

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕЛАТОНИН И СИСТЕМА КРОВИ

Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер¹

В обзоре суммированы современные данные о способности эпифизарного и вне-эпифизарного гормона мелатонина оказывать регулирующее влияние на процесс образования и функцию основных клеточных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов). Ставится вопрос о целесообразности его применения в клинической гематологии, в том числе для коррекции традиционной фармакотерапии.

Ключевые слова: мелатонин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты

На протяжении трех последних десятилетий у исследователей и клиницистов сохраняется интерес к физиологическим и фармакологическим свойствам гормона мелатонина. Основным источником мелатонина традиционно считается мозговая железа эпифиз, связанная с организацией колебательных процессов в организме, что позволяло многие годы рассматривать его в качестве сугубо хронобиотического агента с отчетливой фармакологической активностью. С таких позиций он оценивался нами в прошлом в серии обзорных публикаций, посвященных, помимо прочего, обобщению результатов собственных исследований, которые были связаны, в частности, с изучением психотропных — анксиолитических и антидепрессивных — возможностей гормона [1, 4, 5]. Однако позднее стало очевидным, что мелатонин имеет не только центральное (эпифизарное), но и периферическое происхождение и может выполнять в организме более универсальную регуляторную роль. У него обнаружены иммунотропные свойства [6], а значит способность оказывать прямое или косвенное влияние на систему крови. В настоящей работе сделана попытка обсудить данное положение в более широком плане, принимая во внимание фармакологически ценное воздействие гормона на процессы эритро-, тромбоцито- и лейкопоэза.

Эритроциты. У мелатонина показана выраженная способность вмешиваться в процесс формирования эритроцитов и (что особенно важно) обеспечивать их защиту от различных неблагоприятных факторов.

Согласно экспериментальным данным, гормон может стимулировать эритропоэз. Так, при повторном введении в низких (десятые доли миллиграмма) дозах он повышает у птиц количество эритроцитов и предупреждает падение их числа при кастрации. Усиление эритропоэтической функции у спонтанно гипертензивных крыс высокими (30 мг/кг) дозами хронически вводимого мелатонина, совпадающее с нормализацией гемодинамических показателей, характеризуется рос-

том активности глутатионпероксидазы в клетках красной крови. В то же время гормон модулируетточный ритм их образования [28, 33, 47].

Как свидетельствуют результаты наших предварительных исследований (совместно с О. А. и С. С. Мясягиными и Ж. И. Сидоренко) на молодых здоровых людях, регулярное (на протяжении 10 дней) применение небольших (1 мг) доз мелатонина сопровождается своеобразными сдвигами гемопоэза. У лиц с исходно высокими значениями гемоглобина и повышенным содержанием эритроцитов гормон не вызывает статистически достоверных изменений, зато они приобретают значимый вид у испытуемых, изначально обладавших низкими величинами обоих показателей, т.е. имеет место его нормализующий эффект.

В многочисленных экспериментальных и клинических работах установлено, что действие мелатонина на те или иные физиологические системы отличается непостоянным, модуляторным характером. Оно включается в естественных условиях лишь тогда, когда функция системы выходит за рамки определенной нормы [3]. Исходя из этого постулата, а priori следует ожидать наиболее выраженных и однозначных гематологических эффектов гормона на фоне грубых нарушений эритропоэза. Подтверждением тому служат накопленные в литературе сведения.

Так, в опытах *in vitro* добавление мелатонина в культуру эритроцитов человека и животных предупреждает гемолиз, вызываемый разными цитотоксическими воздействиями. К их числу относятся обладающий выраженной генотоксичностью паракват, а также малоновый диальдегид, перекись водорода, соли тяжелых металлов и другие, подобные им токсические продукты. При этом за счет мелатонина сроки наступления 100 % гемолиза практически удваиваются, осмотическая стойкость эритроцитов возрастает одновременно с повышением в них уровня ионов калия, задерживаются модификация мембранных белков, денатурация гемоглобина и высвобождение гема [10, 44, 57, 61].

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355024, ул. Мира, 310.

Сходные протективного характера результаты получены в опытах *in vivo* с системным использованием мелатонина. Например, ацетат свинца при парентеральном введении вызывал у крыс грубые нарушения эритропоэза с выраженным ограничением синтеза гемоглобина, падением числа костномозговых эритроидных клеток, ростом количества мегалобластов в периферической крови. Недельного применения мелатонина (10 мг/кг) параллельно с затравкой свинцом оказывалось достаточно, чтобы предупредить супрессию гемсинтезирующих ферментов и мегалобластические сдвиги. Гормон препятствовал также образованию в костном мозге и крови мышечных микронуклеарных полихромных эритроцитов как показателя грубого повреждения кровяной ткани [22, 44, 45].

Мелатониновая защита от цитотоксического воздействия на эритроцитарную функцию зависит, по-видимому, от комплекса причин, среди которых ведущую роль, несомненно, следует отвести его антиоксидантным свойствам.

По современным представлениям, в процессе повреждения и разрушения эритроцитов под влиянием неблагоприятных факторов непосредственное участие принимают активные формы кислорода. Их содержание существенно повышается при стрессорных воздействиях, в том числе психоэмоционального, гипоксического и токсического происхождения. Вследствие этого происходит усиление перекисного окисления липидов мембран эритроцитов, накопление малонового диальдегида, страдает естественная антиоксидантная защита, среди прочего в силу падения активности фермента супероксиддисмутазы.

Между тем в 90-е годы минувшего века у эпифизарного мелатонина была обнаружена уникальная способность подавлять свободнорадикальные процессы [52, 53], которая оказалась по-существу ключом для понимания природы его протекторного влияния на функцию клеток центральной нервной системы и периферических тканей. Гормон выступает, прежде всего, в качестве эффективной “ловушки” (поглотителя) свободных радикалов, в силу чего в отдельных ситуациях превосходит по активности многие известные антиоксиданты — глутатион, токоферол, аскорбиновую кислоту.

Это дает право в антиоксидантной активности мелатонина видеть важный источник защиты системы эритропоэза от повреждения. Действительно, по данным ряда авторов, соли тяжелых металлов, цитотоксические агенты типа стрептозотоцина, хлорпирофоса или арацитина, радиоактивное облучение, наряду с гемолизом и образованием дегенеративных клеточных элементов, активируют перекисное окисление липидов с повышением уровня малонового диальдегида в эритроцитах и плазме крови крыс. Хроническое введение животным мелатонина (в дозах от 0,2 до 10 мг/кг) одновременно с такого рода токсическими воздействиями снижает содержание малонового диальдегида, до-

стоверно повышая ферментную активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, каталазы. В сочетании с витаминами E и C описанная антиоксидантная гормональная защита реализуется еще успешнее [11, 12, 30, 35, 49].

Аналогичным образом обеспечивается, очевидно, протекторный эффект мелатонина в отношении ишемического повреждения эритроцитарной функции. У крыс глобальная ишемия мозга приводит к комплексным нарушениям энергетического обмена в церебральных структурах и эритроцитах с одновременным снижением активности ферментов супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы. Предварительные повторные инъекции мелатонина (10 мг/кг) ослабляли негативный метаболический сдвиг и предупреждали чрезмерное ингибирование естественной антиоксидантной системы [21].

Возрастание энергетического потенциала клеток крови может быть еще одной причиной их гормональной защиты. Как показано на гомогенатах эритроцитов человека, добавление мелатонина повышает активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, стимуляция фермента наблюдается и при его системном введении крысам. На этом основании ставится вопрос о целесообразности использования мелатонина у больных с гемолитической анемией, сопровождаемой недостаточностью данного фермента [19].

Помимо перечисленных факторов, к последствиям благоприятного влияния мелатонина на состояние эритроцитов следует отнести и улучшение их деформируемости. Последнюю рассматривают как важную морфо-функциональную характеристику клеток, от которой зависят процессы микроциркуляции, реологические свойства крови. Добавление мелатонина к эритроцитам людей предупреждало нарушение деформируемости *in vitro*, повышало относительную скорость фильтруемости клеток *in vivo*, в том числе благодаря защите от оксидантного стресса [13].

Исходя из приведенных сведений, логичным представляется использование мелатонина с лечебными целями в гематологической практике. Однако первые результаты его клинического применения пока не дают права для однозначных выводов.

Так, лечение анемии у лиц, страдавших хронической почечной недостаточностью, сахаратом железа или гемопозитином сопровождалось накоплением в плазме крови малонового диальдегида и снижением ферментной активности глутатионпероксидазы и каталазы, т.е. явными признаками оксидантного стресса. Если они предварительно получали мелатонин (0,3 мг/кг), то подобные нарушения не развивались без каких-либо побочных реакций. Впечатляющие результаты позволяют авторам исследования рекомендовать гормон для терапии различных видов патологии красной крови [31].

Вместе с тем у пациентов с неоперабельным раком легкого назначение за час до приема химиотерапевти-

ческого препарата (карбоплатин или этопозид) мелатонина (0,3 мг/кг, в течение 3 недель) не устранило падение уровня гемоглобина и числа форменных элементов крови, вызываемые цитостатиком [27]. Впрочем, подобные отрицательные находки еще не дают оснований для пессимистических оценок, коль скоро на фоне грубого гематологического дефекта трудно выявить истинные лечебные возможности гормона, к тому же дискуссионными сегодня остаются схема его применения и доза.

Таким образом, судя по результатам исследований на животных и людях, у мелатонина есть выраженная способность вмешиваться в образование и функцию эритроцитов. Это вмешательство во многом носит защитный характер и базируется, по-видимому, как на системных, так и местных эффектах гормона. В основе первых могут лежать антистрессорные свойства образующегося в эпифизе мелатонина, обусловленные его влиянием на работу мозговых аппаратов управления психоэмоциональным состоянием, модуляцией иммунного статуса и синхронизацией биоритмических процессов в организме [2].

С другой стороны, в настоящее время известно о широкой представленности внеэпифизарного мелатонина и ферментов его синтеза в различных периферических тканях и клетках крови. Здесь он, по некоторым представлениям, играет роль паракринной сигнальной молекулы для локальной координации клеточных функций [8, 37]. Коль скоро высокая концентрация мелатонина показана и в костном мозге, вполне объяснимо его непосредственное участие на разных этапах гемопоэза. Реализации влияния на эритроциты гуморального и образующегося на месте гормона осуществляется, очевидно, посредством специфических рецепторов, идентифицированных на мембранах и в ядерном аппарате клеток красной крови [20, 46].

Тромбоциты. Кровяные пластинки могут служить мишенью для действия мелатонина. И в этом случае приходится констатировать существование модуляторного регуляторного контроля гормона за их функцию.

Прежде всего, необходимо отметить наличие у мелатонина дезагрегантной активности. При добавлении его к культуре пластинок, полученных из крови животных и человека, показано торможение высвобождения тромбоксана и агрегации тромбоцитов, особенно если она была индуцирована коллагеном либо арахидоновой кислотой. Последняя в свою очередь ослабляет дезагрегантное действие гормона [36, 42].

Как установлено на тромбоцитах здоровых людей, эффективность влияния на агрегацию в значительной степени зависит от используемой концентрации мелатонина. С ее увеличением степень ингибирования не прогрессирует, но, напротив, снижается. Самый надежный результат получен от наименьшего (0,01 пг/мл) количества гормона. При этом обнаруживается прямая корреляция между ночным содержи-

ем плазменного мелатонина и степенью удлинения латентности первой фазы агрегации [7].

Практически ценным достоинством гормона следует признать возможность ослабления с его помощью тромбоцитопении различного происхождения. В опытах на крысах установлено, что выраженная миэло-супрессия, вызываемая цитостатиком арацитином и проявляющаяся в грубом нарушении костномозгового кроветворения, заметно ослабляется мелатонином. Если его применяли (10 дней, по 100 мкг ежедневно) одновременно с цитотоксическим агентом, то в периферической крови наблюдался рост числа тромбоцитов параллельно ликвидации лейко- и эритропении [11].

С указанными фактами совпадают результаты использования гормона в клинических условиях. В частности, описано три случая идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, когда больных безуспешно лечили препаратами глюкокортикоидов, не принесла успеха у них и спленэктомия. В таких условиях месячное назначение мелатонина привело к частичному улучшению состояния пациентов. Когда терапию гормоном продлили еще на три месяца, ни у одного больного не было отмечено прогрессирование патологического процесса [58].

В исследовании [39] под наблюдением находилось 14 больных с разными формами тромбоцитопении (опухолевые метастазы в костную ткань, гиперспления и др.). На протяжении двух месяцев они получали высокие дозы мелатонина (20 мг ежедневно), после чего в 57 % случаев установлена нормализация уровня тромбоцитов и повышение их общего числа в циркулирующей крови. Данный эффект приписывают способности гормона ингибировать апоптоз клеток в костном мозге. Возможно, что контроль за тромбоцитопоезом осуществляет не только или даже не столько мелатонин, сколько его метаболиты либо другие эпифизарные индоламины.

На такую мысль наводят результаты работы [38], выполненной на 30 пациентах с раковой тромбоцитопенией. Длительное применение у них мелатонина также в высокой дозировке не дало клинического улучшения. Однако после того, как прибегли к его комбинации с 5-метокситриптамином — близким по структуре гормоноподобным соединением — у трети больных нормализовался уровень тромбоцитов в крови.

Тем самым мелатонин обладает способностью модулировать и процесс образования тромбоцитов. Это, подобно вмешательству в эритропоэз, по-видимому, происходит сложным путем с привлечением центральных и периферических механизмов. В том числе возможно прямое вмешательство в функцию кровяных пластинок, поскольку на их мембранах идентифицированы специфические места связывания гормона [59].

Лейкоциты. Влияние на лейкопоэз — давно и лучше других гематологических аспектов фармакологии мелатонина разработанный вопрос. Причиной тому

служит существование у него важных с практической точки зрения иммуотропных свойств. Прежде данная проблема обсуждалась нами подробно [6]. Основной смысл ее сводится к тому, что гормон обладает отчетливой иммуномодуляторной активностью, которая оказывается востребованной при разного рода иммунодефицитных состояниях.

В настоящее время представлено достаточное количество экспериментальных и клинических доказательств способности мелатонина вмешиваться в образование и функцию всех основных популяций лейкоцитов — лимфоцитов, гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов. И такое вмешательство едва ли ни всегда носит характер поправочной регуляции, наиболее ощутимой в условиях патологии. Данное положение иллюстрируют результаты нашего предварительного, упоминавшегося выше исследования, проведенного на молодых и, казалось бы, практически здоровых добровольцах, а также другие, приводимые ниже факты.

Как установлено, при повторном назначении молодым людям малой (1 мг) дозы мелатонина общее число лейкоцитов во всей обследованной популяции в целом значимо не менялось. Однако при разделении испытуемых на подгруппы в зависимости от исходного содержания этих клеток оказалось, что лица с низким показателем реагировали статистически достоверным ростом числа лейкоцитов. У них же увеличивалось процентное содержание лимфоцитов и моноцитов при отчетливом снижении количества палочкоядерных и некотором нарастании сегментоядерных нейтрофилов. Последний сдвиг со стороны гранулоцитов можно принять за критерий ускорения и совершенствование дифференцировки лейкоцитов в данной подгруппе. Иными словами, налицо явное свидетельство типичного для мелатонина модуляторного воздействия не только на эритро-, но и на лейкопоз.

Одна из главных предпосылок для реализации такого рода модуляторного влияния мелатонина на клетки крови — широкая представленность мест его специфического связывания на циркулирующих в крови человека и животных лейкоцитах, а также клеточных структурах в местах их образования (тимусе, селезенке, сумке Фабрициуса) [16]. Те последствия для процессов лейкопоза, к которым приводит включение этих гормональных рецепторов, далее более подробно рассматриваются для основных популяций лейкоцитов.

Хотя каждая разновидность лейкоцитов выполняет свою защитную миссию, вклад лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов в формирование резистентности организма наиболее весом. Как свидетельствуют результаты исследований *in vitro* и *in vivo*, мелатонин в целом способен усиливать образование лимфоцитов, их функциональную активность и предупреждать преждевременную гибель.

При этом основное значение имеет, очевидно, гуморальный гормон, секретируемый эпифизом. В пользу

данного положения говорят сведения, полученные в опытах на обезьянах. Повторное введение им малых доз (0,25 мг/кг) мелатонина заметно повышало содержание лимфоцитов в костном мозге и периферической крови, что совпадало с гистологически подтвержденным возрастанием плотности клеточных элементов в тимусе и селезенке. У эпифизэктомированных животных наблюдали обратные направленные сдвиги [51]. Эпифизарный мелатонин, стимулируя лимфопоэз и усиливая выработку цитокинов (гамма-интерферона, интерлейкинов-1 и 12, фактора некроза опухолей-альфа и др.), наряду с кортизолом, определяет и суточный ритм их продукции [48].

Значение нормальной секреторной активности железы для организации процессов лимфопоэза и иммунологической реактивности подтверждают исследования, в которых параллельно с гематологическими показателями оценивали уровень плазменного мелатонина. Например, у клинически здоровых людей, вынужденных подвергаться профессиональным вредностям в виде постоянного электромагнитного облучения, ослабление иммунитета и падение числа естественных киллеров и В-лимфоцитов в крови четко коррелировало с пониженной ночной секрецией мелатонина [32].

Аналогичная зависимость наблюдается при разных видах патологии. В частности, у женщин, страдавших раком грудной железы, обнаружена прямая зависимость между содержанием в крови мелатонина, количеством лимфоцитов и циркадианной ритмикой их образования. У больных ишемическим инсультом нарушение ночной периодичности выработки гормона совпадало с уменьшением числа CD3 лимфоцитов [9, 24].

Интересна определенная селективность в мелатониновом контроле за лимфопоэзом. Так, у людей он, вероятно, гораздо эффективнее осуществляется, за деятельностью Т-хелперов, чем В-лимфоцитов, если судить по большей плотности у первых высокоаффинных участков связывания гормона. При этом его иммуотропные свойства склонны объяснять колониестимулирующей активностью в отношении Т-хелперов, повышенным выделением ими опиоидов и экспрессией каппа-рецепторов на клетках костного мозга [29, 41].

Биологическая роль мелатонина, по-видимому, сводится не только к усилению образования лимфоцитов и активации их функции, но также к защите от повреждающих воздействий. Один из протекторных механизмов, отличающийся особой эффективностью, представлен антиоксидантными свойствами гормона, описанными выше. Накопление свободных радикалов по разным причинам, в том числе при лучевом поражении, обуславливает деструкцию клеточных мембран лимфоцитов, которая ослабляется добавлением мелатонина в культуру клеток [25]. Системное его введение предупреждает развитие лейкопении и появле-

ние микроядерных элементов в сосудистом русле как реакцию на усиление процессов перекисного окисления липидов [34, 60].

Особое значение для реализации защитного действия мелатонина может иметь сдерживающее влияние на процесс апоптоза лимфоцитов. В культуре клеток тимоцитов крыс он ограничивал их “программируемую смерть”, которую провоцируют глюкокортикоиды, почти на треть уменьшая масштабы апоптоза. Регулярное потребление гормона мышами с пищей, в сравнении с контрольными животными, значимо снижало число апоптозных элементов среди крупных предшественников В-лимфоцитов в костном мозге. Следует отметить, что апоптоз зрелых форм лимфоцитов мелатонин существенно не менял [54, 62].

Признавая важную роль эпифизарного гормона в регуляции лимфопоэза, нельзя сбрасывать со счетов вклад в этот процесс мелатонина, который может образовываться на месте, непосредственно в лимфоидной ткани. Как установлено [17], покоящиеся и антиген-стимулируемые лимфоциты человека сами способны к синтезу и высвобождению значительных количеств гормона. Здесь найдены основные ферменты, участвующие в его образовании. Их блокада резко снижает выброс мелатонина, а также регулируемую им секрецию цитокинов. Вызванные подобным образом нарушения деятельности лимфоцитов легко устранялись экзогенным гормоном. Любопытно, что его концентрация в лимфоидной ткани может в несколько раз превышать плазменный уровень в ночные часы. Отсюда — локальный гормон с аутокринной или паракринной функцией уже а priori должен непременно и самым активным образом участвовать в регуляции лимфопоэза.

Мелатонин играет протекторную роль в судьбе и других клеток белой крови, в частности, гранулоцитов. На фоне его хронического введения у животных ослаблялось ингибирующее действие солей тяжелых металлов на формирование нейтрофилов в костном мозге, впрочем, как и другие их гематотоксические эффекты [45]. Непосредственная обработка нейтрофилов гормоном *in vitro* меняет электрические свойства клеток, очевидно, за счет мобилизации идентифицированных на них мест специфического связывания мелатонина [40].

Как и при иных гематологических проблемах, защитное действие мелатонина на функцию нейтрофилов в значительной мере определяется ослаблением свободнорадикальных процессов. Если используемый в трансплантологии циклоспорин обуславливал у крыс снижение числа и повреждение нейтрофильных лейкоцитов с ростом уровня малонового диальдегида, то при введении одновременно с гормоном он провоцировал более слабый цитотоксический эффект, подавляя перекисное окисление липидов [18].

Возможно, протективными свойствами в отношении нейтрофилов наделен не только (или не столько?)

мелатонин, но и его метаболиты. По крайней мере, окислительный продукт гормона кинурамин сильнее самого мелатонина *in vitro* тормозил продукцию некоторых цитокинов (фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-8), запускаемую в нейтрофилах и мононуклеарах периферической крови под влиянием липополисахарида [55].

Наряду с прочими лейкоцитами, мишенью для мелатонина оказываются и основные элементы системы мононуклеарных фагоцитов, в частности, моноциты. В культуре последних его добавление зависимо от концентрации повышает активность клеток, связанную с продукцией различных цитокинов, увеличивает вызываемое светом включение тимидина в мононуклеары [14], повышенной экспрессией не только мембранных, но и ядерных мелатониновых рецепторов, обнаруженных в последнее время в моноцитах [26]. С другой стороны, удаление эпифиза у животных приводит к снижению фагоцитарной активности крови, уменьшает число мононуклеаров, видоизменяя суточный ритм их образования [15].

Резюмируя, следует констатировать, что эпифизарный и внеэпифизарный гормон мелатонин вмешивается в процессы гемопоэза и обеспечивает регуляторный контроль за выработкой и функцией различных форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов). В соответствии с биологической ролью мозговой железы эпифиза этот контроль носит защитный, адаптогенный характер, позволяя противостоять неблагоприятным воздействиям на организм. Отсюда представляется целесообразным подвергнуть мелатонин более глубоким испытаниям в клинической практике с тем, чтобы шире применять его в качестве перспективного и малотоксичного лечебного средства для борьбы с разного рода гематологической патологией и коррекции действия веществ, традиционно применяемых для ее фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(5), 72 – 77 (1992).
2. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
3. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Пробл. эндокринолог.*, **37**(3), 65 – 68 (1991).
4. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(6), 71 – 77 (1997).
5. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Фармакол. и токсикол.*, **51**(5), 105 – 111 (1988).
6. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 73 – 80 (2002).
7. Е. В. Евсюкова, Н. Н. Петрищев, *Физиол. человека*, **24**(6), 122 – 125 (1998).
8. И. М. Кветной, Т. В. Кветная, Н. Т. Райхлин, *Мелатонин в норме и патологии*, Москва (2004), сс. 34 – 47
9. Н. Akbulut, F. Icli, A. Buyukcelik, et al., *J. Pineal Res.*, **26**(1), 1 – 8 (1999).
10. M. Allegra, C. Gentile, and L. Tesoriere, *J. Pineal. Res.*, **32**(3), 187 – 193 (2002).
11. M. M. Anwar, H. A. Mahfouz, and A. S. Sayed, *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.*, **119**(2), 493 – 501 (1998).

12. M. M. Anwar and A. R. Meki, *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.*, **135**(4), 539 – 547 (2003).
13. S. Aydogan, M. B. Yerer, and H. Yapislar, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **30**(3 – 4), 317 – 322 (2004).
14. M. J. Barjavel, L. Z. Mamdouh, and N. Raghbate, *J. Immunol.*, **160**(3), 1191 – 1197 (1998).
15. C. Barriga, M. Martin, and R. Tabla, *J. Pineal Res.*, **30**(3), 180 – 187 (2001).
16. J. R. Calvo, M. Rafu-el-Idrissi, and D. Pozo, *J. Pineal Res.*, **18**(3), 119 – 126 (1995).
17. A. Carrillo-Vico, J. R. Calvo, P. Abreu, et al., *FASEB J.*, **18**(3) 537 – 539 (2004).
18. E. J. Chang and K. C. Mun, *Transplant. Proc.*, **36**(7), 2165 – 2166 (2004).
19. M. Ciftci, D. Bilici, and O. J. Kufrevioglu, *Pharmacol. Res.*, **44**(1), 7 – 11 (2001).
20. A. Conti, S. Consoni, E. Hertens, et al., *J. Pineal Res.*, **28**(4), 193 – 202 (2000).
21. H. S. El-Abhar, M. Shaalan, M. Barakat, et al., *J. Pineal Res.*, **33**(2), 87 – 94 (2002).
22. M. A. El-Missiry, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **14**(1), 57 – 62 (2000).
23. L. M. Finocchiaro, E. Polack, and V. E. Nahmod, *Life sci.*, **57**(11), 1097 – 1110 (1995).
24. P. Fiorina, G. Lattuada, and S. Silvestrini, *Scand. J. Immunol.*, **50**(2), 228 – 231 (1999).
25. T. W. Fischer, G. Scholz, B. Knoll, et al., *J. Pineal Res.*, **37**(2), 107 – 112 (2004).
26. S. Garcia-Maurino, D. Pozo, J. R. Calvo, et al., *J. Pineal Res.*, **29**(3), 129 – 137 (2000).
27. M. Ghielmini, O. Pagani, and J. de Jong, *Br. J. Cancer*, **80**(7), 1058 – 1061 (1999).
28. H. Girouard, C. Denault, C. Chulak, et al., *Am. J. Hypertens.*, **17**(10), 947 – 954 (2004).
29. M. G. Gonzales-Haba, S. Garcia-Maurino, J. R. Calvo, et al., *FASEB J.*, **13**(9), 1331 – 1335 (1995).
30. F. Gultekin, N. Delibas, and S. Yasar, *Arch. Toxicol.*, **75**(2), 88 – 96 (2001).
31. J. Herrera, M. Nava, F. Romero, et al., *Am. J. Kidney Dis.*, **37**(4), 750 – 757 (2001).
32. T. J. Ichinase, J. B. Burch, C. W. Noonan, et al., *J. Occup. Environ. Med.*, **46**(2), 104 – 112 (2004).
33. M. G. Karimungi and B. N. Joshi, *Biol. Signals*, **5**(5), 283 – 290 (1996).
34. M. Koc, M. E. Buyukokuroglu, and S. Taysi, *Biol. Pharm. Bull.*, **25**(5), 656 – 657 (2002).
35. M. Koc, S. Taysi, and M. E. Buyukokuroglu, *Radiat. Res.*, **160**(2), 251 – 255 (2003).
36. L. J. Kornblihtt, L. Finocchiaro, and F. C. Molinas, *J. Pineal Res.*, **14**(4), 184 – 187 (1993).
37. I. Kvetnoy, *Neuroendocrinol. Lett.*, **23**(1), 92 – 96 (2002).
38. P. Lissoni, R. Bucovec, A. Bonfanti, et al., *J. Pineal Res.*, **30**(2), 123 – 126 (2001).
39. P. Lissoni, G. Tancini, S. Barni, et al., *Recent. Progr. Med.*, **87**(12), 582 – 585 (1996).
40. M. A. Lopez-Gonzalez, Calvo J. R., and J. J. Segura, *Biotechnol. Ther.*, **4**(3 – 4), 253 – 262 (1993).
41. G. J. Maestroni, F. Zammarritti, and E. Pedrinis, *J. Pineal Res.*, **27**(3), 145 – 153 (1999).
42. V. Martinuzzo, V. V. Del Zar, D. P. Cardinali, et al., *J. Pineal Res.*, **11**(3), 111 – 114 (1991).
43. K. M. Morrey, McLachlan J. A., Serkin C. D. et al., *J. Immunol.*, **153**(6), 2671 – 2680 (1994).
44. G. G. Ortiz, R. J. Reiter, G. Zuniga, et al., *Mutat. Res.*, **464**(2), 239 – 245 (2000).
45. A. J. Othman, S. Al Sharawy, and M. A. El-Missuri, *Pharmacol. Res.*, **50**(3), 301 – 307 (2004).
46. M. J. Pablos, M. T. Agapito, A. Menendez-Pelaez, et al., *J. Cell Biochem.*, **60**(3), 317 – 321 (1996).
47. A. K. Pati and G. Gupta, *Indian J. Exp. Biol.*, **30**(3), 173 – 177 (1992).
48. N. Petrovsky and L. C. Harrison, *Int. Rev. Immunol.*, **16**(5 – 6), 635 – 649 (1998).
49. C. Pieri, F. Moroni, M. Marra, et al., *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **20**(2), 159 – 165 (1995).
50. C. Pieri, R. Recchioni, F. Moroni, et al., *J. Pineal Res.*, **24**(1), 43 – 49 (1998).
51. S. Rai, C. Haldar, *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.*, **136**(4), 319 – 328 (2003).
52. R. J. Reiter, *Progr. Neurobiol.*, **56**(3), 359 – 384 (1998).
53. R. J. Reiter, B. Poeggeler, D. X. Tan, et al., *Neuroendocrinol. Lett.*, **15**, 103 – 116 (1993).
54. R. M. Sainz, J. C. Mayo, H. Uria, et al., *J. Pineal Res.*, **19**(4), 178 – 188 (1995).
55. S. O. Silva, M. R. Rodrigues, V. F. Ximenes, et al., *J. Neuroimmunol.*, **156**(1 – 2), 146 – 152 (2004).
56. L. Tesoriere, M. Allegra, D. D'Arpa, et al., *J. Pineal Res.*, **31**(2), 114 – 119 (2001).
57. L. Tesoriere, D. D'Arpa, S. Conti, et al., *J. Pineal Res.*, **27**(2), 95 – 105 (1999).
58. M. Todisco and N. Rossi, *Ann. J. Ther.*, **9**(6), 524 – 526 (2002).
59. M. J. Vacas, M. M. Del Zar, and M. Martinuzzo, *J. Pineal Res.*, **13**(2), 60 – 65 (1992).
60. S. Vijayalaxmi, R. J. Reiter, E. Seweryne, et al., *Radiat. Res.*, **143**(1), 102 – 106 (1995).
61. A. Wrobel, B. Lukaszynska, and J. Kedzierska, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **8**(2), 455 – 460 (2003).
62. Q. Yu, S. C. Miller, and D. G. Osmond, *J. Pineal Res.*, **29**(2), 86 – 93 (2000).

Поступила 25.01.05

MELATONIN AND BLOOD SYSTEM

E. B. Arushanian and E. V. Bayer

Stavropol state Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

The review summarizes recent data about the modulatory influence of pineal and extrapineal melatonin on the production and function of the main blood cells (erythrocytes, trombocytes and leucocytes).