Показатель                | Группа 1 (n=60)       | Группа 2 (n=30)      | p      |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| С-реактивный белок, мг/л  | 23,0 (3,25; 49,50)    | 2,3 (0,80; 15,80)    | 0,0032 |
| Ферритин, нг/мл           | 235,0 (130,3; 387,15) | 119,7 (65,3; 254,7)  | 0,0099 |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л | 337,0 (222,5; 478,5)  | 203,5 (175,0; 303,0) | 0,014  |
| Фибриноген, г/л           | 5,43 (4,13; 7,27)     | 4,19 (3,40; 4,91)    | 0,0061 |
| Д-димер, нг/мл            | 337,0 (182,0; 633,0)  | 162,0 (92,0; 378,0)  | 0,0018 |

(46,44; 148,97) нг/мл, что статистически значимо не отличалось от показателя пациентов группы сравнения ( $p>0,05$ ). В группе 1 значение медианы уровня 6-COM составило 173,79 (82,44; 252,69) нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $p=0,00047$ ) и в группе 2 ( $p=0,022$ ). Таким образом, при COVID-19-ассоциированной пневмонии наблюдается наибольшее повышение концентрации 6-COM в ночной моче по сравнению как с группой соматически здоровых лиц, так и с пациентами с пневмонией, не ассоциированной с COVID-19.

При исследовании биохимических показателей крови, характеризующих выраженность воспаления и тканевого повреждения, выявлено, что у пациентов группы 1 уровень этих показателей был достоверно выше, чем у пациентов группы 2 (табл. 2).

У пациентов с пневмонией уровень 6-COM коррелировал с объемом поражения легочной паренхимы: процентом поражения справа ( $r=0,53$ ,  $p<0,0001$ ) и процентом поражения слева ( $r=0,38$ ,  $p=0,009$ ), но не коррелировал с уровнем лактатдегидрогеназы ( $p=0,34$ ).

Не выявлено связи уровня 6-COM с показателями активности воспалительного процесса: уровнем С-реактивного белка ( $p=0,24$ ) и ферритина ( $p=0,52$ ).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией установлено повышение уровня 6-COM как в сравнении с практически здоровыми лицами, так и в сравнении с пациентами с внебольничной пневмонией, не ассоциированной с COVID-19. Выявлено наличие прямой связи уровня 6-COM с объемом поражения паренхимы легких.

Полученные данные в сопоставлении с другими исследованиями свидетельствуют о том, что повышение уровня мелатонина при COVID-19 служит защитным фактором, ограничивающим прогрессирование повреждения легких, и определение концентрации 6-COM может служить маркером инфекции COVID-19, тяжести и прогрессирования заболевания. Данные утверждения требуют дальнейшего изучения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anderson G., Reiter R.J. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev. Med. Virol.* 2020;30(3):e2109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235470/> (accessed 11.07.2020).
2. World health organization. Regional office for Europe. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements> (accessed 12.05.2021).