

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЭПИФИЗАРНОГО МЕЛАТОНИНА

Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер¹

Основной гормон эпифиза мелатонин способен различными путями (прямо или опосредованно) влиять на состояние иммунной системы. Иммунотропные свойства гормона могут определять его стресспротективный, противоопухолевый и антивирусный эффекты.

Ключевые слова: мелатонин, иммунитет

В 90-е годы минувшего столетия, ознаменованные бурным расцветом новой междисциплинарной науки психонейроиммунологии, еще больше возрос интерес к изучению фармакологии мелатонина. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин уже не одно десятилетие привлекает внимание исследователей, в том числе в качестве малотоксичного лекарственного средства с широкими клиническими возможностями [3, 22]. Данные о его влиянии на деятельность иммунной системы, обобщенные в настоящей работе, отвечают на вопрос о причинах столь неординарного интереса.

Мелатонин (МТ), как и некоторые соединения пептидной природы, синтезируется в особых секреторных клетках железы пинеалоцитах. Синтез гормона подчинен четкому циркадианному периодизму с максимумом в темную фазу суток. Гуморальным путем поступая в головной мозг и периферические исполнительные органы (прежде всего железы внутренней секреции), МТ меняет их функцию посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, в целом выполняя адаптогенную роль [20, 88]. Указанные моменты определенным образом сказываются на взаимоотношениях эпифиза и иммунной системы.

Проявления иммунотропной активности мелатонина

Начало более пристальному изучению иммунотропных свойств МТ положил комплекс работ, выполненных группой швейцарских исследователей [36, 67, 70], первые итоги которых представлены в 1992 г. [72]. Согласно этим результатам, удаление эпифиза либо функциональная депрессия его секреторной деятельности с помощью постоянного освещения или бета-адреноблокаторов заметно ограничивали иммунную реактивность со снижением гуморального и клеточного иммунитета у экспериментальных животных. Подобные нарушения легко устранялись экзогенным МТ, демонстрировавшим отчетливое иммуностимулирующее дей-

ствие. Эти сведения позднее были уточнены и дополнены.

Активирующее влияние МТ на функцию иммунной системы может проявляться в стимуляции пролиферативных процессов в селезенке и тимусе, а также в усиленной выработке цитокинов лимфоцитами. Это подтверждают эксперименты, выполненные *in vitro* и *in vivo*.

Инкубация клеток селезенки мышей разного возраста с МТ (от 50 до 5000 нг/мл) увеличивала, например, их способность к пролиферации в ответ на антигенную стимуляцию. Эффект наблюдался во всех возрастных группах, но был выражен сильнее у особей среднего и старшего возраста (11 и 19 месяцев) по сравнению с молодыми (двухмесячными) [23]. Двух вечерних инъекций МТ (1 мг/кг) оказывалось достаточно, чтобы повысить способность спленоцитов осуществлять антигензависимую клеточную цитотоксичность, направленную на клетки-мишени [48]. Гормон также способен улучшать антигенную презентацию макрофагов селезенки Т-клетками, что признается важным компонентом его иммуностимулирующих свойств [83], а высокая плотность мест специфического связывания МТ в тимусе служит аргументом в пользу вовлечения железы в эпифизарный контроль иммунитета [86]. Другой веский довод — ослабление бластогенного ответа тимоцитов и спленоцитов у грызунов после эпифизэктомии [51].

Иммунотропные свойства МТ, очевидно, не ограничиваются влиянием лишь на сами лимфоидные органы, но обусловлены и прямым воздействием на клетки крови. В культуре различных видов Т-лимфоцитов человека показана способность гормона стимулировать продукцию интерлейкина-2, интерлейкина-12 и γ -интерферона Т-хелперами I типа без вмешательства в функцию клеток II типа, образующих интерлейкин-4 [45].

Особенно четко гормональная стимуляция иммунитета проявляется в условиях его возрастной или лекарственной депрессии. Так, хроническое введение МТ пожилым мышам и животным с ослабленным иммун-

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

ным ответом, получавшим циклофосфамид, *in vitro* увеличивало продукцию антител Т-клетками. Такое действие может быть связано с усилением индукции Т-хелперов и одновременным возрастанием выработки интерлейкина-2 [30, 31].

Другой химиотерапевтический препарат — цисплатин — при добавлении к периферическим мононуклеарам крови человека подавлял на 50 % клеточную пролиферацию в ответ на митоген фитогемагглютинин. Эпифизарный гормон (100 мкг/мл) увеличивал ингибированную клеточную пролиферацию, значительно поднимая уровень внутриклеточного глутатиона и снижая фрагментацию ДНК [52]. Повышение иммунной реактивности МТ показано на фоне ее депрессии, обусловленной не только цитостатиками, но и хроническим стрессом [70].

Постоянное освещение, часто используемое в эксперименте в качестве метода непрямого подавления выработки МТ, резко ослабляло у птиц гуморальный и клеточный ответ на антигенную стимуляцию (фитогемагглютинин) в виде снижения титра антител и кожной базофильной гиперреакции. МТ (0,5; 5 и 50 мкг/мл) восстанавливал иммунный ответ, причем нормализацию гуморальной составляющей наблюдали только от строго определенной дозы гормона, тогда как клеточного иммунитета — независимо от его количества [53, 77]. В отличие от диких грызунов у лабораторных животных укорочение светового дня усиливало иммунную реактивность, вероятно, из-за повышения секреции МТ. В этом случае активность гормона связывают с его влиянием исключительно на клеточный, но не гуморальный иммунитет [41].

Несмотря на убедительность и репрезентативность фактов, свидетельствующих об очевидных иммуностимулирующих свойствах МТ, ограничиться констатацией данного обстоятельства сегодня уже нельзя. Дело в том, что представлены убедительные результаты, по которым вещество порой не меняет иммунные реакции либо даже тормозит их, демонстрируя отчетливое иммунодепрессивное действие.

Спорным остается, в частности, вопрос о заинтересованности гормона в регуляции разных видов иммунитета. В согласии с вышеприведенными сведениями дневные инъекции хомячкам МТ в течение нескольких недель усиливали лимфопрولیферативные ответы в селезенке на поликлональный Т-клеточный митоген конкавалин А, но снижали реакцию на В-клеточный митоген липополисахарид. Иными словами, активации клеточного иммунитета сопутствовало угнетение гуморального [32]. В то же время после добавления МТ к мононуклеарной суспензии, полученной за счет смыва с миндалин детей, страдающих острым тонзиллитом, отмечено, напротив, восстановление пониженного числа В-лимфоцитов, без изменения количества Т-клеток или натуральных киллеров [66].

По другим наблюдениям, внесение МТ в культуру клеток, выделенных из селезенки молодых и старых

крыс, не сказывалось на их пролиферации или экспрессии интерлейкина-2 и γ -интерферона, независимо от возраста животных [80]. Показано [85], что регулярные инъекции гормона не в состоянии восстановить пониженный уровень натуральных киллеров и изменить характер пролиферативного ответа лимфоцитов селезенки при антигенной стимуляции у старых мышей. Следует отметить, что в последней работе МТ применяли чрезвычайно долго (около 8 месяцев), в силу чего исследователи могли иметь дело с уже сформировавшейся толерантностью.

Представлен ряд доказательств существования у МТ иммунодепрессивной активности. Так, в культуре мононуклеаров из крови людей в низких дозах он не влиял, а в более высоких дозозависимо тормозил образование цитокинов (γ -интерферона, фактора некроза опухолей) в ответ на стимуляцию фитогемагглютинином. Аналогичным образом гормон подавлял функцию активированных макрофагов крыс, снижал образование интерлейкина-2 и γ -интерферона Т-хелперами у мышей; у последних одновременно облегчались пролиферативные процессы [42, 87, 92].

При более внимательном изучении такого рода негативных находок можно заметить, что чаще всего их регистрируют в условиях исходной гиперактивности иммунной системы. Например, добавление в инкубационную среду МТ в широком диапазоне концентраций никак не отражалось на пролиферации тимоцитов, спленоцитов и лимфоцитов из сумки Фабрициуса цыплят, но заметно тормозило данный процесс в случае антигенной стимуляции. Самый выраженный ингибиторный эффект получен от наименьшей из использованных концентраций гормона (10^{-10} М) [74]. Точно также МТ резко угнетал выработку интерлейкина-6, провоцирующего нейродегенерацию в мозге мышей, лишь в сочетании с антигеном и подавлял синтез противовоспалительных цитокинов только при наличии патологического процесса [34, 89].

Таким образом, результаты исследований указывают на существование у эпифизарного МТ иммунотропных свойств. Сопоставление, на первый взгляд, довольно противоречивых сведений о направленности возникающих при этом сдвигов подчеркивает, по нашему мнению, одно обстоятельство, весьма существенное для понимания иммунофармакологии МТ. Наличие у него иммуностимулирующей активности чаще описывается на фоне предшествующего угнетения иммунного ответа, тогда как для выявления иммунодепрессивного действия необходима начальная провокация иммунитета. Тем самым речь идет о существовании у гормона иммуномодулирующей активности, что совпадает с представлениями об адаптогенной роли эпифиза в целом. Модуляторные свойства, характерные для МТ, нам приходилось констатировать и раньше при рассмотрении других фармакологических возможностей гормона [6].

Сталкиваясь с разноречивостью сведений о функциональном значении эпифиза и его биологически активных соединений, необходимо принимать в расчет особую важность ряда переменных факторов, игнорирование которых может существенно исказить выводы исследователей. В частности, к ним принадлежат вид и возраст экспериментального животного, исходное функциональное состояние организма, доза и способ введения МТ и особенно время (суток, месяца, года) применения вещества, учитывая его хронотропные свойства. Так, гормональную иммунную депрессию чаще регистрируют у пожилых животных и скорее у птиц, чем млекопитающих. По данным одних и тех же авторов, если использование МТ в конце светового дня повышало индукцию интерлейкинов и γ -интерферона, то инъекция в утренние часы не давала результатов. Устранение митогенной стимуляции Т-лимфоцитов антагонистом МТ лузиндолом показано ночью, когда достигает пика естественная секреция гормона, и отсутствует днем [32, 43].

Биологическое значение эпифизарной иммуномодуляции

Тесные функциональные отношения эпифиза и иммунной системы, показанные выше на примере изучения иммунотропных свойств МТ, вносят серьезный вклад в формирование разных видов защиты организма от неблагоприятных воздействий. В самом деле, как свидетельствуют факты, это иммуноэндокринное взаимодействие имеет непосредственную связь с организацией адекватного стрессорного ответа, необходимо для успешного противостояния инфекциям, опухолевым и аутоиммунным заболеваниям, а также для предупреждения старения тканей.

Стресс. Согласно проведенному нами анализу иммунологических данных [5], любое стрессирование сопровождается разной выраженности сдвигами в иммунном статусе. Обширный экспериментальный и клинический материал по указанной проблеме весьма противоречив, тем не менее, опуская частности, правомерно говорить о прямо противоположном влиянии на иммунную систему острого и хронического стресса. В первом случае происходит ее защитная мобилизация, во втором, напротив, чаще возникает прогрессирующий иммунодефицит.

Существует целая серия доказательств, согласно которым хронический эмоциональный стресс, неизбежно приводящий к невротизации и психической депрессии, неблагоприятно сказывается на иммунной реактивности. Как установлено в опытах на животных различных видов, в результате длительного стрессирования в крови падало общее количество лимфоцитов со снижением митогенной активности натуральных киллеров и продукции интерлейкинов. Повторный плавательный стресс у мышей нарушал, например, соотношение разных популяций Т-лимфоцитов, особенно страдали клетки тимуса. Плавание снижало и число

антителобразующих клеток в селезенке и лимфатических узлах в разные фазы иммунного ответа [14, 16, 95]. Обычно признаки иммунодепрессии обнаруживаются уже через несколько дней после начала интенсивного стрессирования и проявляются в заметном угнетении фагоцитарной и миграционной активности лимфоцитов во многих органах длительное время.

Экспериментальные наблюдения совпадают с результатами многочисленных исследований на людях, живших или оказавшихся в стрессорной ситуации. В частности, у американских женщин, которые регулярно подвергались в семье психотравматизирующим воздействиям, выявлено значительное снижение уровня Т-лимфоцитов в крови. Точно также работники спасательных служб, испытывающие хроническое стрессирование, реагируют падением плазменного содержания Т-хелперов (CD4), интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей- α [15, 35]. Немаловажно и то, что у людей обнаруживается прямая связь между выраженностью стресса и нарушениями гуморального иммунитета [94].

Иммунодепрессию стрессорного происхождения правомерно рассматривать в качестве своеобразной платы за чрезмерное напряжение иммунных механизмов, следствие их функционального истощения. Среди прочих факторов к числу важных источников такого рода недостаточности надо, очевидно, отнести устойчивую гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и, наоборот, ослабление эндогенной опиоидной системы [71].

Эпифизарный МТ обнаруживает выраженные антистрессорные свойства, представляющие часть защитных адаптивных функций железы. Антистрессорное действие гормона, безусловно, имеет комплексную природу и складывается из депримирующего влияния на активность эмоциогенных лимбических структур головного мозга, стабилизации работы периферических эндокринных желез и биоритмических процессов [4, 7].

Исходя из существования у МТ способности стимулировать иммунную систему, что особенно четко проявляется на фоне ее функциональной слабости, подобное вмешательство в деятельность иммунных механизмов также должно служить важным составным элементом эпифизарной антистрессорной защиты. Действительно, повторное введение низких доз гормона животным резко ослабляет нарушение продукции антител, снижение массы тимуса и противовирусной резистентности, которые сопутствуют стрессу. С другой стороны, эпифизэктомия усиливает иммунологический дефект стрессорного происхождения [71].

Восстановление МТ иммунной реактивности, ослабленной при хроническом стрессе, определяется, как очевидно, многими причинами. И не последнюю роль среди них может играть его угнетающее влияние на секрецию кортикостероидных гормонов с одновре-

менной стимуляцией выработки опиоидных пептидов (см. ниже).

Опухоли. Наряду с хроническим стрессом, еще одним распространенным клиническим вариантом иммунной депрессии служит злокачественный клеточный рост. В настоящее время признается, что к числу патогенетических звеньев развития многообразных опухолей принадлежит ослабление иммунной защиты, в частности, недостаточность тканевого противоопухолевого иммунитета. Столь же очевидной надо признать зависимость опухолевого процесса от функционального состояния эпифиза. Обсуждению последней проблемы посвящено значительное число публикаций обзорного характера [2, 19, 96].

Общий смысл выводов из работ большинства авторов сводится к тому, что железа в организме играет противоопухолевую роль, коль скоро ее удаление активирует пролиферацию злокачественных клеток и процессы метастазирования, введение же экзогенного МТ либо эпифизарных нейропептидов дает обратный результат. При этом нередко допускают зависимость антимитогенного действия гормона от его влияния на иммунные механизмы. Подтверждением тому служит ряд экспериментальных и клинических наблюдений.

В опытах на крысах установлено, сходство нарушений углеводного и белкового обмена в макрофагах и лимфоцитах при моделировании опухолевого роста и удалении эпифиза. Повторные введения МТ в обоих случаях ликвидировали подобные нарушения и стимулировали пролиферацию лимфоцитов у опухолевых животных [75]. При использовании канцерогена 1,2-диметилгидразина с индуцированием опухолевого поражения кишечника ослабление иммунной реактивности сопровождалось снижением плотности лимфоцитов в селезенке и ограничением апоптоза клеток. Хроническое применение эпифизарного гормона предупреждало малигнизацию и одновременно повышало плотность спленоцитов в различных частях органа [1, 55].

С такого рода фактами совпадают результаты клинических испытаний, согласно которым МТ способен усиливать противораковый иммунитет. Почти у 40 % больных раком различной локализации длительное (несколько месяцев) лечение гормоном приводило к стабилизации процесса и приостанавливало дальнейший рост опухоли. Улучшение общего состояния коррелировало со снижением в крови уровня интерлейкина-6, обладающего провоспалительными свойствами, и ростом содержания интерлейкина-1 и интерлейкина-2, а также фактора некроза опухолей- α [62, 79].

Важно подчеркнуть сравнительно высокую надежность комбинированной терапии сочетанием МТ и препаратов некоторых цитокинов. Так, у пациентов с метастазирующими формами рака (легкого, гепатокарциномой, эндокринными опухолями), которые не поддавались стандартной химиотерапии, лечение МТ и интерлейкином-2 в большинстве случаев задерживало

прогрессирование процесса, существенно улучшая качество жизни людей. В их крови значимо выше оказывалось среднее число Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, эозинофилов и CD25-позитивных клеток [37, 59]. Помимо интерлейкина-2 аналогичные терапевтические возможности показаны у препарата фактора некроза опухолей в сочетании с МТ. Эффективность такого рода комбинации даже при неоперабельном раке давала право рекомендовать ее для более широкого внедрения в клинику [27].

Приведенные сведения позволяют говорить о том, что эпифиз за счет стимуляции иммунных процессов участвует в противоопухолевой защите организма. При этом МТ является, несомненно, ведущим, но не единственным биологически активным соединением железы с иммуностропными и онкостатическими свойствами. Установлено, что другой эпифизарный индол 5-метокситриптамиин обладает аналогичными возможностями. У неоперабельных онкологических больных с метастазирующим раком его назначение в комбинации с МТ зачастую сдерживало прогрессирование опухоли более отчетливо, чем при использовании только одного гормона [61]. Кроме того, давно обоснована целесообразность применения в онкологии пептидной вытяжки из эпифиза в виде препарата эпиталамина. Входящие в состав эпиталамина различные пептидные соединения проявляют четкую иммуномодулирующую активность [см. 8].

Инфекционная патология. Иммуностимулирующие свойства МТ могут быть востребованы в борьбе с инфекционными заболеваниями, прежде всего вирусной этиологии.

Установлено, что повторное введение гормона до и несколько дней после инокуляции вируса энцефалита мышам ограничивало выраженность виремии, почти вдвое снижая смертность. Инфицирование животных того же вида ретровирусом лейкемии сопровождалось иммунодефицитным синдромом с торможением высвобождения Т-хелперами цитокинов и увеличением перекисидации липидов в печени [99]. В такой ситуации профилактическое использование МТ препятствовало развитию вирусного иммунного дефицита, предотвращая ограничение пролиферации Т- и В-лимфоцитов. В то же время тормозилась продукция цитокинов Т-хелперами 2-го типа, которая запускается вирусом [25, 26]. Точно также гормон подавлял выработку макрофагами фактора некроза опухолей- α , индуцированную сибирязязвенным летальным токсином, причем данный эффект принимают за надежный показатель протективных возможностей МТ [93]. Тем самым и в условиях экспериментальной инфекционной патологии обнаруживаются его неоднозначные иммуномодуляторные свойства, которыми можно воспользоваться для решения клинических задач.

Это подтверждает небольшой опыт лечебного применения МТ у больных СПИДом. Во второй фазе патологического процесса при содержании в крови паци-

ентов лимфоцитарных клеток и прежде всего CD4+ ниже критического уровня назначение МТ улучшало как общее состояние, так и иммунный статус заболевших. Происходило заметное повышение числа эозинофилов, натуральных киллеров, клеток CD4+ и CD25. Особенно четкие клинические результаты получены при комбинированном лечении гормоном и препаратом интерлейкина-2 [63].

Аутоиммунные заболевания. Если в условиях иммунной недостаточности, спровоцированной стрессированием, при онкологической и инфекционной патологии лечебные возможности МТ обусловлены в первую очередь иммуностимуляцией, то при аутоиммунных поражениях определенное значение могут приобретать и его иммунодепрессивные свойства. Согласно экспериментальным данным, удаление эпифиза у некоторых линий мышей усиливало проявления аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа, тогда как хроническое применение МТ обеспечивало защитный эффект. Такое действие гормона связывают с запуском системы иммуноопиодов CD4+ Т-лимфоцитами. Не исключают участие в этом “классических” цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, γ -интерферона, фактора некроза опухолей- α) [38, 39, 91].

В тех случаях, когда аутоиммунная патология не совпадает с отчетливым нарушением секреторной активности эпифиза, причину функциональной неполноценности железы порой следует искать в изменении нормальной динамики образования ее биологически активных соединений во времени. В самом деле, у линии мышей с кожными поражениями волчаночного типа оказывалось нарушенным обычное сопряжение суточной секреции МТ с циклом свет – темнота. Отсутствовала и естественная синхронизация процессов его выработки и плазменного содержания АКТГ, глюкокортикоидов и дигидроэпиандростерона [58].

Возможно, что аналогичное явление может сопровождать рассеянный склероз у людей. Предполагается, что дефекты в периодичности секреции МТ (суточной, недельной, сезонной) ответственны за спонтанные обострения и ремиссию патологического процесса [90].

С другой стороны, наш опыт использования МТ у больных, страдающих тяжелыми формами экземы, которая отчасти имеет иммунологическое происхождение, свидетельствует о терапевтической ценности гормона при такого рода кожных заболеваниях. Назначение вещества на протяжении нескольких недель давало стойкую ремиссию у большинства пациентов, прежде безуспешно лечившихся традиционными методами. Хорошие клинические результаты совпадали с нормализацией иммунного статуса в виде роста абсолютного и относительного числа Т- и В-лимфоцитов и нарастания плазменной концентрации иммуноглобулинов [5].

Механизмы регуляции иммунного ответа мелатонином

Эпифизарная модуляция деятельности иммунной системы способна осуществляться за счет прямого и опосредованного вмешательства МТ в функцию иммунокомпетентных клеток. Прямое действие может быть направлено на лимфоциты, циркулирующие в крови и расположенные в центральных органах иммуногенеза. Опосредованные же реакции зависят от взаимодействия гормона с иммуномодуляторными пептидами, некоторыми эндокринными механизмами, мозговыми структурами управления иммунной реактивностью, а также могут определяться хронотропными свойствами эпифиза.

Прямое влияние. В опытах на культуре лимфоидных клеток человека и грызунов убедительно показано существование мест специфического связывания МТ. Согласно клиническим данным, полученным на макрофагах мышей, аффинность этих мест достаточно высока для обнаружения уже малых, физиологических концентраций плазменного гормона. Его добавление к инкубационной среде тормозило вызванную форсколином стимуляцию образования цАМФ, предварительная же обработка макрофагов коклюшным токсином блокировала такого рода угнетающий эффект [28, 46]. Под влиянием МТ и другого эпифизарного индола 5-метокситриптофола подавлялось включение меченого тимидина в культуру антигенстимулируемых лимфоцитов из крови людей, что принимают за доказательство прямого вмешательства этих веществ в лимфолиферативные процессы [54]. Подобное вмешательство реализуется, очевидно, за счет мобилизации специфических, в частности, МТ рецепторов. Их экспрессия в том числе продемонстрирована в культуре моноцитов человека, секретирующих интерлейкин-1, интерлейкин-2 и фактор некроза опухолей [24].

Объектом непосредственного воздействия МТ служат и клеточные элементы лимфоидных органов. В тимусе и сумке Фабрициуса птиц выявлены места специфического связывания меченого йодом МТ, у которых он легко вытеснялся экзогенным гормоном. Не системное, но только прямое введение его в эти структуры снижало их вес, значительно ограничивая продукцию антител [47, 64]. У крыс инъекции МТ стимулировали генную экспрессию пропигмеланокортина в тимусе. Нарушенный при эпифизэктомии такой контроль вновь восстанавливался повторным введением гормона [97]. Независимую от длины фотопериода или репродуктивного статуса способность МТ потенцировать пролиферацию спленоцитов *in vitro* также объясняют прямым включением высокоаффинных МТ рецепторов в селезенке [44, 56].

МТ рецепторы могут иметь разную локализацию на иммунокомпетентных клетках. мРНК таких рецепторов экспрессируются как на цитоплазматических мембранах лимфоцитов из селезенки и тимуса крыс, так и

в ядрах. С помощью меченого МТ показано, что ядерные рецепторы отвечают всем критериям мест специфического рецепторного связывания: зависимость от времени, температуры, обратимость, высокая аффинность. При этом подобные рецепторы в тимусе и селезенке принадлежат к местам связывания одного класса с близкой константой диссоциации. Как полагают, именно экспрессия ядерных рецепторов обуславливает активирующее влияние МТ на продукцию интерлейкина-2 мононуклеарами крови человека [50, 84, 86].

Опосредованные эффекты. До появления вышеприведенных сведений предполагалось, что способность МТ ослаблять иммунную супрессию (при эмоциональном стрессе, вирусной интоксикации, старении) не связана с прямым влиянием на иммунокомпетентные клетки. Постулировалась исключительно вторичная природа иммунотропных свойств гормона, как следствие мобилизации системы опиоидных пептидов [82]. И хотя, судя по представленным фактам, возможность прямого вмешательства гормона теперь трудно отрицать, участие опиоидов в его эффектах аргументировано вполне убедительно.

Известно, что опиоидные пептиды вовлечены в регуляцию многих физиологических функций, обеспечивая гуморальную координацию нервных, эндокринных и иммунных реакций, а потому уже априори должны включаться во взаимодействие эпифиза и иммунной системы. В самом деле, низкие концентрации МТ стимулировали *in vitro* высвобождение из CD4⁺ Т-лимфоцитов опиоидов, именуемых порой “лимфоморфинами”. Посредством опиоидных рецепторов они активируют клеточные элементы тимуса, усиливают синтез антител и воспроизводят *in vivo* иммунотропные и антистрессорные свойства МТ, обнаруживая тождественный ему циркадианный ритм выработки. В то же время иммунотропные эффекты гормона отчасти ослабляются антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном. Из числа обследованных опиоидов ближе всего к МТ по характеру иммунного ответа оказались β-эндорфин и динарфин [68, 69].

Индукцированные МТ опиоиды обеспечивают его влияние на костномозговое кроветворение, аллергические процессы [73, 76]. Тесные отношения в рамках эпифизарно-опиоидной оси носят, очевидно, замкнутый характер. Опиоиды, формируемые клетками иммунной системы и секретируемые гипофизом, способны вмешиваться в деятельность эпифиза посредством идентифицированных в нем опиоидных рецепторов, а МТ в свою очередь модулирует работу центральных опиоидных механизмов [49, 57].

Принимая во внимание посредническую миссию опиоидов в обеспечении иммунотропных свойств МТ, нельзя сбрасывать со счетов вероятность вовлечения в это и других соединений пептидной структуры. Согласно результатам одного из исследований, если сам МТ не оказывал влияния на аккумуляцию цАМФ лим-

фоцитами донорской крови, то он обнаруживал такую способность в присутствии вазоинтестинального пептида [65].

Иммуностимулирующее действие МТ может представлять вторичный феномен из-за конкурентных отношений с гормонами коры надпочечников. Глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивной активностью, которая заключается в ингибировании тканевого и клеточного иммунитета. Они, в частности, подавляют пролиферацию лимфоидных клеток, ограничивают функцию Т- и В-лимфоцитов, их взаимодействие, понижают выработку цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2 и др.) и антител, нарушают деятельность рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток и т.д. [17].

Анализ значительного литературного материала свидетельствует о том, что эпифизу присущи достаточно сложные отношения с гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системой. При нормальном состоянии организма они обычно никак не проявляются, но в условиях повышенной активности коры надпочечников, в том числе стрессорного происхождения, приобретают ярко выраженный тормозный характер [9]. Посредством МТ может тормозиться выработка как кортикостероидов железой, так и образование в гипоталамусе кортикотропин-релизинг фактора. МТ способен понижать плотность глюкокортикоидных рецепторов в различных тканях и в том числе в тимусе [81]. Отсюда в конечном счете вызываемая им стимуляция иммунитета отчасти определяется своеобразным растормаживанием иммунных механизмов вследствие ослабления адренкортикального сдерживания [78].

К аналогичным результатам может приводить усиление ограничительного контроля МТ за деятельностью эмоциогенных структур головного мозга. Некоторые из них (амигдала, перегородка, гиппокамп и др.) принадлежат к лимбической системе и участвуют в инициации эмоционального компонента ответа на стресс. Среди подобных образований наше внимание привлеч гиппокамп, возбуждение которого усиливает поведенческие и эндокринные (в форме кортизолемии!) проявления стрессорной реакции, а морфологическое повреждение обеспечивает обратный противотревожный эффект. Как показало изучение нейрохимических и морфометрических особенностей работы гиппокампальных нейронов, МТ ограничивает стрессорную активацию данной структуры мозга, вероятно, за счет усиления тормозных процессов из-за включения здесь МТ рецепторов [10, 12].

К оптимизации иммуномодулирующей роли МТ, несомненно, предрасполагает его хронотропная активность. Будучи в определенной степени синхронизатором суточного периодизма [13], гормон является универсальным циркадианным медиатором для любых физиологических функций с подобным ритмом, в том числе и для системы иммунной защиты [29].

Действительно, с одной стороны, все показатели иммунитета у людей и животных испытывают четкие флюктуации на протяжении суток, месяца, сезона года [18, 21], а с другой, представлены доказательства зависимости этих колебаний от секреции МТ. Так, по данным опытов на мышах, типичное для них ночное усиление пролиферации спленоцитов ограничивалось специфическим антагонистом МТ рецепторов лузиндолом, который не действовал в дневные часы, когда падала выработка гормона. Циркадианный ритм продукции интерлейкинов-2, 6 и 12 лимфоцитами человека четко синхронизировался с циклом свет – темнота и динамикой образования МТ [43, 60].

В случае же нарушения эпифизарной деятельности, на что указывало, например, падение обычной экскреции гормона с мочой у больных острым инфарктом миокарда, ослаблялась и зависимость иммунной реактивности от состояния внешнего фотопериодизма. Следует подчеркнуть одно существенное обстоятельство: если изменение длины фотопериода отрицательно сказывалось на продукции Т-лимфоцитов, то введение экзогенного МТ ликвидировало подобную дисрегуляцию [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как свидетельствуют наблюдения последних лет, эпифизарный гормон мелатонин обладает отчетливыми иммуномодулирующими свойствами. Путем прямого вмешательства в функцию иммунокомпетентных клеток либо опосредованно мелатонин способен усиливать иммунную реактивность в условиях ее ограничения, обнаруживая иммуностимулирующую активность. На фоне иммунной гиперактивности он может, напротив, обеспечивать супрессивный эффект. Очевидно, за счет подобных свойств гормон корректирует иммунный дефект, возникающий вследствие хронического стресса, при онкологических, аутоиммунных, инфекционных заболеваниях. Это побуждает обратить внимание на целесообразность существенного расширения круга показаний для лечебного применения этого малотоксичного вещества в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, М. А. Забежинский, Г. Г. Попович, *Вопр. онкол.*, **46**(2), 136 – 148 (2000).
2. В. Н. Анисимов, Р. Д. Рейтер, *Вопр. онкол.*, **36**(3), 259 – 268 (1990).
3. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(5), 72 – 76, 1992.
4. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
5. Э. Б. Арушанян, Д. Аль-Абси, В. В. Чеботарев, *Тез. докл. IX Рос. нац. конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (2002), с. 31.
6. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Пробл. эндокринолог.*, **37**(3), 65 – 68 (1991).
7. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(6), 71 – 77 (1997).
8. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, И. А. Симонов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 73 – 79 (2001).
9. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, К. С. Эльбекьян, *Усп. физиол. наук*, **24**(4), 12 – 28 (1993).
10. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(2), 13 – 16 (1998).
11. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, А. С. Куркина, *Проблемы психфизиологии*, Ставрополь (2002).
12. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, Н. А. Локтев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(6), 10 – 12 (2001).
13. В. А. Батулин, Э. Б. Арушанян, *Журн. высш. нервн. деят.*, **40**(4), 681 – 687 (1990).
14. Е. А. Гаврилова, Л. Ф. Шабанова, *Физиол. человека*, **24**(1), 123 – 130 (1998).
15. Н. И. Давыдова, Н. М. Калинина, К. А. Сысоева, *ВИЧ (СПИД и родственные проблемы)*, **4**(1), 107 (2000).
16. Е. А. Кирилина, Л. А. Захарова, А. А. Михайлова, *Иммунология*, **3**, 68 – 70 (1990).
17. Е. А. Корнева, Э. К. Шхинек, *Гормоны и иммунная система*, Наука, Ленинград (1988).
18. В. П. Лозовой, С. М. Шергин, *Структурно-функциональная организация иммунной системы*, Наука, Новосибирск (1981).
19. В. Д. Слепушкин, В. Н. Анисимов, В. Х. Хавинсон, В. Г. Морозов, *Эпифиз, иммунитет и рак*, Томск (1990).
20. Е. И. Чазов, В. А. Исаченков, *Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции*, Наука, Москва (1974).
21. А. В. Шурлыгина, В. Н. Труфакин, *Вестн. АМН*, **8**, 39 – 42 (1993).
22. J. Arendt, *Melatonin and the mammalian pineal gland*, Chapman and Hill, London-Glasgow (1994).
23. D. Atre and E. J. Blumenthal, *Mech. Ageing Devel.*, **103**(3), 255 – 268 (1998).
24. M. J. Barjavel, Z. Mamdouh, N. Raghbate, et al., *J. Immunol.*, **160**(3), 1191 – 1197.
25. D. Ben-Nathan, G. J. Maestroni, and S. Lustig, *Arch. ViroL*, **140**(2), 223 – 230 (1995).
26. E. Bonilla, C. Rodon, N. Valero, et al., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **95**(2), 207 – 210 (2001).
27. R. Brackowski, B. Zubelwicz, W. Romanovski, et al., *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, **8**(1), 77 – 80 (1994).
28. J. R. Calvo, M. Rafii-El-Idrissi, D. Pozo, et al., *J. Pineal Res.*, **18**, 119 – 126 (1995).
29. D. F. Cardinali, L. J. Brusco, R. A. Cultera, et al., *Biol. Signals Recept.*, **8**(1 – 2), 41 – 48 (1999).
30. M. C. Caroleo, G. Doria, and G. Nistico, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **710**, 343 – 352 (1994).
31. M. C. Caroleo, D. Frasca, and G. Nistico, *Immunopharmacol.*, **23**(2), 81 – 89 (1992).
32. T. H. Champney, G. C. Alien, M. Zanelli, and L. A. Beausang, *J. Pineal Res.*, **25**(3), 142 – 146 (1998).
33. T. H. Champney, J. Prado, T. Youngblood, et al., *Immunol Lett.*, **58**(2), 95 – 100 (1997).
34. K. L. Clapp-Lilly, M. A. Smith, and G. Perry, *Chem. Biol. Interact.*, **134**(1), 101 – 107 (2001).
35. R. E. Constantino, L. K. Sekula, B. Rabin, et al., *Biol. Res. Nurs.*, **3**(1), 190 – 198 (2000).
36. A. Conti, M. Haran-Ghera, and G. L. Maestroni, *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*, **9**(2), 87 – 122 (1992).
37. A. Conti, and G. L. Maestroni, *J. Pineal Res.*, **19**(3), 103 – 110 (1995).
38. A. Conti, and G. L. Maestroni, *J. Pineal Res.*, **20**(3), 164 – 172 (1996).
39. A. Conti, and G. L. Maestroni, *Therapeutic Potential of Melatonin*, Basel (1997), 52 – 61.
40. A. Conti, G. L. Maestroni, and S. Lustig, *Pharmacol. Res.*, **31**, 135 (1995).
41. G. E. Demas, and R. J. Nelson, *J. Biol. Rhythms*, **13**(3), 245 – 252 (1998).

42. A. DiStefano, and L. Paulesu, *J. Pineal Res.*, **17**(4), 164 – 169 (1994).
43. D. L. Drazen, D. Bilu, and S. D. Bilbo, *Ann. J. Physiol. Regul Integr. Comp. Physiol.*, **280**(5), 1476 – 1482 (2001).
44. D. L. Drazen, S. L. Klein, and S. M. Yellon, *J. Pineal Res.*, **28**(1), 34 – 40 (2000).
45. S. Garcia-Maurino, D. Pozo, and A. Carillo-Vico, *LifeSci.*, **65**(20), 2143 – 2150 (1999).
46. A. Garcia-Perganeda, J. M. Guerrero, M. Rafii-El-Idrissi, et al., *J. Neuroimmunol.*, **95**(1 – 2), 85 – 94 (1999).
47. F. Giannessi, J. Bianchi, and A. Dolfi, *In Vivo*, **6**(5), 507 – 512 (1992).
48. M. Giordano, and M. S. Palermo, *J. Pineal Res.*, **10**(3), 117 – 121 (1991).
49. P. Govitrapong, M. Pariyanouth, and M. Ebadi, *J. Pineal Res.*, **13**, 124 – 132 (1992).
50. J. M. Guerrero, D. Pozo, S. Maurino, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **917**, 397 – 403 (2000).
51. C. Haldar, and R. Singh, *J. Exp. Zool.*, **289**(2), 90 – 98 (2001).
52. M. J. Hassan, M. J. Ahmed, S. K. Kassim, et al., *Clin. Biochem.*, **32**(8), 621 – 628 (1999).
53. C. A. Kriger, A. E. Gehad, R. M. Hulet, et al., *Poult. Sci.*, **79**(1), 18 – 25 (2000).
54. R. Konakchieva, S. Kyukchiev, and J. Kehayov, *J. Neuroimmunol.*, **63**(2), 125 – 132 (1995).
55. G. Kossoy, H. Ben-Hur, J. Popovich, et al., *Oncol Rep.*, **7**(6), 1401 – 1405 (2000).
56. L. J. Kriegsfeld, D. L. Drazen, and R. J. Nelson, *J. Pineal Res.*, **30**(4), 193 – 198 (2001).
57. M. S. Kumar, C. L. Chen, D. S. Sharp, et al., *Neuroendocrinol.*, **35**, 28 – 32 (1982).
58. O. Lechner, H. Dietrich, and A. Olivera dos Santos, *J. Autoimmunol.*, **14**(4), 325 – 333 (2000).
59. P. Lissoni, and *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **918**, 560 – 567 (2000).
60. P. Lissoni, F. Rovelli, F. Brivio, et al., *Nat. Immunol.*, **16**(1), 1 – 5 (1998).
61. P. Lissoni, F. Rovelli, A. Frassinetti, et al., *Neuroendocrinol Lett.*, **21**(4), 319 – 322 (2000).
62. P. Lissoni, F. Rovelli, S. Meregallis, et al., *J. Biol Regul Homeost. Agents*, **11**(4), 157 – 159 (1997).
63. P. Lissoni, L. Vigore, R. Rescaldani, et al., *J. Biol Regul. Homeost. Agents*, **9**(4), 155 – 158 (1995).
64. Z. M. Liu, and S. F. Pang, *Biol. Signals*, **4**(5), 250 – 256 (1992).
65. M. A. Lopez-Gonzales, J. R. Calfo, C. Osuna, et al., *Neurosci. Lett.*, **136**(2), 150 – 152 (1992).
66. M. A. Lopez-Gonzales, J. M. Guerrero, B. Sanchez, and F. Delgado, *Neurosci. Lett.*, **247**(2 – 3), 131 – 134 (1998).
67. G. J. Maestroni, *Melatonin and the Pineal Gland*, Paris, 1992.
68. G. J. Maestroni, and A. Conti, *Int. J. Immunopharmacol.*, **11**(4), 333 – 340 (1989).
69. G. J. Maestroni, and A. Conti, *Int. J. Neurosci.*, **61**(3 – 4), 289 – 298 (1991).
70. G. J. Maestroni, A. Conti, and W. Pierpaoli, *Neuroendocrinol Lett.*, **9**(5), 285 (1987).
71. G. J. Maestroni, A. Conti, and W. Pierpaoli, *Pineal Res. Rev.*, **7**, 203 – 226 (1989).
72. G. J. Maestroni, A. Conti, and R. J. Reiter, *The Pineal Gland in Relation with the Immune System and Cancer*, Locarno (1993).
73. G. J. Maestroni, E. Hertens, and P. Galli, *Therapeutic Potential of Melatonin*, Basel (1997), 62 – 71.
74. M. Markowska, M. Waloch, and K. Skwarlo-Sonta, *J. Pineal Res.*, **30**(4), 220 – 226 (2001).
75. E. Martins, L. C. Fernandes, J. Bartol, et al., *J. Neuroimmunol.*, **82**(1), 81 – 89 (1998).
76. C. A. Molina, H. A. Munoz, D. Acuna Castroviero, et al., *VII Eur. Pineal Soc. Colloquium*, Barcelona (1996), 62.
77. C. B. Moore, and T. D. Siopes, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **119**(1), 95 – 104 (2000).
78. R. J. Nelson, and D. L. Drazen, *Reprod. Nutr. Dev.*, **39**(3), 383 – 398 (1999).
79. B. Neri, V. Leonardis, M. T. Gemelli, et al., *Anticancer Res.*, **18**(2), 1329 – 1332 (1998).
80. M. A. Pahlavani, and M. D. Harris, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **19**(3), 327 – 337 (1997).
81. S. Persengiev, C. Marinova, and V. Patchev, *Int. J. Biochem.*, **23**, 1483 – 1485 (1991).
82. W. Pierpaoli, and G. J. Maestroni, *Immunol. Lett.*, **16**(3 – 4), 355 – 361 (1987).
83. C. Pioli, M. C. Caroleo, and G. Nistico, *Int. J. Immunopharmacol.*, **15**(4), 463 – 468 (1993).
84. D. Pozo, M. Delgado, J. Calvo, et al., *Therapeutic Potential of Melatonin*, Basel (1997), 36 – 42.
85. M. Provinciali, G. DiStefano, D. Buliano, et al., *Life Sci.*, **61**(9), 857 – 864 (1997).
86. M. Rafii-El-Idrissi, J. Calvo, A. Harmauch, et al., *J. Neuroimmunol.*, **86**(2), 190 – 197 (1998).
87. Raghavendra V., V. Singh, and A. V. Shaji, *Clin. Exp. Immunol.*, **124**(3), 414 – 422 (2001).
88. R. J. Reiter, *De Groofs Endocrinology*, **1**, 240 – 253 (1989).
89. R. J. Reiter, J. R. Calvo, K. M. Karbownik, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **917**, 376 – 386 (2000).
90. R. Sandyk, *Int. J. Neurosci.*, **62**(1 – 2), 65 – 74 (1992).
91. H. Seino, H. Takahashi, J. Satoh, et al., *Diabetes*, **42**, 398 – 403 (1993).
92. A. V. Shaji, S. K. Kulkarni, and J. N. Agrewala, *Clin Exp. Immunol.*, **111**(1), 181 – 185 (1998).
93. S. Shin, G. H. Hur, Y. B. Kim, et al., *Cell. Biol. Toxicol.*, **16**(3), 165 – 174 (2000).
94. A. A. Stone, and D. H. Boubjerg, *Adv. Neuroimmunol.*, **4**(1), 49 – 55 (1994).
95. H. Teshima, H. Sogawa, H. Kihara, and T. Nakagawa, *Life Sci.*, **49**, 1571 – 1581 (1991).
96. *Therapeutic Potential of Melatonin*, Basel, (1997).
97. E. Wais, E. Kutoh, and D. Gupta, *Eur. J. Endocrinol.*, **133**, 754 – 760 (1995).
98. S. M. Yellon, L. A. Teasley, O. K. Fagoaga, et al., *J. Pineal Res.*, **27**(4), 243 – 248 (1999).
99. A. Zhang, M. Araghi-Niknam, B. Liang, et al., *Immunology*, **96**(2), 291 – 297 (1999).

Поступила 22.04.02

IMMUNOTROPIC PROPERTIES OF PINEAL MELATONIN

E. B. Arushanyan and E. V. Beier

Pharmacology Department, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355024 Russia

An analysis of the presently available data shows that the principal pineal hormone melatonin is capable of influencing, both directly and indirectly, the state of the immune system. The immunotropic activity of this hormone can account for the stress-protective, antitumor, and antiviral effects of melatonin.