

ВИКОРИСТАННЯ МЕЛАТОНІНУ ПРИ ДЕЯКИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ

Перець О. В., Селюкова Н. Ю.

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
elenaperets80@gmail.com*

Вступ. Мелатонін був відкритий ще в 1958 році Аароном Лернером та колегами. З того моменту на нього було спрямовано багато уваги дослідників. На початку відбувались відкриття щодо природної ролі мелатоніну, його синтезу та регуляції. За цим послідував прогрес у дослідженнях молекулярних механізмів, за допомогою яких мелатонін впливає на біологічні ритми та початок сну. Майже одразу фармацевтична промисловість описала аналоги мелатоніну, які можна використовувати як ліки при розладах сну. Останнє десятиліття науковці та медики активно розглядають мелатонін як антиоксидант та молекула-поглинач. У великій кількості публікацій робиться припущення, що мелатонін може діяти як засіб для лікування чи не всіх основних захворювань: рак, ожиріння, хвороба Альцгеймера, Паркінсона, різні вірусні захворювання (СНІД, Ебола, COVID-19) та інші. Це викликає певні сумніви, чи може природна молекула дійсно лікувати таку кількість захворювань. Загальною рисою більшості досліджень було використання над фізіологічній концентрацій мелатоніну. Однак дослідники повинні ретельно розрізняти роль ендогенного мелатоніну від ефектів, які спостерігаються при високих дозах екзогенного мелатоніну.

Мета. Розглянути відповідну літературу, стосовно використання мелатоніну як лікарського засобу при деяких патологічних станах.

Матеріали та методи. Проведено огляд та аналіз сучасних досліджень, публікацій в спеціалізованих виданнях та інтернет-джерел.

Результати та їх обговорення. Щоб допустити будь-яку сполуку до клінічних випробувань, ця речовина повинна продемонструвати свою дію/ефект на визначеному патологічному стані, мати низьку токсичність або її відсутність, або бути кращою за існуючі препарати. В США, Канаді та деяких західних країнах мелатонін не вважається ліками, а природним агентом і доступний без рецепта.

Коли розпочинаються клінічні дослідження, про це оголошується на офіційному сайті (www.ClinicalTrials.gov), де містяться ключові слова/категорії, відповідно до яких досліджувана сполука, імовірно, буде мати вплив заявлене захворювання.

З близько 60 заявлених досліджень, які проводяться останнім часом, можна розділити їх на дві основні групи: обсерваційні та інтервенційні. Перша включає всі дослідження, в яких рівень мелатоніну пацієнта вимірюється як функція його патологічного стану та його добових циркадних ритмів. Ці дослідження в основному присвячені клінічній біохімії та надзвичайно корисні для розуміння залежності циркадних ритмів від патологічних станів. Очікується, що результати таких досліджень, матимуть великий вплив на

розуміння того, як патологічні стани впливають на синтез та вивільнення мелатоніну. До другої групи належать всі дослідження, в яких мелатонін перевіряється як терапевтичний засіб. Зрозуміло, що досліджувані стани численні та різноманітні. Ми звернули увагу на рак, оскільки він є одним з найбільш задокументованих та досліджуваних областей у патології. Розглядалися випробування, у яких онкохворих лікували мелатоніном. Близько півсотні досліджень перевіряли його ефективність мелатоніну щодо різних параметрів: втрата апетиту, якість сну тощо. Ці дослідження також включали випробування, під час яких враховувався вплив мелатоніну як протиракового ад'юванта або препарату з прямим впливом на саму хворобу. Половина випробувань вважається завершеною, але лише чотири опублікували свої результати. Ось що було отримано:

✓ Дослідження Egidio Del Fabbro та співавторів (США) при клінічному дослідженні порівняння мелатоніну з плацебо для покращення апетиту у пацієнтів із раковою кахексією показало відсутність покращення апетиту, ваги або якості життя порівняно з плацебо.

✓ Канадські дослідники на чолі з Seely D. Зробили наступний висновок: «Мелатонін може принести користь хворим на рак, які також отримують хіміотерапію, променеви терапію, підтримуючу терапію або паліативну терапію, покращуючи виживаність і пом'якшуючи побічні ефекти хіміотерапії».

✓ Науковці Данії (Charlotte Lund Rasmussen та інші) в своїх випробуваннях дійшли висновку, що «у поточному дослідженні пероральний мелатонін у дозі 20 мг не покращував втому чи інші симптоми у пацієнтів із пізньою стадією раку».

✓ При дослідженнях Індонезійського Університету (dr. Diani Kartini) на снові отриманих результатів зробили наступний висновок: «У пацієнтів із плоскоклітинним раком ротової порожнини додавання 20 мг мелатоніну до неoad'ювантної хіміотерапії зменшувало експресію miR-210 і CD44 і зменшувало відсоток залишків пухлини; однак статистично значущого результату не спостерігалось».

Іншим приводом дослідити мелатонін була пандемія COVID-19. Тут дослідники обмежились тваринними моделями. І лише в невеликій кількості саме експериментальний робіт було виявлено, що очікуваний протизапальний ефект мелатоніну не спостерігався у мишей K18-hACE2, інфікованих SARS-CoV-2. Чи є ця відсутність ефекту специфічною для цієї мишачої моделі та чи мала місце швидка маніфестація важких симптомів COVID-19, ще належить визначити в подальших дослідженнях. Але доволі несподіваним ефектом мелатоніну в цій мишачій моделі був захист мозку від інфекції SARS-CoV-2 порівняно з легенями при високих дозах мелатоніну. Ще більш несподівано дослідження показали, що цей ефект опосередковується зв'язуванням мелатоніну з алостеричним сайтом зв'язування в ангіотензинперетворюючому ферменті 2 людини (ACE2), таким чином перешкоджаючи функції ACE2 як рецептора входу для SARS-CoV-2.

Висновки. В клінічних дослідженнях використання мелатоніну у хворих на рак однозначних результатів не дало. Використання високих доз мелатоніну може бути проблематичним з точки зору специфічності та залучення молекулярних мішеней, два аспекти, які рідко розглядаються, але потребують уточнення на основі експериментальних даних. Призначення мелатоніну у дуже високих дозах у пацієнтів має бути обмежено як запобіжний принцип. Тому що токсичність мелатоніну *in vivo* залишається поки що недостатньо дослідженою. Ретельних досліджень токсичності на людях не проводилося, і неодноразові твердження про те, що природні сполуки не можуть бути токсичними, є потенційно неправильним.

Ключові слова: мелатонін, рак, COVID-19, токсичність.