

National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision / [I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, M.V. Shestakova [et al.]. // Obesity and metabolism. - 2018; - 15(1). - P. 53-70.

7. Bae S, Kim SR, Kim M.-N, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID 19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021; 107(5): 373–380, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317901>

8. Chu Y, Yang J, Shi J, et al. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Dec 2;25(1):64. doi: 10.1186/s40001-020-00464-9

9. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19 // *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2140568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40568

10. Giorgi AD, Fabbian F, Greco S, et al. Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV 2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(19): 10258–10266, https://doi.org/10.26355/eur-rev-202010_23250.

11. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2595–600. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0372>.

12. Hidekatsu Y. Metabolic Syndrome and COVID-19 // *Cardiol Res*. 2020;11(6):360-365. <https://doi.org/10.14740/cr1181>

13. Kočar E, Rezen T, Rožman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID 19: basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2021; 1866(2): 158849, <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158849>

14. Manent JR, Jané BA, Cortés PS, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on Anthropometric Variables, Blood Pressure, and Glucose and Lipid Profile in Healthy Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study // *Nutrients*. 2022 Mar 15;14(6):1237. doi: 10.3390/nu14061237.

15. Petrov AN, Welford M, Golosov N. et al. The "second wave" of the COVID-19 pandemic in the Arctic: regional and temporal dynamics // *Int J Circumpolar Health*. 2021 Dec;80(1):1925446. doi: 10.1080/22423982.2021.1925446.

16. Pranata R, Lim MA, Yonas E, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis // *Diabetes Metab*. 2021 Mar;47(2):101178. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.005

17. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID 19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020; 127: 104354, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354>.

18. Shukla D, Bhadoria S, Bansal M, Chagulani R. Evolution of the pandemic: Analysis of demographic characteristics of COVID-19-infected patients during its two waves in Gwalior district of central India // *J Family Med Prim Care*. 2022 Apr;11(4):1314-1321. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1189_21.

19. Surma S, Banach M, Lewek J. COVID 19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV 2 infection. *Lipids Health Dis* 2021; 20(1): 141, <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01563-0>.

20. Wang J, Zhu L, Liu L, et al. Clinical features and prognosis of COVID 19 patients with metabolic syndrome: a multicenter, retrospective study. *Med Clin (Barc)* 2021; S0025-7753(21)00320-1, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.05.014>.

21. Williams B, Mancia G, Spierin W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

22. Yang J., Hu J., Zhu C. Obesity aggravates COVID 19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 93(1): 257–261, <https://doi.org/10.1002/jmv.26237>.

23. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID 19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(1): e84 e86, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.059>.

А.А. Григорьева, Е.Д. Охлопкова, Л.Д. Олесова,
С.Д. Ефремова

ОЦЕНКА УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА ПОСЛЕ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.17

УДК 159.963.2; 591.481.3

В статье приведены результаты оценки уровня мелатонина после COVID-19 у жителей г. Якутска. Выявлено, что после перенесенной коронавирусной инфекции идет снижение уровня мелатонина. Коронавирусная инфекция влияет на выработку мелатонина, что впоследствии приводит к нарушению ритмов жизнедеятельности.

Ключевые слова: мелатонин, Covid-19, тревога, депрессия, бессонница.

The article presents the results of assessing the level of melatonin after Covid-19 in residents of Yakutsk. It was found that after the coronavirus infection, there is a decrease in the level of melatonin. Coronavirus infection affects the production of melatonin, which subsequently leads to disruption of vital rhythms.

Keywords: melatonin, Covid-19, anxiety, depression, insomnia.

Введение. Пандемия COVID-19 увеличила число пациентов, страдающих бессонницей. Нарушение сна является неблагоприятным прогностическим фактором при инфекциях [9, 12]. Качество и продолжительность сна играют ключевую роль в поддержании физического и психического здоровья человека. В свою очередь, недостаток

сна и психоэмоциональные расстройства являются факторами риска и способствуют появлению серьезных заболеваний, в их числе депрессия, инсульт, хроническое воспаление, рак, а также недостаточности иммунной защиты и индивидуальной предрасположенности к инфекционным заболеваниям с неблагоприятным исходом [13]. Нарушение сна напрямую связано с понижением выработки мелатонина (МТ) в организме человека.

Мелатонин является многофункциональным гормоном с многообразными биологическими эффектами, такими как иммуномодулирующий, антиоксидантный, герпротекторный, противо-

воспалительный, синхронизация циркадных и сезонных ритмов [1].

Мелатонин представляет собой молекулу, которая снижает чрезмерную реакцию врожденного иммунного ответа и избыточное воспаление, способствуя адаптивной иммунной активности. Кроме того, мелатонин представляет собой эндогенную молекулу, вырабатываемую в небольших количествах, синтез которой снижается с возрастом. Anderson G., Reiter R. [4] и Zhang R. с соавт. [18] данными своих исследований подтверждают положительное использование препаратов мелатонина у пациентов с COVID-19.

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна – м.н.с., Арктический медицинский центр, nastiagrigoryeva@gmail.com, ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна – к.б.н., с.н.с., ОЛЕСОВА Любовь Дыгынкова – к.б.н., в.н.с.- зав. лаб., ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна – м.н.с.

Е. Zambrelli с соавт. отметили, что мелатонин в дозах до 10 мг безопасен у пациентов в отделениях интенсивной терапии, и его следует использовать для профилактики и лечения нарушений сна и психоэмоционального состояния при COVID-19 [17]. Он также может играть роль в лечении пациентов с «длительным COVID-19», испытывающих подобные состояния [11].

В некоторых исследованиях также упоминается о пользе мелатонина при лечении COVID-19. МТ может уменьшить фиброз легких, который является серьезным осложнением COVID-19 [15, 18].

Цель исследования – оценка уровня мелатонина в моче у переболевших COVID-19 г. Якутска.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 80 жителей г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, переболевших COVID-19. Из них 40 женщин, 40 мужчин. Средний возраст составил $51,07 \pm 0,97$ года. Для определения мелатонина был взят однократно анализ мочи.

От всех участников исследования было получено информированное согласие на исследование (протокол локального этического комитета Якутского НЦ комплексных медицинских проблем №52 от 24 марта 2021 г.). Все обследованные лица имели выписки с данными биохимического, морфологического анализов крови и компьютерной томографии. Со всеми исследованными проведен устный опрос и заполнена анкета о состоянии здоровья, сна, также проведен тест по шкале тревоги и депрессии HADS.

Определение концентрации мелатонина в моче проводили с помощью набора мелатонин-сульфат (Melatonin-Sulfate Urine ELISA) («IBL international», Германия), методом трехфазного иммуноферментного анализа на фотометре «Униплан» (Россия) на базе лаборатории иммунологии и биохимии ЯНЦ КМП. Референсные значения для мелатонина в моче человека находятся в пределах 7,5-58,1 нг/мл.

Статистическую обработку собственных результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы IBM SPSS Statistics 24. Исходные количественные переменные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-75%). Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента и ANOVA для независимых групп. Критическое значение уровня статистической значи-

мости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании мы оценили влияние уровня поражения легких и срока выздоровления на концентрацию мелатонина в моче переболевших коронавирусной инфекцией. По полученным нами данным, среднее значение мелатонина в моче в зависимости от сроков компьютерной томографии (КТ) показывает, что у переболевших коронавирусной инфекцией снижение концентрации мелатонина начинает наблюдаться по истечению 9 мес. от начала болезни (табл.1). Также мы наблюдаем, что степень поражения легких значимо влияет на выработку мелатонина при COVID-19: чем выше степень поражения легких (КТ 3-й степени) ($p < 0,025$), тем меньший уровень мелатонина вырабатывается в организме. Полученные данные, вероятно, можно объяснить длительностью влияния вируса на организм. Имеются исследования, в которых было показано, что переболевшим коронавирусной инфекцией после выздоровления требовался длительный период для восстановления [11].

Известно, что уровень мелатонина снижается с возрастом, поэтому пожи-

лые люди более склонны страдать от недостаточной выработки мелатонина [7]. По полученным нами данным, уровень мелатонина у жителей г. Якутска независимо от возраста был в пределах нормы. Наибольшая концентрация мелатонина была в возрастной группе 36-50 лет, наименьшая - в группе 51-65 лет (рис. 1). Тенденция снижения уровня мелатонина в организме с возрастом у пожилых людей сохраняется.

Также мы рассмотрели содержание мелатонина в зависимости от пола. По данным табл. 2 видно, что имеется тенденция увеличения концентрации уровня МТ в моче у мужчин – 52,6% и снижения у женщин – 42,3 %. Этот факт мы можем объяснить тем, что женщины наиболее чувствительны на психоэмоциональном уровне, чем мужчины.

Взаимосвязь нарушений ритмов жизнедеятельности с тревожными расстройствами отмечается, когда начало тревожного расстройства предшествует началу нарушений сна. Из полученных данных мы выявили, что у жителей, перенесших коронавирусную инфекцию, и отметивших в анкете нарушение ритмов жизнедеятельности – бессонницу, концентрация мелатонина уменьшалась в 1,4 раза, при избыточ-

Таблица 1

Концентрация мелатонина в моче в зависимости от срока давности перенесенного COVID-19 и тяжести поражения легких (по компьютерной томографии)

Степень КТ/срок, мес.	Мелатонин, средние значения	p
1/ 6	46,64± 8,86	<0,010
1/ 9	19,49± 3,17	
1 /6	46,64±8,86	<0,025
3 /6	22,95±4,15	

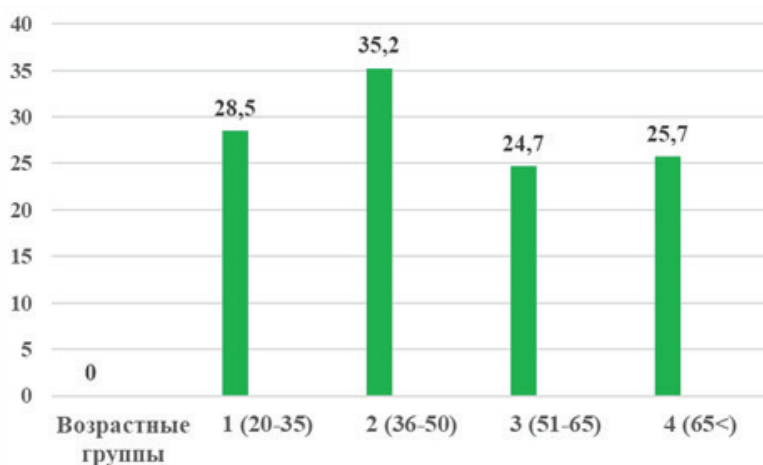


Рис. 1. Уровень мелатонина в зависимости от возраста у переболевших COVID-19, нг/мл

Таблица 2

Концентрация мелатонина
в зависимости от пола, нг/мл

	Пол	
	Мужчины	Женщины
Количество	20	19
1	52,6	46,3
Количество	10	9
2	26,3	22,0
Количество	8	13
3	21,1	31,7
χ^2 Пирсона = 1,166, $p < 0,558$		

Примечание. Содержание мелатонина:
1- норма, 2 - высокое, 3 – низкое.

ной сонливости и инверсии сна в 1,2 и 1,3 раза соответственно, в сравнении с группой без нарушения сна (рис.2). Эти результаты показывают, что при воздействии COVID-19 на организм снижается уровень мелатонина, что, возможно, приводит к некоторым изменениям в работе центральной нервной системы (ЦНС) [11].

Основными нарушениями сна у людей, заболевших коронавирусом, являются бессонница (пресомнические нарушения) и синдром «беспокойных ног». Это может быть непосредственно связано с инфекцией, гипоксией и психическим состоянием [5]. По мнению Е. Ибарра-Соронадо и соавт., изменения сна во время болезни являются компонентом реакции острой фазы, способствующей выздоровлению, через механизмы, включающие цитокины и интерлейкины. Вирус может достигать центральной нервной системы через носовые, а также гематогенные пути. Последующая секреция этих иммунологических медиаторов сопровождается реакциями со стороны нервной и эндокринной систем [6, 10]. Также цитокиновый шторм, являющийся иммунной реакцией при COVID-19, приводит к воспалению и повреждению ЦНС. Вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает префронтальную кору, базальные ганглии, гипоталамус, т. е. те области, которые участвуют в регуляции сна [8].

Тревожные расстройства являются причиной предрасположенности к серьезным последствиям в организме человека. При опросе исследуемых было выявлено, что при коронавирусной инфекции многие испытывали чувство тревоги. Из ответов на тест по шкале HADS мы получили следующие значения: в состоянии нормы мелатонин

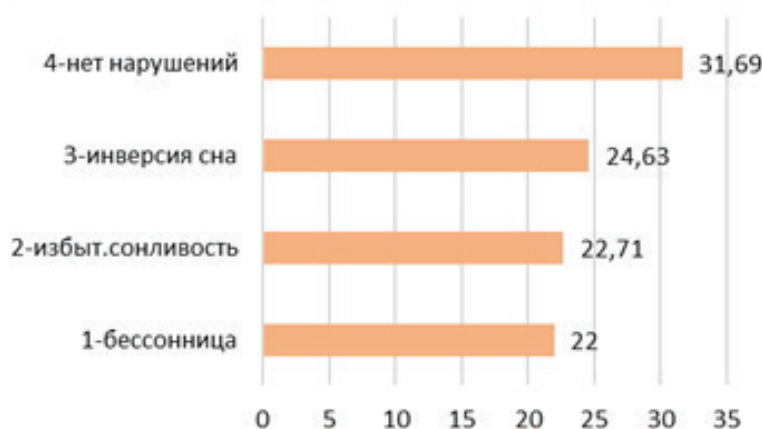


Рис. 2. Концентрация мелатонина в зависимости от нарушения ритмов жизнедеятельности, нг/мл

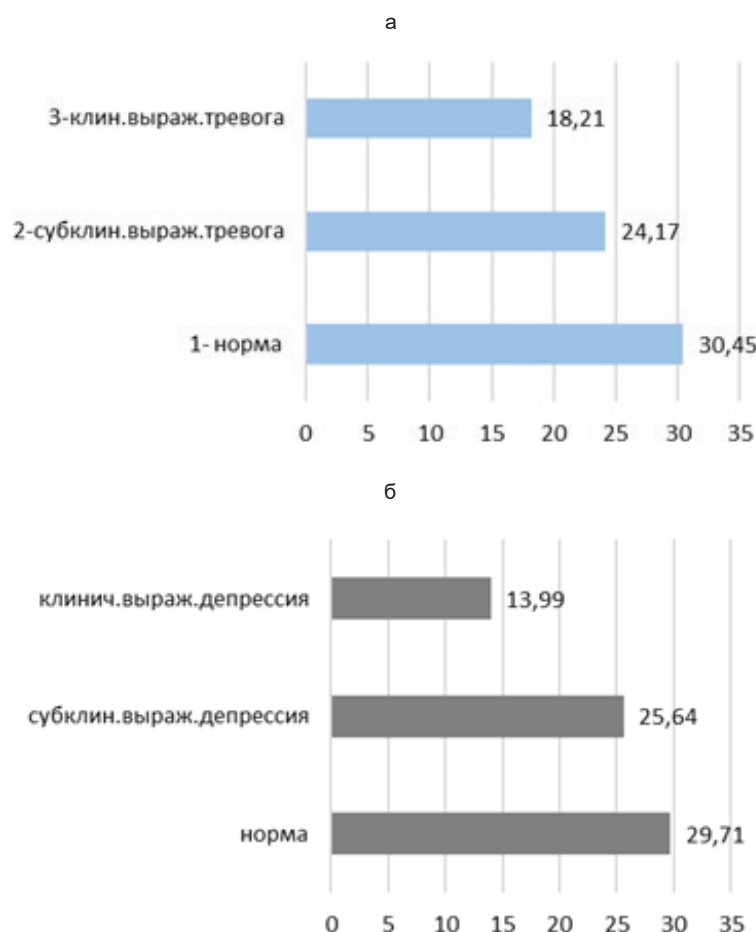


Рис. 3. Концентрация мелатонина по шкале HADS в зависимости от: а - состояния тревоги, б - состояния депрессии, нг/мл

нин равен 30,45 нг/мл, у пациентов с субклинически выраженной тревогой – 24,17 и с клинически выраженной тревогой - 18,21 нг/мл. Из полученных данных можно заключить, что имела тенденция понижения уровня мелатонина при тревожных расстройствах нервной системы при коронавирусной инфекции (рис. 3, а).

Снижение секреции мелатонина может быть вовлечено в механизм бессонницы. Такие серьезные нарушения в психоэмоциональном состоянии человека могут привести к более серьезным последствиям, таким как высокая тревожность и депрессия. Среди самых частых последствий коронавируса для психики человека являются

расстройства тревожного спектра. Не склонные к излишним беспокойствам и переживаниям люди замечают, что стали воспринимать все близко к сердцу, бояться за себя и своих близких, а также повторной болезни. Все это приводит к общему повышению тревожного фона у населения. Из-за постоянного страха и беспокойства нарушаются привычная жизнь, сон человека, что отражается уже и на физическом состоянии [3].

По шкале HADS данные, связанные с депрессией, показали, что уровень мелатонина был меньше у пациентов с клинически выраженной депрессией и составлял 13,99 нг/мл, у пациентов с субклинически выраженной депрессией – 25,64 нг/мл, и в норме был равен 29,71 нг/мл (рис. 3, б). В ряде исследований было отмечено, что изменение уровня мелатонина у пациентов связано с депрессией. Низкий уровень мелатонина выявили у пациентов с высокими депрессивными расстройствами. Фазовые изменения мелатонина являются главной особенностью большинства депрессивных расстройств, а низкий уровень мелатонина был описан как «характерная черта» депрессии [2, 14].

Заключение. Мелатонин является одним из важных гормонов для регуляции жизнедеятельности организма. При воздействии коронавирусной инфекции на организм происходит значительное уменьшение секреции мелатонина. Содержание мелатонина у жителей г. Якутска не зависело от возраста и было в пределах референсных значений. Концентрация МТ в зависимости от пола показала тенденцию повышения мелатонина в моче у мужчин больше, чем у женщин. Недостаточ-

ный синтез мелатонина при COVID-19 приводит к нарушениям ритмов жизнедеятельности человека.

Литература

1. Березова Д.Т. Мелатонин: свойства, биоритмы и возможности использования в медицине/ Березова Д.Т. // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – № 23. – С. 127-133.
2. Berzova D.T. Melatonin: properties, biorythms and possibilities of use in medicine/ Berzova D.T. // Vladikavkaz medical and biological bulletin. - 2012. - 23. - P. 127-133.
3. Данилов А.Б. Мелатонин – уникальная молекула? / А.Б. Данилов, Ю.М. Курганов // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. - 2013. - № 1. - С. 26-30.
4. Danilov A.B. Melatonin is a unique molecule? / A.B. Danilov, Yu.M. Kurganov // Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry. 2013. - No. 1. - P. 26-30.
5. М.В. Тардов. Бессонница при covid-19 / М.В. Тардов, М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - Том: 17 №33. –С.36-41. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-33-36-41.
6. M.V. Tardov. Insomnia at Covid-19 / M.V. Tardov, M.G. Semietov // Effective pharmacotherapy. - 2021. - Volume: 17 33. - P. 36-41. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-33-36-41.
7. Anderson G. Melatonin: roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. / G. Anderson, R.J. Reiter. // Rev Med Virol. (2020) May;30(3):e2109. doi: 10.1002/rmv.2109.
8. Abdelhady A. COVID-19-associated sleep disorders: A case report // Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2020. Vol. 9, no. 2. P. 3–5. DOI: 10.1016/j.nbscr.2020.100057.
9. Asmundson G.J. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak / G.J. Asmundson, S. Taylor // Journal of Anxiety Disorders. 2020. Vol. 70. P. 10–21. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102196.
10. A review of sleep disorders and melatonin / Z. Xie, F. Chen, A. Li William, et al. // A Journal of Progress in Neurosurgery, Neurology and Neurosciences Volume 39, 2017 - Issue Pages 559-565 doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864
11. Besedovsky L. The sleep-immune cross-talk in health and disease / L. Besedovsky, T. Lange, M. Haack // Physiol. Rev. 2019. Vol. 99, No. 10. P. 1325–1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018
12. Infections, pandemics and sleep disorders / O.V. Kolokolov, E.A.Salina, V.V. Yudina, A.A. et al. // Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2021;121(4. Vyp. 2): p. 68-74. doi: 10.17116/jnev-ro202112104268
13. Ibarra-Coronado E.G. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. / E.G. Ibarra-Coronado, A.M. Pantaleón-Martínez // J. Immunol Res. 2015. Vol. 3, no. 1. P. 67–75. DOI: 10.1155/2015/678164
14. Jarrott B. “LONG COVID”—A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. / B. Jarrott, R. Head, K.G. Pringle, et al. // Pharmacol Res Perspect. 2022;10:e00911. doi:10.1002/prp2.911
15. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial / S. A. Mousavi, K. Heydari, H. Mehravaran, et al. // J Med Virol. 2022 Jan;94(1): p. 263-271. doi: 10.1002/jmv.27312.
16. Richter K. Sleep quality and COVID-19 outcomes: the evidence-based lessons in the framework of predictive, preventive and personalised (3P) medicine/ K. Richter, S. Kellner, T. Hillemecher, et al. // EPMA J. 2021 Jun 8;12(2): p.221-241. doi: 10.1007/s13167-021-00245-2
17. Rubin R.T. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects / R.T. Rubin, E.K. Heist, S.S. McGeoy et al. // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. Vol. 49. № 7. P. 558–567. DOI: 10.1001/archpsyc.1992.01820070052008
18. Shneider A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? / A. Shneider, A. Kudriavtsev, A. Vakhrusheva // Int Rev Immunol (2020 Apr 29), p. 1-10. doi.org/10.1080/08830185.2020.1756284
19. Zhang R. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. / R. Zhang, X. Wang, L. Ni et al. // Life Sci. (2020) 250:11758. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583
20. Zambrelli E. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? / E. Zambrelli, M. Canevini, O. Gambini, et al. // Sleep Med, 70 (2020 Apr 17), p. 111. doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.006
21. Zhang R. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment / R. Zhang, X. Wang, L. Ni, et al. // Life Sci, 250 (2020 Jun 1), p. 1-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583