

УДК 612.018.2.06:612.017.1].0.84

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник, В.В. Емельянова, К.С. Казимурзаева, В.С. Рудякова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра детских болезней № 2

В настоящей работе показано, что мелатонин модулирует широкий спектр физиологических функций в связи с плейотропным воздействием на иммунную систему, включая иммунорегуляторную, свободнорадикальную и антиоксидантную, в том числе обладает противовоспалительными эффектами. Эти данные свидетельствуют о возможном терапевтическом потенциале мелатонина при различных заболеваниях человека,

Ключевые слова: мелатонин, гормон, иммунная система, дети.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-3-8

THE ROLE OF MELATONIN IN THE IMMUNE RESPONSE REGULATION

A.A. Lebedenko, O.E. Semernik, V.V. Emelyanova, K.S. Kazimurzaeva, V.S. Rudyakova

FSBEI HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Department of children's diseases № 2

In this paper, it is shown that melatonin modulates a wide range of physiological functions with pleiotropic effects on the immune system, including immunoregulatory, free radical and antioxidant, including anti-inflammatory effects. These data indicate the possible therapeutic potential of melatonin in various human diseases.

Key words: melatonin, hormone, immune system, children.

В последние годы внимание ученых приковано к изучению нейроэндокринных и молекулярных механизмов формирования иммунного ответа организма человека. Одним из факторов, оказывающих влияние на иммунитет, является мелатонин. Несмотря на то, что его роль в поддержании иммунологического гомеостаза еще до конца не определена, достаточно много исследований, проводимых в данном научном направлении, указывают на значимость данного фактора в патогенезе ряда инфекционных заболеваний.

Известно, что мелатонин – это основной гормон эпифиза, принимающий не только активное участие в процессах регуляции циркадного ритма всех живых организмов, но и проявляющий антиоксидантную активность. Синтезируется он из триптофана преимущественно в шишковидной железе. При этом его секреция регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса и в этом процессе участвуют по крайней мере четыре фермента (среди них серотонин N-ацетилтрансфераза считается ферментом, ограничивающим скорость в регуляции биосинтеза мелатонина) [1]. Особого внимания заслуживает регуляция секреции данного биологически активного вещества

(БАВ). В светлое время суток фоторецепторные клетки сетчатки глаза гиперполяризованы, нервный сигнал не поступает в супрахиазматические ядра и тормозит выделение норадреналина. В это время система «ретиногипоталамус – эпифиз» находится в покое и мелатонин секретируется в низких концентрациях. С наступлением темноты гиперполяризация фоторецепторов исчезает и нервный сигнал освобождает норадреналин, тем самым активируя систему «ретиногипоталамус – эпифиз». Возрастает активность ферментов, которые регулируют синтез мелатонина, инициируя его секрецию. К тому же кроме суточного, существует и сезонный ритм мелатонина. Поздней осенью и зимой в связи с уменьшением светового дня уровень гормона в организме возрастает. Весной и летом, наоборот, концентрация мелатонина в организме снижается [2]. Период полувыведения мелатонина в сыворотке крови колеблется от менее 30 до 60 минут. Он метаболизируется в первую очередь в печени и во вторую очередь в почках [17].

Помимо эпифиза, мелатонин продуцируется также сетчатой оболочкой глаза, клетками АПУД-системы различных органов и тканей (желудочно-кишечный тракт,

дыхательные пути, поджелудочная железа, надпочечники, щитовидная железа, тимус, мозжечок, мочеполовая система, плацента), а также неэндокринными клетками (тучные клетки, естественные киллеры, эозинофильные лейкоциты, тромбоциты, эндотелиальные клетки).

Транспортной формой для мелатонина в крови является альбумин. Высокая липофильность мелатонина обеспечивает его быстрое проникновение через клеточные мембраны. В ночное время уровень мелатонина увеличивается в жидкости спинного мозга, фолликулов яичников, семенной жидкости и жидкости передней камеры глаза. После освобождения от связи с альбумином мелатонин связывается

со специфическими рецепторами клеток-мишеней, проникает в ядро клетки и реализует свое действие на уровне генома.

Ядерные рецепторы к мелатонину обнаружены в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза и других тканях нейрогенной и ненейрогенной природы. Основным метаболит мелатонина в моче – 6-гидроксимелатонин-сульфат, величина выведения которого с мочой соответствует концентрации мелатонина в сыворотке [1].

Особого внимания заслуживают исследования, свидетельствующие о значительной роли мелатонина в регуляции работы иммунной системы (рис.).

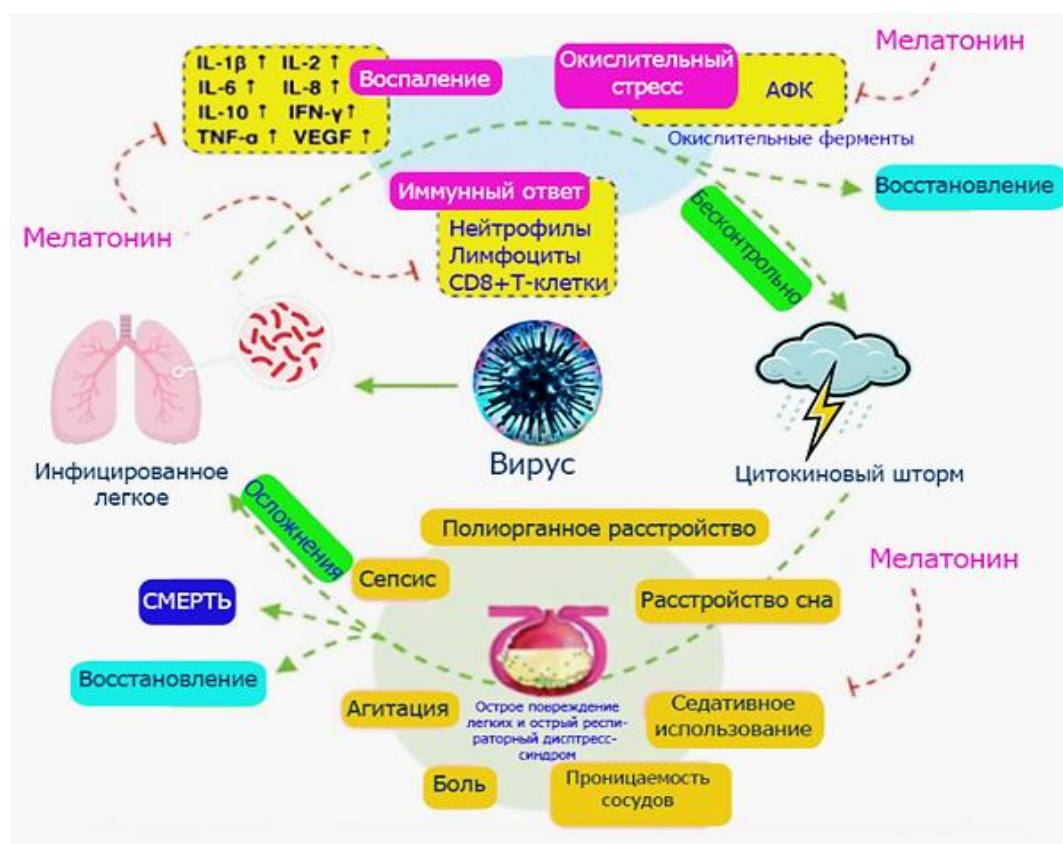


Рис. Роль мелатонина в регуляции физиологических процессов

Так, взаимосвязь между шишковидной железой и иммунитетом была установлена еще до открытия мелатонина Аарон Лернером в 1958 году. Первые исследования секрета пинеальной железы были проведены Мак Кордом и Алленом в 1917 году, когда они пытались выделить фактор, ответственный за осветление кожи у земноводных. А в 1926 году Берман сообщил о повышении устойчивости к инфекционным заболеваниям у котят, которых кормили в течение двух лет экстрактами шишковидной железы молодых бычков.

В дальнейшем было обнаружено, что возрастающие дозы мелатонина (от 0,25 до 1 мг/кг), вводимые мышам, инфицированным вирусом венесуэльского

конского энцефаломиелита (VEEV), снижают смертность до 16 % по сравнению со 100%-й смертностью у мышей, не получавших мелатонин [2]. Мелатонин снижает вирусную нагрузку в головном мозге иммунокомпетентных мышей, за исключением иммуносупрессированных животных, что говорит о необходимости целостности иммунной системы для противовирусной активности данного БАВ. Кроме того, мелатонин значительно увеличивал сывороточные уровни TNF-α, IL-1β и IFN-γ. Блокирование IL-1β антителами против мышиного IL-1β полностью нейтрализует защитную роль мелатонина, что позволяет предположить, что IL-1β является основной мишенью для быстрого выведения

вируса, под действием мелатонина. Мелатонин также увеличивает уровни IL-1 β в головном мозге инфицированных животных, в то время как индоламин снижает выработку TNF- α , способствуя локальному контролю воспалительной реакции в головном мозге. В дополнение к модуляции продукции цитокинов обработка мелатонином снижает высокие концентрации нитритов и снижает количество продуктов перекисного окисления липидов в мозге и сыворотке инфицированных мышей.

Также показано, что введение мелатонина предотвращает паралич и смерть мышей, инфицированных сублетальными дозами вируса энцефаломиокардита (EMCV), после острого стресса. Мелатонин также снижает смертность норок, вызванную стойкой парвовирусной инфекцией (алеутской болезнью), способствует формированию выраженной гипергаммаглобулинемии и предотвращает поражение тканей, опосредованное иммунными комплексами. Противовирусную активность мелатонина также оценивали на нормальных мышах, инокулированных вирусом SFV, и на мышах, подвергшихся стрессу, которым вводили ослабленный неинвазивный вирус Западного Нила (WN-25). Ежедневное введение мелатонина, начинающееся за три дня до инокуляции вируса и продолжающееся через 10 дней после инокуляции, уменьшало вирусемию, значительно снижало смертность и отсрочивало начало болезни и смерть [10].

В исследовании Gitto E. и соавт. было установлено, что экспериментальный синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) мышей, индуцированный ретровирусом лейкемии LP-BM5, вызывает ингибирование высвобождения цитокинов Th1, стимулирует секрецию цитокинов Th2, усиливает перекисное окисление липидов в печени и вызывает дефицит витамина E. Введение дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и/или мелатонина предотвращало снижение пролиферации B- и T-клеток и секреции цитокинов Th1 у самок мышей C57BL/6 со СПИДом [5]. Что касается СПИДа, вызванного вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), была продемонстрирована положительная корреляция между уровнями мелатонина и IL-12 в сыворотке крови. Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем мелатонина и РНК ВИЧ-1 в плазме. Также доказательством влияния данного БАВ является то, что уровни мелатонина в сыворотке крови у ВИЧ-1-инфицированных людей были значительно ниже, чем у здоровых людей из контрольной группы [11].

Результаты, подтверждающие антиоксидантную активность мелатонина, были получены в исследованиях, проведенных на респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (PCV). PCV является частой причиной

бронхиолита – тяжелого заболевания нижних дыхательных путей, которое поражает почти всех младенцев в возрасте до трех лет во всем мире. Это расстройство характеризуется обширным повреждением эпителиальных клеток бронхов и массивной инфильтрацией и активацией воспалительных клеток в дыхательных путях с выработкой активных форм кислорода. Так, у мышей, привитых интраназально PCV, наблюдалось повышение окислительного стресса за счет повышения активности оксида азота (NO), гидроксильного радикала ($\bullet$ OH) и малонового диальдегида (MDA), связанного с противоположным снижением активности глутатиона (GSH) и супероксиддисмутазы (СОД). Предварительная обработка животных мелатонином приводила к выраженному снижению острого окислительного повреждения легких с подавлением генерации свободных радикалов и восстановлением уровней GSH и СОД в легких [3]. Выработка провоспалительных и прооксидантных цитокинов в ответ на PCV-инфекцию индуцируется распознаванием Толл-подобными рецепторами (TLR) вирусной двухцепочечной РНК, продуцируемой при вирусной репликации. Нисходящий сигнальный путь от TLR приводит к активации регуляторного фактора интерферона (IFN)-3 и/или NF-kB и последующей экспрессии многочисленных провоспалительных факторов. Было показано, что мелатонин снижает TLR-опосредованную нисходящую экспрессию генов в RSV-инфицированных макрофагах и последующую NF-kB-зависимую экспрессию генов, таких как кодирующие TNF- α и iNOS. Эти результаты позволяют предположить, что при PCV-инфекции мелатонин может, по крайней мере частично, предотвращать повреждение структуры дыхательных путей за счет ингибирования окислительного стресса и продукции провоспалительных цитокинов и, следовательно, быть полезным терапевтическим агентом при PCV-индуцированном легочном заболевании.

Последние данные свидетельствуют, что респираторные расстройства, индуцируемые многими другими вирусными патогенами человека, могут быть результатом обильной генерации активных форм кислорода воспалительными клетками в ответ на инфекцию [4]. Наконец, было установлено, что мелатонин эффективен в исследованиях, выполненных на младенцах с расстройством, характеризующимся чрезмерной воспалительной реакцией и окислительным повреждением, подавляющим физиологические противовоспалительные/антиоксидантные сигнальные процессы. Действительно, положительные эффекты лечения мелатонином были зарегистрированы: а) новорожденных с сепсисом, у которых отмечалось снижением сывороточного уровня продуктов перекисного окисления липидов и с повышением выживаемости [18];

б) у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – зарегистрировано снижение концентрации в плазме ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и нитрит/нитрат [7]; в) у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – установлено снижение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в трахеобронхиальном аспирате и улучшения клинических исходов.

Также проведен ряд исследований, посвященных изучению защитных эффектов мелатонина при инфицировании вирусом гриппа А. Чтобы оценить терапевтический потенциал данного гормона, инфицированных мышей лечили мелатонином в дозе 200 мг/кг и целексиком 200 мг/кг на 2, 4, 6-й дни после вирусной инфекции. Выживаемость инфицированных мышей, получавших мелатонин, была значительно выше, в то время как в группе, получавшей целексик, защитный эффект отсутствовал. При этом не отмечалось никаких побочных эффектов. Также была оценена тяжесть пневмонии у инфицированных мышей. Гистопатологический анализ показал, что инфильтрация лейкоцитов в легких мышей, обработанных мелатонином, значительно ниже по сравнению с контролем. Это исследование является первым, демонстрирующим терапевтический потенциал мелатонина при тяжелых инфекциях, вызванных вирусом гриппа А H1N1. Результаты показали, что лечение высокими дозами мелатонина значительно увеличивало выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппом А, а лечение мелатонином защищает мышей от смертности, вызванной вирусом гриппа А, за счет его противовоспалительного и иммуномодулирующего действия. Кроме того, мелатонин также проявлял синергетический эффект с противовирусным лекарственным средством [9].

Особого внимания при этом заслуживают пневмонии и тяжелые острые повреждения легких, развивающиеся во время инфекций, вызванных вирусом гриппа H1N1 и высокопатогенным вирусом гриппа А. Мелатонин и его метаболиты, в свою очередь, действуют как эффективные антиоксиданты и поглотители свободных радикалов. Более того, мелатонин также играет решающую роль в модуляции иммунной системы. В исследованиях было показано, что лечение мелатонином значительно снижает популяцию лимфоцитов Th1 CD4 и увеличивает экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10, а также популяцию продуцирующих IL-10 Т-лимфоцитов CD4 [9]. Установлено, что высокие дозы и предварительная обработка мелатонином значительно улучшили выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа А. Лечение мелатонином значительно увеличивает экспрессию IL-10 и TGF-β. Индукция IL-10 мелатонином происходит за счет усиления экспрессии IL-27 в дендритных

клетках (DC). Мелатонин также значительно подавляет продукцию TNF-α CD8 Т-клетками у инфицированных вирусом мышей. Кроме того, совместное лечение мелатонином и рибавирином значительно увеличивает выживаемость мышей, инфицированных вирусом, по сравнению с таковой у мышей, получавших только рибавирин. Кроме того, лечение мелатонином значительно подавляет воспаление *in situ* и снижает тяжесть экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей. Таким образом, проведенные исследования показали наличие высокого терапевтического потенциала мелатонина при вирусной инфекции гриппа, основанного на антиоксидантном и иммуномодулирующем эффекте данного БАВ. И учеными рекомендовано применение мелатонина в качестве вспомогательного средства при лечении противовирусными препаратами больных с пневмонией, вызванной гриппом.

В настоящее время внимание ученых привлекает изучение новых аспектов терапии больных, инфицированных COVID-19. Исследования на животных показали, что цитокиновый шторм ослабляет адаптивный иммунитет против инфекции COVID-19. У людей, инфицированных COVID-19, во время заболевания повышается уровень интерлейкина (IL) -10, -6 и фактора некроза опухоли (TNF)-α. Неконтролируемый врожденный иммунный ответ вызывает массивную воспалительную реакцию и вызывает необратимое повреждение тканей и смертность. Мелатонин – мощный антиоксидант и иммунный регулятор, который не только подавляет окислительный стресс, но также контролирует врожденный иммунный ответ и способствует адаптивному иммунному ответу. Кроме того, он является регулятором аутофагии из-за его свойств как мощного супрессора стресса эндоплазматического ретикулума. Таким образом, предотвращение цитокинового шторма может иметь ключевое значение для лечения пациентов, инфицированных COVID-19. Мелатонин из-за его множественного действия может иметь положительные эффекты в предотвращении или ослаблении цитокинового шторма и снижении заболеваемости и смертности от этого заболевания.

Установлена защитная роль мелатонина против бактериальных инфекций (культивированного штамма H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*). Мелатонин, поставляемый в концентрации 0,01 мМ, в комбинации с изониазидом, препаратом первой линии, используемым при лечении туберкулеза, подавлял рост бактерий в три-четыре раза больше, чем любое из этих соединений по отдельности, это было исследовано в инфицированных моноцитах. Их комбинация привела к заметному снижению бактериальной нагрузки. Бактерицидное действие мелатонина может быть связано с его способностью образовывать стабильные

радикалы, либо модифицировать действие изониазида, либо связываться с клеточной стенкой микобактерий, что приводит к дестабилизации клеточной стенки и повышает проницаемость для молекул изониазида. Средние уровни мелатонина в плазме и аМТ6 ниже у пациентов, инфицированных *M. Tuberculosis*, чем у контрольных субъектов. Еще одним фактом, доказывающим роль данного фактора, является то, что пики заражения *M. Tuberculosis* совпадают с концом зимы, когда происходят сезонные изменения в иммунной системе, вызванные ежегодными колебаниями уровня мелатонина.

Дополнительное исследование продемонстрировало антимикробную активность мелатонина *in vitro* в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, устойчивого к карбапенему, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [18]. Эти результаты имеют клиническое значение, поскольку эти штаммы недавно стали основными внутрибольничными патогенами при вспышках в больницах [9].

Также были проведены исследования, которые продемонстрировали роль экзогенного мелатонина при эндотоксин-индуцированном и мультибактериальном сепсисе. Внутриклеточное действие мелатонина в экспериментальных моделях сепсиса связано с уменьшением ядерной транслокации NF-κB. Мелатонин снижает активацию p38 MAPK и поли-АДФ-рибозосинтазы (PARS), которая активируется повреждением ДНК, вызванным ROS и RNS. При этом эффекты мелатонина могут быть, по крайней мере частично, опосредованы связыванием с мембранными рецепторами МТ 1 или МТ 2, поскольку лизиндол блокирует вызванное мелатонином снижение провоспалительных цитокинов. Высвобождение цитокинов, особенно TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12 и IFN-γ, а также образование свободных радикалов PMN и инфильтрированными макрофагами в тканях может привести к дисфункции микрососудов и органной недостаточности; TNF-α и NO являются важными медиаторами в патогенезе сепсиса и связанных с ним осложнений [5].

В ряде исследований показано, что TNF-α, IFN-γ и IL-12 важны для контроля инфекции *Trypanosoma cruzi*, обеспечивая эффективный иммунный ответ. Было обнаружено, что комбинированное лечение мелатонином и мелоксикамом снижает уровень паразитии и увеличивает продукцию TNF-α, IFN-γ и IL-2. В комбинации с DHEA мелатонин уменьшал количество паразитов в крови и тканях, но полностью избавиться от инфекции не удалось. После инфицирования *T. cruzi* вилочковая железа, центральный лимфоидный орган,

способный генерировать зрелые Т-клетки, резко уменьшается в размерах, что приводит к уменьшению количества тимоцитов. Недавнее исследование показало, что цинк в сочетании с терапией мелатонином запускает пролиферацию тимоцитов у крыс, инокулированных *T. cruzi*, по сравнению с необработанными животными [8].

В ходе исследований, проведенных на базе неврологических отделений, учеными было выявлено, что концентрация мелатонина снижена у пациентов, имеющих неврологические отклонения. Положительные результаты были получены на экспериментальных моделях различных заболеваний нервной системы: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, эпилепсия, головные боли, психические и поведенческие расстройства аутистического спектра, синдромы дефицита внимания с гиперактивностью. Такие результаты объясняются основными эффектами мелатонина. Являясь мощным поглотителем кислородных и азотно-активных форм, гормон обладает противовоспалительными, иммуностимулирующими функциями, помимо этого, модулирует циркадную ритмичность, которая, как правило, нарушена у таких пациентов [14].

На протяжении последних 10 лет глубоко рассматривается и изучается влияние мелатонина на патогенез и лечение онкологических заболеваний. Действие мелатонина в отношении рака, с одной стороны, опосредовано мембранными рецепторами, с другой, – прямыми внутриклеточными механизмами этой повсеместно распределенной молекулы. Одним из важных моментов является и то, что гормон подавляет молекулярные процессы, которые напрямую связаны с метастазированием, ограничивая проникновение раковых клеток в сосудистую систему и не позволяя им создавать вторичные разрастания в отдаленных местах. Это особенно важно, поскольку метастазирование рака часто значительно способствует смерти пациента. Было выявлено, что мелатонин повышает чувствительность атипичных клеток к противоопухолевым препаратам, снижает токсические последствия при одновременном повышении их эффективности [12].

Таким образом, как следует из представленных данных, мелатонин обладает многофункциональными биологическими и фармакологическими эффектами, как рецепторнозависимыми, так и рецепторнезависимыми, включая антиоксидантное, противоопухолевое, противовоспалительное, противовирусное, антибактериальное и нейропротекторное действие. Важно понимание того, что он не только смягчает повреждение тканей за счет изменения аномалий окислительно-восстановительного статуса и других биохимических

маркеров, но и обеспечивает нормальную работу иммунной системы. Продолжение исследований роли данного БАВ в поддержании иммунологического гомеостаза представляет большой научный и практический интерес.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кишкун А.А. / Kishkun A.A. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / *Biologicheskij vozrast i starenie: vozmozhnosti opredelenija i puti korrekcii* [Biological age and aging: possibilities of definition and ways of correction]. – Москва: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа» / Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. – 976 с.
2. Bonilla E., Rodon C., Valero N., et al. Melatonin protects mice infected with venezuelan equine encephalomyelitis virus // *Cell. Mol. Life Sci.* – 1997. – Vol. 53. – P. 430–434.
3. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N., et al. Melatonin: buffering the immune system // *International journal of molecular sciences.* – 2013. – Vol. 14. – P. 4.
4. Davis I., Matalon S. Reactive Species in viral pneumonitis: lessons from animal models // *News Physiol Sci.* – 2001. – Vol. 16. – P. 185–190.
5. Gitto E., Karbownik M., Reiter R.J., et al. Effects of Melatonin Treatment in Septic Neonates // *Pediatr Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 756–760.
6. Gitto E., Reiter R.J., Sabatino G., et al. Correlation between cytokines, bronchopulmonary dysplasia and ventilation modality in premature infants: improvement with melatonin treatment // *J Pineal Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 287–293. – DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00251.x.
7. Guang Chen, Di Wu, Wei Guo, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2020.
8. Huang S.H., Cao X.J., Liu W., et al. Inhibitory effect of melatonin on pulmonary oxidative stress caused by respiratory syncytial viral infection in mice // *J Pineal Res.* – 2010. – Vol. 48. – P. 109–116. – DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00733.x.
9. Silvestri M., Rossi G. A Melatonin: its possible role in the management of viral infections // *Ital J Pediatr.* – 2013. – P. 39–61. – DOI: 10.1186/1824-7288-39-61.
10. Margarita V., Giménez M., Inserrab F., et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 254. – P. 117–808. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117808.
11. Nunnari G., Nigro L., Palermo F., et al. Decrease in serum melatonin levels with concurrent disease progression in HIV-1-infected individuals: correlation with serum interleukin-12 levels // *Infection.* – 2003. – Vol. 31. – P. 379–382.
12. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Tan D.X., et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (4). – P. 843. – DOI: 10.3390/ijms18040843.
13. Reiter R. J., Abreu-Gonzalez P., Marik P. E. and Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19 Med // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – No. 7. – P. 226. – DOI: 10.3389/fmed.2020.00226.
14. Sanchez-Barcelo E.J., Rueda N., Mediavilla M.D., et al. Clinical use of melatonin in neurological diseases and mental and behavioural disorders // *Current Medical Chemistry.* – 2017. – Vol. 24 (35). – P. 3851–3878. – DOI: 10.2174/0929867324666170718105557.
15. Shing-Hwa Huang, Ching-Len Liao, Shyi-Jou Chen, et al. Melatonin possesses an anti-influenza potential through its immune modulatory effect // *Journal of Functional Foods.* – 2019. – Vol. 58. – P. 189–198.
16. Tanveer Ahmad Khan, Qazi Fariduddin, Farooz Nazir, Mohd Saleem. Melatonin in business with abiotic stresses in plants // *Physiol Mol Biol Plants.* – 2020. – Vol. 26 (10). – P. 1931–1944. – DOI: 10.1007/s12298-020-00878-z.
17. Yu-Chieh Chen, You-Lin Tain, Jiunn-Ming Sheen, Li-Tung Huang Melatonin utility in neonates and children // *J Formos Med Assoc.* – 2012. – Vol. 111. – P. 57–66.
18. Zhang Z., Araghi-Niknam M., Liang B., et al. Prevention of immune dysfunction and loss of vitamin E by supplementation of dehydroepiandrosterone and melatonin in mouse retroviral infection // *Immunology.* – 1999. – Vol. 96. – P. 291–297.

Контактная информация

Семерник Ольга Евгеньевна – к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, e-mail: semernik@mail.ru.