



Клиническое значение мелатонина при бронхиальной астме

*А. В. БУДНЕВСКИЙ¹, С. Н. АВДЕЕВ², С. А. КОЖЕВНИКОВА¹, Л. Н. АНТАКОВА¹, Е. С. ОВСЯННИКОВ¹,
В. В. ПИШКИНА¹*

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

2ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

Проанализировано 37 источников литературы, посвященных влиянию различных гормонов на патогенез и течение бронхиальной астмы (БА), в частности мелатонина. Из проанализированных работ следует, что мелатонин при БА за счет многофункциональных биологических и фармакологических эффектов способен нивелировать субклиническое воспаление. Мелатонин, благодаря своей хронотропной и иммуномодулирующей активности, нормализует сон у пациентов с БА. Мелатонин можно рассматривать как перспективный компонент патогенетического лечения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, хроническое системное воспаление, мелатонин

Для цитирования: Будневский А. В., Авдеев С. Н., Кожевникова С. А., Антакова Л. Н., Овсянников Е. С., Шишкина В. В. Клиническое значение мелатонина при бронхиальной астме // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 61-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-61-66>

Clinical Significance of Melatonin in Bronchial Asthma

*A. V. BUDNEVSKIY¹, S. N. AVDEEV², S. A. KOZHEVNIKOVA¹, L. N. ANTAKOVA¹, E. S. OVSYANNIKOV¹,
V. V. SHISHKINA¹*

¹Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, RF

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RF

The article presents the analysis of 37 publications on the effect of various hormones on the pathogenesis and course of bronchial asthma (BA), in particular melatonin. Based on analyzed publications it has been concluded that melatonin in BA can level subclinical inflammation due to its multifunctional biological and pharmacological effects. Melatonin due to its chronotropic and immunomodulatory activity normalizes sleep in patients with BA. Melatonin can be considered a promising component of the pathogenetic treatment of BA.

Key words: bronchial asthma, asthma phenotypes, chronic systemic inflammation, melatonin

For citations: Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Kozhevnikova S.A., Antakova L.N., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V. Clinical significance of melatonin in bronchial asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 61-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-61-66>

Для корреспонденции:

Шишкина Виктория Викторовна
E-mail: 4128069@gmail.com

Correspondence:

Viktoria V. Shishkina
Email: 4128069@gmail.com

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [24]. Несмотря на достаточно изученные аспекты патогенеза БА, сохраняется интерес к изучению влияния гормонов, в частности мелатонина, на развитие и течение заболевания.

Цель обзора: исследование данных литературы о клинической значимости мелатонина при БА.

В основу обзора легли статьи на русском и английском языках из баз данных PubMed, Web of Science, Scopus и Google Scholar, РИНЦ.

Согласно последним данным, в мире около 300 млн пациентов страдают БА [24]. В Российской Федерации у 6,9% взрослого населения диагности-

рована БА, а среди детей и подростков – около 10,0% [14].

При ведении пациентов с БА необходим глубокий анализ факторов, которые напрямую или опосредованно влияют на достижение контроля заболевания, а также развитие обострений. Разрабатывая программы терапии БА, учитывают клинические фенотипы болезни [1, 23, 27]. Примерно 20-30% больных страдают фенотипами БА, трудными для терапии (БА у больных с ожирением, БА с поздним дебютом, тяжелая атопическая БА, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией). Эта категория пациентов рефрактерна к традиционному лечению и характеризуется высокой частотой обострений заболевания и обращений за неотложной медицинской помощью [11, 35, 36]. Кроме фенотипов, среди многочисленных патогенетических механизмов развития БА, влияющих на клиническое течение заболевания, выделяют

отдельно эндокринные и нейроэндокринные [3, 6, 9, 18]. Необходимо отметить, что еще в 1982 г. Г. Б. Федосеев в собственной оригинальной клинико-патогенетической классификации выделил дисгормональный и дизовариальный варианты БА [13]. В настоящее время доказано, что в патогенезе БА у женщин играют роль половые и гонадотропные гормоны. Отмечено неблагоприятное влияние на бронхи эстрогенов, провоцирующих спазм гладкой мускулатуры, как напрямую, благодаря собственному влиянию, так и опосредованно, за счет стимуляции высвобождения гистамина. Прогестерон же оказывает обратное действие, расширяя просвет бронхиол, способствует улучшению вентилиции, увеличению глубины дыхания [18]. Кроме того, и у мужчин нарушения метаболизма половых гормонов имеют значение в патогенезе БА. В целом тестостерон благоприятно влияет на течение заболевания. Изучение у мужчин при тяжелой БА функционального состояния половых желез выявило связь сниженной половой функции при подавлении инкреторной активности гонад с более выраженными обструктивными изменениями [6]. Подчеркивается отягощающая роль в развитии и прогрессировании БА гормонов щитовидной железы [5, 9, 20].

Частота тиреотоксикоза выше у пациентов с неясным ухудшением течения БА по сравнению с популяцией, и после начала медикаментозной терапии антитиреоидными препаратами или радиоiodотерапии состояние больных улучшается, в то время как при гипотиреозе с медленным переходом к эутиреозу – наоборот [9].

У пациентов с фенотипом «БА с ожирением» адипокины и лептины, синтезируемые и выделяемые жировой тканью, оказывают различное по характеру влияние на течение заболевания [7, 12, 23]. Адипонектин, являясь самым распространенным генным продуктом жировой ткани, обладает противовоспалительными свойствами, и снижение уровня при ожирении способствует развитию БА. Лептин, в свою очередь, поддерживает воспалительный процесс при БА путем активации эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов, повышения синтеза интерлейкина (ИЛ)-1 β , -6, фактора некроза опухолей (ФНО- α), снижения активности и пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов [10].

Глюкокортикоидную недостаточность также рассматривают как одну из причин гормонзависимого развития или обострения БА. Гипокортицизм поддерживает воспалительный процесс в бронхах, их гиперреактивность, бронхоспазм, способствует формированию кортикозависимости [3, 16, 28].

Наряду с доказанными эффектами гормональных нарушений со стороны щитовидной железы, яичников, гипотизарно-надпочечниковой системы, гонад, жировой ткани и др., в последние годы активно изучается роль мелатонина в развитии и прогрессировании хронических респираторных заболеваний:

БА и хронической обструктивной болезни легких [4, 15, 19, 38].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) – нейrogормон, который синтезируется из триптофана в клетках эпифиза и является регулятором цикла сон – бодрствование. Нормальные уровни мелатонина в плазме крови у человека составляют от 2,5 до 50 пг/мл, что связано с изменением его концентрации в течение суток, минимальное содержание после пробуждения и в дневное время суток, постепенное возрастание за несколько часов до сна, максимальная концентрация – после наступления темноты [2].

Для мелатонина характерны мощные многофункциональные биологические и фармакологические эффекты, как рецептор-зависимые, так и рецептор-независимые, включающие антиоксидантное, противовоспалительное, противораковое, анти-возрастное, противоопухолевое, противовирусное, антидиабетическое, нейропротекторное действия [31, 32]. Свое действие мелатонин реализует через активацию 2 высокоаффинных рецепторов, которые связаны с G-белками (MT1 и MT2), локализующимися в толще ядерной мембраны и плазматической мембраны клеток-мишеней [17]. Антиоксидантное действие мелатонина осуществляется за счет связывания свободных радикалов и экзогенных канцерогенов, а также способности регулировать глутатионпероксидазную/глутатионредуктазную антиоксидантную систему, Cu-Zn-зависимую супероксиддисмутазу, ингибировать NO-синтазу, снижать количество продуктов перекисного окисления липидов [21].

Механизм иммуностимулирующего действия мелатонина обусловлен способностью к повышению пролиферации Т-лимфоцитов; улучшению презентации антигена макрофагами Т-клеткам, повышая при этом экспрессию сложных молекул главного комплекса гистосовместимости II класса; стимулированию антителозависимой клеточной цитотоксичности и выработки ИЛ-2, интерферона- γ и ИЛ-6 [22]. Г. И. Литвиненко и др. (2012) показали, что мелатонин, благодаря иммуномодулирующей активности, способен частично восстанавливать циркадный ритм содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, цитокинов, фагоцитирующих клеток, что ассоциировалось у пациентов с БА с выраженным клиническим эффектом и указывало на обратимость десинхроноза [8].

Л. He et al. (2021) у детей с БА анализировали в моче 6-сульфатоксимелатонин (aMT6s) как аналог циркулирующего мелатонина, малоновый диальдегид (MDA) и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) – как биомаркеры системного оксидативного стресса, а также функцию внешнего дыхания и фракцию NO в выдыхаемом воздухе. Авторы обнаружили, что увеличение MDA и 8-OHdG было напрямую связано с увеличением концентрации aMT6s в моче на 73,4 и 41,7% соответственно.

Повышение уровня аМТ6s в моче было связано со снижением фракции NO во выдыхаемом воздухе. Авторы сделали вывод, что системный оксидативный стресс способствует повышенному выведению мелатонина из организма [25].

БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, регуляция которого и структурные изменения дыхательных путей зависят от сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), в частности, дельта-изоформы класса I (PI3K- δ) и инфламماسомы NLRP3 [26, 29]. Мелатонин, ослабляя транскрипционную активность транскрипционного фактора (NF)- κ B, ингибирует NF- κ B-зависимую активацию инфламماسомы NLRP3 и способствует уменьшению выраженности хронического воспаления [38].

León J. et al. (2014) продемонстрировали, что мелатонин значительно подавляет экспрессию NF- κ B и снижает активность индуцибельного синтеза NO в тканях легких, это зафиксировано по значительному снижению NO в жидкости бронхоальвеолярного лаважа на экспериментальной модели БА на животных. Авторы сделали вывод, что мелатонин может снижать гиперчувствительность дыхательных путей и воспаление в модели БА с овалбумином, значительно подавляет экспрессию фактора роста соединительной ткани и уменьшает слизеобразование, что аналогично активности дексаметазона [30].

У пациентов с БА избыточное количество слизи снижает функцию легких в результате ограничения воздушного потока в дыхательных путях. I. S. Shin et al. (2014) оценивали влияние мелатонина на продукцию MUC5AC – основного компонента слизи, секретируемого в дыхательных путях. Авторы на мышинной модели астмы продемонстрировали заметное снижение экспрессии MUC5AC в дыхательных путях при введении мелатонина, что сопровождалось снижением продукции провоспалительных цитокинов и инфильтрации воспалительных клеток [37].

Известно, что у больных БА повышается экспрессия toll-подобного рецептора 2 (TLR2), активация которого способствует смещению иммунных реакций в сторону Т-хелперов типа 2 (Th2). Антиген-специфические Th2 играют ключевую роль в патофизиологии БА – вызывают воспалительную реакцию, продуцируя ИЛ-4, -5, -9 и -13 [39]. Мелатонин способен ингибировать TLR2-опосредованное воспаление, что подтвердили H.M. Wu et al. (2020). Они установили связь TLR2 и мелатонина в регуля-

ции активации инфламماسомы NLRP3 при аллергическом воспалении дыхательных путей. Активированный аллергеном TLR2 индуцировал активацию инфламماسомы NLRP3 и ингибировал экспрессию ацетилсеротонин-О-метилтрансферазы, блокируя превращение 5-гидрокситриптамина в мелатонин, что приводило к снижению уровня мелатонина и, соответственно, к потере его ингибирующего действия на TLR2. В результате сохранялась стойкая аллергическая реакция дыхательных путей [39]. Поэтому ряд авторов считают, что мелатонин можно рассматривать как перспективное терапевтическое средство, способное ингибировать TLR2-опосредованное воспаление в дыхательных путях [19, 38].

Закключение

Согласно данным современной литературы, гормональные нарушения способны оказывать значимое влияние на БА, утяжелять течение заболевания, увеличивая количество случаев неконтролируемой БА и ухудшая качество жизни пациентов. Течение БА во многом зависит от выраженности субклинического воспаления в дыхательных путях. Системное воспаление при БА поддерживается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов [33, 34]. Нормальный уровень мелатонина при БА за счет мощных многофункциональных биологических и фармакологических эффектов способен нивелировать субклиническое воспаление, уменьшая количество продуктов свободнорадикального окисления, ингибирования инфильтрации нейтрофилов, регуляции активности инфламماسомы NLRP3 через петлю обратной связи «TLR2 – мелатонин», а также значительно снижая уровень белка MUC5AC – основного компонента слизи, секретируемого в дыхательных путях. Кроме того, мелатонин, благодаря своей хронотропной и иммуномодулирующей активности, частично восстанавливает циркадианный ритм содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, цитокинов, фагоцитирующих клеток, нормализует сон у пациентов с БА.

В связи с этим мелатонин можно рассматривать как перспективный компонент патогенетического лечения БА, а включение его в схемы лечения пациентов с БА, особенно с трудными для терапии фенотипами БА при обязательной оценке его содержания в биологических средах, может быть предметом дальнейших клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Ненасева Н. М., Жуденков К. В., Петраковская В. А., Изюмова Г. В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 341-358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
2. Альчикова С. В., Кадников П. Н., Бит-Юнан Е. В. Мелатонин и его свойства // Гистология. Клиническая и экспериментальная морфология: сборник трудов второй научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 30-летию Кировского ГМУ. – Киров, 2017. – С. 23-31.
3. Ахмедов В. А., Шевченко А. А. Роль гормональных механизмов в формировании и течении бронхиальной астмы // Медицинский совет. – 2015. – № 16. – С. 108-112.
4. Будневский А. В., Цветикова Л. Н., Овсянников Е. С., Гончаренко О. В. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 372-378.
5. Камаева И. А., Камаев А. В., Шапорова Н. Л., Дудина О. В. Бронхиальная астма и аутоиммунная патология щитовидной железы: грани взаимодействия // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 6. – С. 47-53. doi: 10.20333/2500136-2019-6-47-53.
6. Куандыкова М. В., Рассулова М. А. Роль гипоталамо-гонадной системы в патогенезе бронхиальной астмы у мужчин // Практическая пульмонология. – 2018. – № 2. – С. 3-6.
7. Кыткова О. Ю., Антонюк М. В., Гвозденко Т. А., Новгородцева Т. П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 9-14.
8. Литвиненко Г. И., Шурлыгина А. В., Ширинский В. С., Непомнящих В. М., Ширинский И. В., Труфакин В. А. Патогенетическое обоснование и эффективность применения мелатонина у больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 533-540.
9. Мальцева Т. А. Особенности функционального состояния тиреоидного статуса у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 44. – С. 117-123.
10. Соловьева И. А., Собко Е. А., Демко И. В., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Локтионова М. М. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив. – 2017. – № 3. – С. 116-120.
11. Терехов Д. В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения // Астма и аллергия. – 2019. – № 3. – С. 3-7.
12. Уксуменко А. А., Антонюк М. В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 112-119.
13. Федосеев Г. Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы // Актовая речь. – Л., 1982. – 28 с.
14. Хронические респираторные заболевания. Астма // <https://www.who.int/respiratory/asthma/ru/>.
15. Цветикова Л. Н., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Кудашова Е. А. Мелатонин: возможности использования в терапии бронхиальной астмы // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 112-115.
16. Akcan N., Bahceciler N. N. Headliner in physiology and management of childhood asthma: hypothalamic-pituitary-adrenal axis // Curr Pediatr Rev. – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 43-52. DOI: 10.2174/1573396315666191026100643.
17. Amaral F. G. D, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone // Arch Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 62, № 4. – P. 472-479.
18. Arathimos R., Granell R., Haycock P., Richmond R., Yarmolinsky J., Relton C., Tilling K. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma // Thorax. – 2019. – № 74. – P. 633-642.
19. Barcik W., Boutin R. C. T., Sokolowska M., Finlay B. B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma // Immunity. – 2020. – Vol. 18, № 52 (2). – P. 241-255.
20. Bingyan Z., Dong W. Impact of thyroid hormones on asthma in older adults // J. Int. Med. Res. – 2019. – Vol. 47, № 9. – P. 4114-4125. doi: 10.1177/0300060519856465.
21. Budnevskiy A. V., Tsvetkova L. N., Ovsyannikov E. S., Goncharenko, O. V. A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease // Pulmonologiya. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 372-378.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izumova G.V. Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 3, pp. 341-358. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
2. Alchikova S.V., Kadnikov P.N., Bit-Yunan E.V. Melatonin and its properties. *Histology. Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya: sbornik trudov vtoroy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 30-letiyu Kirovskogo GМУ*. [Clinical and Experimental Morphology. Abst. Book of the Second Scientific Practical Conference of Students and Young Researchers with International Participation Dedicated to the 30th Anniversary of Kirov State Medical University]. Kirov, 2017 pp. 23-31. (In Russ.)
3. Akhmedov V.A., Shevchenko A.A. The role of hormone mechanisms in the development and course of bronchial asthma. *Meditinsky Soviet*, 2015, no. 16, pp. 108-112. (In Russ.)
4. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Ovsyannikov E.S., Goncharenko O.V. Melatonin: its role in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 372-378. (In Russ.)
5. Kamaeva I.A., Kamaev A.V., Shaporova N.L., Dudina O.V. Bronchial asthma and autoimmune pathology of thyroid gland: interaction point. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2019, no. 6, pp. 47-53. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-6-47-53.
6. Kuandykova M.V., Rassulova M.A. The role of the pituitary-gonadal system in pathogenesis of bronchial asthma in men. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2018, no. 2, pp. 3-6. (In Russ.)
7. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Metabolic aspects of association between obesity and bronchial asthma. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 9-14. (In Russ.)
8. Litvinenko G.I., Shurlygina A.V., Shirinskiy V.S., Nepomnyashchikh V.M., Shirinskiy I.V., Trufakin V.A. Pathogenetic substantiation and effectiveness of melatonin use in patients with bronchial asthma. *Meditinskaya Immunologiya*, 2012, vol. 14, no. 6, pp. 533-540. (In Russ.)
9. Maltseva T.A. Specific parameters of functional state of thyroid status in patients with bronchial asthma. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*, 2012, no. 44, pp. 117-123. (In Russ.)
10. Solovieva I.A., Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Loktionova M.M. Bronchial asthma and obesity. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, no. 3, pp. 116-120. (In Russ.)
11. Terekhov D.V. Severe non-allergic bronchial asthma: phenotype characteristics and specific treatment. *Astma i Allergiya*, 2019, no. 3, pp. 3-7. (In Russ.)
12. Uksunen A.A., Antonyuk M.V. Pathogenetic aspects of the phenotype of bronchial asthma associated with obesity. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*, 2019, no. 71, pp. 112-119. (In Russ.)
13. Fedoseev G.B. *Sovremennoye predstavleniye o prichinakh vozniknoveniya, osobennostyakh techeniya i lecheniya bronkhialnoy astmy. Aktovaya rech.* [Modern understanding of the causes, features of the course and treatment of bronchial asthma. Commencement address]. Leningrad, 1982, 28 p.
14. *Khronicheskiye respiratornyye zabolevaniya. Astma*. [Chronic respiratory diseases. Asthma]. <https://www.who.int/respiratory/asthma/ru/>.
15. Tsvetkova L.N., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Kudashova E.A. Melatonin: its potential use for treatment of bronchial asthma. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, vol. 89, no. 3, pp. 112-115. (In Russ.)
16. Akcan N., Bahceciler N.N. Headliner in physiology and management of childhood asthma: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Curr. Pediatr. Rev.*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 43-52. doi: 10.2174/1573396315666191026100643.
17. Amaral F.G.D, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol. Metab.*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 472-479.
18. Arathimos R., Granell R., Haycock P., Richmond R., Yarmolinsky J., Relton C., Tilling K. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma. *Thorax*, 2019, no. 74, pp. 633-642.
19. Barcik W., Boutin R.C.T., Sokolowska M., Finlay B.B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*, 2020, vol. 18, no. 52 (2), pp. 241-255.
20. Bingyan Z., Dong W. Impact of thyroid hormones on asthma in older adults. *J. Int. Med. Res.*, 2019, vol. 47, no. 9, pp. 4114-4125. doi: 10.1177/0300060519856465.
21. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Ovsyannikov E.S., Goncharenko, O.V. A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 372-378.

22. Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights // *Endocr. Rev.* – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 990-1028.
23. Ermolova A. V., Budnevsky A. V., Malysh E. Yu., Ovsyannikov E. S., Drobysheva E.S. Bronchial asthma and metabolic syndrome // *Klinicheskaya meditsina*. – 2015. – Vol. 93, № 6. – P. 44-49.
24. Global Initiative for Asthma. GINA 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org>.
25. He L., Norris C., Cui X., Li Z., Barkjohn K., Teng Y., Fang L., Lin L., Wang Q., Zhou X., Hong J., Li F., Zhang Y., Schauer J., Black M., Bergin M., Zhang J. Role of endogenous melatonin in pathophysiologic and oxidative stress responses to personal air pollutant exposures in asthmatic children // *Sci. Total Environment*. – 2021. – Vol. 773.
26. Jeong J. S., Kim J. S., Kim S. R., Lee Y. C. Defining Bronchial Asthma with Phosphoinositide 3-Kinase Delta Activation: Towards Endotype-Driven Management // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3525.
27. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 144, № 1. – P. 1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031. PMID: 31277742.
28. Kempegowda P., Quinn L., Shepherd L., Kauser S., Johnson B., Lawson A., Bates A. Adrenal insufficiency from steroid-containing complementary therapy: importance of detailed history // *Endocrinol. Diabetes. Metab. Case Rep.* – 2019. – № 1. – P. 1-4. doi: 10.1530/EDM-19-0047.
29. Lambrecht B. N., Hammad H. The airway epithelium in asthma // *Nature Med.* – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 684-692.
30. León J., Casado J., Jiménez Ruiz S. M., Zurita M. S., González-Puga C., Rejón J. D., Gila A., Muñoz de Rueda P., Pavón E. J., Reiter R. J., Ruiz-Extremera A., Salmerón J. Melatonin reduces endothelin-1 expression and secretion in colon cancer cells through the inactivation of FoxO-1 and NF- κ B // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 415-426.
31. Mazzoccoli G., Kvetnoy I., Mironova E., Yablonskiy P., Sokolovich E., Krylova J., Carbone A., Anderson G., Polyakova V. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders // *Biomedicine & Pharmacotherapy* – 2021. – Vol. 137.
32. Nabavi S., Habtemariam S., Daglia M., Sureda A., Sobarzo-Sánchez E., Selamoglu Z., Gulhan M., Nabavi S. Melatonin and respiratory diseases: a review // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2017. – № 17. – P. 1-22.
33. Niespodziana K., Borochova K., Pazderova P., Schleder T., Astafyeva N., Baranovskaya T., Barbouche M. R., Beltyukov E., Berger A., Borzova E., Bousquet J., Bumbacea R.S., Bychkovskaya S., Caraballo L., Chung K. F., Custovic A., Docena G., Eiwegger T., Evsegneeva I., Emelyanov A. et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, № 6. – P. 1529-1534.
34. Nikonova A., Khaitov M., Jackson D. J., Traub S., Trujillo-Torralbo M. B., Kudlay D. A., Dvornikov A. S., del-Rosario A., Valenta R., Stanciu L. A., Khaitov R., Johnston S. L. M1-like macrophages are potent producers of anti-viral interferons and m1-associated marker-positive lung macrophages are decreased during rhinovirus-induced asthma exacerbations // *EBioMedicine*. – 2020. – № 54. – P. 102734.
35. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D., Papi A., Petruzzelli S., Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 1900491.
36. Schoettler N., Strek M. E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine // *Chest*. – 2020. Vol. 157, № 3. – P. 516-528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
37. Shin I. S., Park J. W., Shin N. R., Jeon C. M., Kwon O. K., Lee M. Y., Kim H. S., Kim J. C., Oh S. R., Ahn K. S. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 398-407.
38. Wu H. M., Xie Q. M., Zhao C. C., Xu J., Fan X. Y., Fei G. H. Melatonin biosynthesis restored by CpG oligodeoxynucleotides attenuates allergic airway inflammation via regulating NLRP3 inflammasome // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 39. – P. 117067.
39. Wu H. M., Zhao C. C., Xie Q. M., Xu J., Fei G. H. TLR2-melatonin feedback loop regulates the activation of NLRP3 inflammasome in murine allergic airway inflammation // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 172.
22. Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr. Rev.*, 2018, vol. 39, no. 6, pp. 990-1028.
23. Ermolova A.V., Budnevsky A.V., Malysh E.Yu., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. Bronchial asthma and metabolic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 6, pp. 44-49.
24. Global Initiative for Asthma. GINA 2020, (Epub.), Available: <https://ginasthma.org>.
25. He L., Norris C., Cui X., Li Z., Barkjohn K., Teng Y., Fang L., Lin L., Wang Q., Zhou X., Hong J., Li F., Zhang Y., Schauer J., Black M., Bergin M., Zhang J. Role of endogenous melatonin in pathophysiologic and oxidative stress responses to personal air pollutant exposures in asthmatic children. *Sci. Total Environment*, 2021, vol. 773.
26. Jeong J.S., Kim J.S., Kim S.R., Lee Y.C. Defining Bronchial Asthma with Phosphoinositide 3-Kinase Delta Activation: Towards Endotype-Driven Management. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 14, pp. 3525.
27. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, vol. 144, no. 1, pp. 1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031. PMID: 31277742.
28. Kempegowda P., Quinn L., Shepherd L., Kauser S., Johnson B., Lawson A., Bates A. Adrenal insufficiency from steroid-containing complementary therapy: importance of detailed history. *Endocrinol. Diabetes. Metab. Case Rep.*, 2019, no. 1, pp. 1-4. doi: 10.1530/EDM-19-0047.
29. Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nature Med.*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 684-692.
30. León J., Casado J., Jiménez Ruiz S.M., Zurita M.S., González-Puga C., Rejón J.D., Gila A., Muñoz de Rueda P., Pavón E.J., Reiter R.J., Ruiz-Extremera A., Salmerón J. Melatonin reduces endothelin-1 expression and secretion in colon cancer cells through the inactivation of FoxO-1 and NF- κ B. *J. Pineal Res.*, 2014, vol. 56, no. 4, pp. 415-426.
31. Mazzoccoli G., Kvetnoy I., Mironova E., Yablonskiy P., Sokolovich E., Krylova J., Carbone A., Anderson G., Polyakova V. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, vol. 137.
32. Nabavi S., Habtemariam S., Daglia M., Sureda A., Sobarzo-Sánchez E., Selamoglu Z., Gulhan M., Nabavi S. Melatonin and respiratory diseases: a review. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2017, no. 17, pp. 1-22.
33. Niespodziana K., Borochova K., Pazderova P., Schleder T., Astafyeva N., Baranovskaya T., Barbouche M.R., Beltyukov E., Berger A., Borzova E., Bousquet J., Bumbacea R.S., Bychkovskaya S., Caraballo L., Chung K. F., Custovic A., Docena G., Eiwegger T., Evsegneeva I., Emelyanov A. et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 145, no. 6, pp. 1529-1534.
34. Nikonova A., Khaitov M., Jackson D.J., Traub S., Trujillo-Torralbo M.B., Kudlay D.A., Dvornikov A.S., del-Rosario A., Valenta R., Stanciu L.A., Khaitov R., Johnston S.L. M1-like macrophages are potent producers of anti-viral interferons and m1-associated marker-positive lung macrophages are decreased during rhinovirus-induced asthma exacerbations. *EBioMedicine*, 2020, no. 54, pp. 102734.
35. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D., Papi A., Petruzzelli S., Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 1900491.
36. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest*, 2020, vol. 157, no. 3, pp. 516-528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
37. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R., Jeon C.M., Kwon O.K., Lee M.Y., Kim H.S., Kim J.C., Oh S.R., Ahn K.S. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal Res.*, 2014, vol. 56, no. 4, pp. 398-407.
38. Wu H.M., Xie Q.M., Zhao C.C., Xu J., Fan X.Y., Fei G.H. Melatonin biosynthesis restored by CpG oligodeoxynucleotides attenuates allergic airway inflammation via regulating NLRP3 inflammasome. *Life Sci.*, 2019, vol. 39, pp. 117067.
39. Wu H.M., Zhao C.C., Xie Q.M., Xu J., Fei G.H. TLR2-melatonin feedback loop regulates the activation of NLRP3 inflammasome in murine allergic airway inflammation. *Front Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 172.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, Студенческая, д. 10.
Тел. +7 (473) 263-81-30, +7 (473) 243-76-88.

Будневский Андрей Валериевич

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный
изобретатель РФ, проректор по научно-инновационной
деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии.
E-mail: budnev@list.ru

Кожевникова Светлана Алексеевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры терапевтических
дисциплин ИДПО.
E-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru

Антакова Любовь Николаевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины.
E-mail: tsvn@bk.ru

Овсянников Евгений Сергеевич

доктор медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: ovses@yandex.ru

Шишкина Виктория Викторовна

кандидат медицинских наук, директор
НИИ экспериментальной биологии и медицины.
E-mail: 4128069@gmail.com

Авдеев Сергей Николаевич

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский Университет), Москва, РФ,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, директор
клиники пульмонологии и респираторной медицины.
119048, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 708-35-76.
E-mail: pulmo.1msmu@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394036.
Phone: +7 (473) 263-81-30, +7 (473) 243-76-88.

Andrey V. Budnevskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Innovator
of Russia, Prorector for Innovative Research Activities,
Head of Faculty Therapy Department.
Email: budnev@list.ru

Svetlana A. Kozhevnikova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Department of Therapeutic Disciplines,
Professional Development Institute.
Email: kozhevnikova_s_a@mail.ru

Lyubov N. Antakova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of
Research Institute of Experimental Biology and Medicine.
Email: tsvn@bk.ru

Evgeny S. Ovsyannikov

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: ovses@yandex.ru

Viktoria V. Shishkina

Candidate of Medical Sciences, Director of Research Institute
of Experimental Biology and Medicine.
Email: 4128069@gmail.com

Sergey N. Avdeev

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, RF,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Correspondent Member of RAS,
Head of Pulmonology Department,
Director of Pulmonology and Respiratory Medicine Clinic.
15, Bd. 2, Dovatora St., Moscow, 119048.
Phone: +7 (495) 708-35-76.
Email: pulmo.1msmu@mail.ru

Поступила 3.06.2021

Submitted as of 3.06.2021