

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Литвиненко Г.И.¹, Шурлыгина А.В.¹, Ширинский В.С.²,
Непомнящих В.М.², Ширинский И.В.², Труфакин В.А.³

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, г. Новосибирск

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт физиологии» СО РАМН, г. Новосибирск

Резюме. Изучались эффективность включения мелатонина в комплексную терапию бронхиальной астмы. Обследовано 248 больных с атопической и смешанной формами бронхиальной астмой в стадии обострения и медикаментозной ремиссии средней и тяжелой степени тяжести и 36 здоровых доноров. Группе пациентов из 20 человек назначался препарат мелатонина (Мелаксен, Unifarm, США) в дозе 0,003 г ежедневно в 21.00 час в течение трех недель в сочетании со стандартной терапией. Исследовали содержание и функциональные свойства Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, уровни IgE, IL-4, IFN γ , содержание мелатонина в сыворотке периферической крови в утреннее и вечернее время. Благодаря своей хронотропной и иммуномодулирующей активности мелатонин, включенный в лечение пациентов с бронхиальной астмой, частично восстанавливает циркадианный ритм содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, цитокинов, это ассоциируется с большим клиническим эффектом и указывает на обратимость десинхроноза.

Ключевые слова: мелатонин, иммунный статус, бронхиальная астма.

Litvinenko G.I., Shurlygina A.V., Shirinsky V.S., Nepomnjashih V.M., Shirinsky I.V., Trufakin V.A.

PATHOGENETIC JUSTIFICATION AND EFFICIENCY OF MELATONIN APPLICATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Abstract. Present study dealt with efficiency of melatonin implementation in a combination therapeutic schedule of bronchial asthma (BA). A group of 248 patients with atopic, or mixed clinical forms of BA being in exacerbation, or medication remission state, and 36 healthy donors were included into the study. Melatonin (Melaxen, Unifarm, USA) was administered as a single daily dose of 0.003 g, at 21.00, accompanied by a standard therapy in twenty BA patients for 21 days. We determined contents and functional properties of T- and B-lymphocytes, mononuclear phagocytes, IgE, IL-4, IFN γ levels, as well as melatonin concentrations in blood serum in the morning and evening time. When included into BA treatment protocol, melatonin proved to cause partial restoration of circadian rhythm for T- and B cell subpopulations, mononuclear phagocytes, cytokine production, due to its chronotropic and immunomodulating activity. This effect is associated with a more pronounced clinical effect, thus presuming reversibility of desynchronosis state. (*Med. Immunol., 2012, vol. 14, N 6, pp 533-540*)

Адрес для переписки:

Литвиненко Галина Ивановна, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

Тел.: (383) 333-64-09.

Тел./факс: (383) 333-51-22.

E-mail: litv_g_i@mail.ru

Keywords: melatonin, immune status, bronchial asthma.

Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему вследствие ее широкого распространения и не всегда удовлетворительными результатами лечения. Аллергическими заболеваниями страдает от 22 до 48% работоспособного населения [37], а преобладающими являются атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма [7].

Формирование аллергических заболеваний сопровождается развитием дисбаланса в функционировании Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1- и Th2-лимфоцитов) с преобладанием Th2-клеток [5]. Th2-лимфоциты продуцируют цитокины IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13, индуцирующие развитие эозинофилии и переключение синтеза иммуноглобулинов на IgG4 и IgE, играющих ключевую роль в развитии аллергических заболеваний [20, 32]. При бронхиальной астме Т-лимфоциты, присутствующие в значительном количестве в бронхиальном дереве, продуцируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые способствуют эозинофильному воспалению и продукции IgE В-лимфоцитами [6, 34]. Как известно, IL-4, вырабатываемый Th2, необходим для синтеза IgE и, кроме того, он ингибирует формирование Т-хелперов 1-го типа [23, 25]. Как правило у больных с БА уровень IL-4 повышен, а IFN γ понижен. Причем достоверных отличий в его содержании при атопической и при смешанной формах БА не обнаружено [7, 20].

При БА выявлены и биоритмологические изменения. Отмечается нарушение суточного ритма продукции провоспалительных цитокинов – IFN γ , TNF α , IL-1, IL-12 [38], циркадианного ритма гормональной функции надпочечников [14], в течение суток снижено содержание мелатонина и кортизона в слюне [30], нарушен циркадианный ритм содержания мелатонина в сыворотке крови [33]. Предполагается, что нарушение продукции и суточного ритма содержания мелатонина является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах болезни к возникновению десинхроноза, а затем к развитию органических изменений [29] при различных заболеваниях, в том числе БА [13].

В последнее время возрос интерес исследователей к использованию мелатонина в качестве иммуномодулирующего средства [22]. Мелатонин индуцирует восстановление иммунных функций [15], воздействуя преимущественно на Т-клетки [26], стимулирует клеточный иммуни-

тет [35], способствуя активации Т-хелперов 1-го типа [36]. Кроме того, мелатонин участвует в регуляции функций центральной и вегетативной нервной систем [39], эндокринных органов [27], иммунной системы [31] и их суточной ритмической активности [1, 3, 24]. Работы, посвященные роли мелатонина в патогенезе БА немногочисленны [11, 28].

Задачей нашего исследования являлось изучение содержания субпопуляций Т и В-лимфоцитов, ряда цитокинов, мелатонина в периферической крови у больных БА в утреннее и вечернее время, оценка эффективности применения у этих пациентов синтетического аналога мелатонина.

Материалы и методы

Обследовано 248 больных с атопической и смешанной формами бронхиальной астмой (БА) средней и тяжелой степени тяжести и 36 здоровых доноров. Средний возраст пациентов составил $32,6 \pm 2,51$ года, средняя продолжительность заболевания – $7,91 \pm 1,23$ года, средний возраст доноров – $25,20 \pm 1,34$ года.

Диагноз и степень тяжести БА определялись согласно международным критериям Консенсуса по бронхиальной астме [8]. У 153 пациентов (61,6%) степень тяжести течения бронхиальной астмы оценивалась как средняя и у 95 пациентов (38,4%) было диагностировано тяжелое течение бронхиальной астмы.

В лечении больных использовались топические глюкокортикостероиды, β -агонисты короткого и продолжительного действия, метилксантин, муколитики. Проведено пилотное исследование эффективности и безопасности применения мелатонина (Мелаксен, Unifarm, США) дополнительно к стандартной терапии. Группе пациентов, состоящей из 20 человек (у 11 было диагностировано тяжелое течение бронхиальной астмы, у 9 – степень тяжести течения оценивалась как средняя) назначался препарат мелатонина в дозе 0,003 г ежедневно в 21.00 час в течение трех недель. Контрольная группа сопоставимая по полу, возрасту, длительности заболевания, методам лечения состояла из 24 человек.

Первичная конечная точка в пилотном исследовании – клинически значимое увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду, вторичная – клинически значимое увеличение жизненной емкости легких.

Обследование проводили 2 раза в сутки (с 08.00 до 09.00 ч и в с 21.00 до 22.00 ч). Оценка иммунного статуса включала определение субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, цитокинов, фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов периферической крови. Идентификацию популяций лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$), количественный учет проводился на проточном цитофлюориметре FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) в программе CellQuest (Becton Dickinson, USA). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определяли методом скоростной нефелометрии на иммуноцитохимическом анализаторе (ICS II, Beckman, США). Концентрацию общего IgE в сыворотке крови определяли методом двухсайтового ИФА с использованием наборов реагентов ООО «Хема-Медика». Концентрацию в сыворотке крови IL-4 и IFN γ определяли методом ИФА с помощью набора реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на ИФА-ридере Multiscan (Labsystems, Финляндия). Уровень эндогенного мелатонина определялся в сыворотке крови иммуноферментным методом с применением набора Melatonin – ELISA – Kit (ICN – Biomedicals, Inc.) по протоколу фирмы изготовителя.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали с помощью спироанализатора «Эльф-Ласпек 01». Анализировались в динамике следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), % ЖЕЛ к должностной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), % ОФВ1 к должному значению [2].

Все исследования проводили ежегодно с ноября по март.

Для статистической обработки результатов использовался пакет прикладных программ для ПК «Statistica 5». Достоверность различий между группами оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона–Манна–Уитни, Крускала–Уоллеса (ANOVA) и с применением многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) при 95% уровня значимости [9]. Проводился также корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена и анализ по методу χ^2 и Фишера.

Результаты

Установлено, что у больных БА имеются статистически значимые отклонения от показате-

телей иммунного статуса доноров как у утреннее, так и в вечернее время снижены: процент Т-лимфоцитов ($CD3^+$), процент фагоцитирующих гранулоцитов и моноцитов, Т-лимфоцитов хелперов ($CD4^+$), соотношение $CD4^+/CD8^+$, а процент NK-клеток ($CD16^+$), В-лимфоцитов ($CD20^+$), активированных моноцитов (HLA-DR $^+$) повышены (табл. 1).

В то же время у больных наблюдаются различия в содержании лимфоцитов с разными фенотипами утром и вечером. В вечернее время отмечается повышение общего количества лимфоцитов, а процентное содержание лимфоцитов с фенотипами $CD3^+$, $CD4^+$ и соотношение $CD4^+/CD8^+$ снижаются (табл. 1). В группе доноров утренне-вечерние различия характерны для общего количества лимфоцитов (табл. 1), абсолютного содержания $CD3^+$ и $CD4^+$, их количество выше в утреннее время, чем в вечернее ($p < 0,05$) (табл. 1). Установлено, что у больных снижен вечерний уровень содержания мелатонина в сыворотке периферической крови (табл. 1), утренне-вечерние различия в его содержании отсутствуют.

Примечательно, что корреляционный анализ выявил у больных положительную связь между среднесуточными уровнями IL-4 и IFN γ ($r = 0,42$; $p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении цитокинового баланса, так как в норме между этими цитокинами существуют реципрокные отношения [20]. Корреляционные связи иммунологических показателей с уровнем эндогенного мелатонина практически отсутствуют, за исключением корреляции со среднесуточным процентным содержанием $CD20^+$ лимфоцитов ($r = -0,47$; $p < 0,05$), что может указывать на снижение иммунорегуляторной роли мелатонина.

Таким образом, данные этого раздела работы свидетельствуют о том, что у больных с БА в сравнении со здоровыми людьми выявляются изменения структуры субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов, ряда цитокинов и мелатонина в утреннее и вечернее время. Эти изменения можно трактовать как десинхронизацию и ведущая роль в его развитии, вероятно, принадлежит мелатонину. Это предположение обосновывает возможность использования экзогенного мелатонина у больных с БА в вечерние часы, что может способствовать нормализации ритма и повышению эффективности традиционной терапии.

После стандартного лечения у части больных улучшились показатели функции внешнего дыхания (увеличение фактической ОФВ1 у 60 %,

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ БА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ И У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ (M±SE)

Показатель	Время суток							
	09.00 час				21.00 час			
	Здоровые N = 36	До лечения N = 228	После лечения N = 228	После лечения с мелаксеном N = 20	Здоровые N = 36	До лечения N = 228	После лечения N = 228	После лечения с мелаксеном N = 20
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Количество лимфоцитов / мм ³	2146,2 ±655,5	2280,6±1096,0	2306,9±1342,2	1771,9±693,6	1614,5±306,0***	2402,3±335,7*,***	4114,7±2449,8*, ***	3725,0±2278,4
% CD3+	66,5±6,9	60,2±10,7*	65,8±8,3**	62,6±13,7	65,8±7,2	51,8±12,7*,***	69,2±8,1**	56,5±5,3*,****
% CD4+	36,4±5,4	36,7±9,8	40,0±8,2*	34,8±9,7	36,8±5,59	32,1±9,6*,***	40,6±6,6*,***	34,83±8,6
1	2	3	4	5	6	7	8	9
% CD16+	11,0±5,7	15,7±10,1*	12,17±6,9**	14,1±6,4	13,2±7,4	15,0±7,8	15,12±8,8	11,5±7,86
% CD20+	12,6±5,4	16,8±6,9*	12,9±7,8*	12,5±5,3	13,5±4,7	16,2±6,8	10,8±4,1**	12,8±7,4
% CD8+	26,0±5,6	24,0±6,7	24,0±6,2	28,5±4,5**,****	25,7±4,6	28,5±14,4	28,2±5,5	28,3±11,1
CD4+/CD8+	1,4±0,38	1,6±0,81	1,7±0,52*	1,2±0,57****	1,4±0,31	1,4±1,37***,*	1,4±0,39	1,4±0,76
% HLA-DR CD4+	–	2,32±1,19	1,07±0,36**	–	–	1,24±0,19***	–	–
% фагоцитирующих гранулоцитов	74,3±14,2	57,0±13,7*	64,9±13,0**,*	63,7±8,8*	66,7±17,8	63,3±10,3*	68,2±5,8	77,6±11,2***
% фагоцитирующих моноцитов	56,5±16,5	52,2±13,2*	57,0±12,0	57,3±10,0	61,4±9,0	55,4±8,0*	55,2±8,5	65,0±12,7
IgE, Ку/л	313,1±41,1	411,68±357,1	387,96±303,9	482,11±394,1	–	374,66±494,8	–	–
Мелатонин (пг/мл)	66,5±41,0	20,8±5,72	44,6±21,9	–	115,3±21,7***	41,9±20,5*	33,2±16,2*	–
% HLA-DR+ моно- цитов	87,36±8,53	90,49±6,23*	87,3±5,32	79,34±6,91	83,63±5,96	85,54±8,23	78,61±6,12	84,63±7,31
1	2	3	4	5	6	7	8	9
CD3+ (×10 ⁶) в 1 мл крови	1746,3±194,1	1537,9±98,5	1673,8±121,5	1851,6±142,5	955,0±76,1***	1097,4±78,4	1589,4±121,7	1321,8±145,8
CD4+ (×10 ⁶) в 1 мл крови	874,7±118,6	764,8±116,2	741,2±96,5	642,8±94,1	547,4±35,6***	723,4±74,6	874,3±112,9	689,3±87,5

Примечание. * – p < 0,05 от здоровых; ** – p < 0,05 от до лечения; *** – p < 0,05 от 09.00 ч; **** – p < 0,05 от стандартного лечения, M – средняя арифметическая, SE – ошибка средней арифметической.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА УЛУЧШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИРОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение	N	Показатели спирограммы			
		ОФВ-1		ЖЕЛ	
		Фактическая	% от должностной	Фактическая	% от должностной
Стандартное	24	10 42±10 22-63	17 71±10 49-87	15 62±10 41-81	15 62±10 41-81
Стандартное с включением мелаксена	20	18 90±7* 68-99	18 90±7* 68-99	18 90±7* 68-99	18 90±7* 68-99

Примечание. В графах сверху вниз: число больных с повышением показателя, процент больных и доверительный интервал процентов (95%-ый уровень значимости); * – $p < 0,05$ от группы со стандартным лечением.

ЖЕЛ – у 40 % пациентов) (табл. 2). При оценке иммунофармакодинамики выявлено снижение утреннего уровня фагоцитирующих гранулоцитов, активированных Т-хелперов ($CD4^+HLA-DR^+$), произошло повышение количества $CD4^+$ клеток и соотношения $CD4^+/CD8^+$. В вечернее время более высоких цифр достигало общее количество лимфоцитов. После лечения значительно меньшее количество показателей иммунограммы стало иметь утренне-вечерние различия: они наблюдаются только у абсолютного содержания $CD16^+$ клеток, количество которых в 09.00 часов ($285,8 \pm 214,4$ кл/мм³) ниже, чем в 21.00 час ($461,5 \pm 237,6$ кл/мм³) ($p < 0,05$). Содержание мелатонина в сыворотке крови также не имело утренне-вечерних различий, и его уровень в вечернее время оставался сниженным по сравнению со здоровыми (табл. 1).

После традиционного лечения изменились взаимосвязи между среднесуточными уровнями исследованных параметров. Субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток начинает коррелировать с концентрацией в крови IL-4 (IL-4 – % $CD8^+$ $r = 0,58$; ($p < 0,05$), IL-4 – ИРИ (соотношение $CD4^+/CD8^+$) $r = -0,50$; ($p < 0,05$). Отмечается появление корреляционных связей между содержанием $IFN\gamma$ с процентом фагоцитирующих гранулоцитов ($r = 0,47$) и показателем активации нейтрофилов ($r = 0,69$), характеризующими функциональную активность иммуноцитов.

В группе пациентов, получавших мелатонин у достоверно большего процента больных зарегистрировано увеличение ОФВ1, процента

ОФВ1 к должностному и ЖЕЛ, процента ЖЕЛ к должностной (табл. 2). В то же время нормализовались процентное содержание $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$ клеток, фагоцитирующих моноцитов, фагоцитирующих гранулоцитов (в вечернее время), общее количество лимфоцитов, соотношение $CD4^+/CD8^+$, что отражает нормализацию взаимодействия субпопуляций Т-лимфоцитов [6] (табл. 1). Характерное для стадии обострения заболевания повышенное содержание В-лимфоцитов ($CD20^+$) [17], после лечения с мелатонином нормализуется. Процентное содержание $CD8^+$ лимфоцитов стало выше, чем после стандартной терапии, что может свидетельствовать о нормализации регуляции антителообразования, так как сниженный уровень $CD8^+$ патогенетически связан с нарушением регуляции процесса синтеза антител [12, 18] Утренне-вечерние различия стали характерны только для процента фагоцитирующих гранулоцитов. При различных видах лечения уровень IgE в сыворотке крови не изменялся (табл. 1).

При корреляционном анализе выявлено появление корреляционных связей между среднесуточными уровнями цитокинов ($IFN\gamma$ и IL-4) и активированных моноцитов (IL-4 – уровень HLA DR^+ экспрессии моноцитов, $r = 0,75$; $p < 0,05$, $IFN\gamma$ – уровень HLA DR^+ экспрессии моноцитов, $r = 0,94$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, у больных с БА наблюдается угнетение Т-клеточного и фагоцитарного зве-

ннев иммунной системы в утреннее и вечернее время суток, что является патогномичным для данного заболевания [19]. Повышение уровня В-лимфоцитов свидетельствует об активизации В-клеточного звена иммунной системы, характерной для стадии обострения заболевания [17].

Изменение характера суточных вариаций субпопуляций лимфоцитов крови с разными фенотипами наряду со сниженным вечерним уровнем и отсутствием утренне-вечерних различий в содержании сывороточного мелатонина свидетельствует о состоянии внутреннего десинхроноза, который, вероятно, является одним из звеньев патогенеза заболевания [10].

После общепринятого лечения изменяется характер структуры содержания Т- и В-лимфоцитов в утренние и вечерние часы, что свидетельствует о перестройке биоритмов в результате лечения, подобные изменения являются обязательными при любом ответе на лечение. В результате фармакотерапии происходит коррекция патологических биоритмов, которые сопровождают заболевание. И на смену патологической дизритмии приходит фармакогенный ритм. Он превращается в самостоятельный хронобиологический дефект в виде побочных явлений [4].

Включение в лечение мелатонина частично приводит к восстановлению ритма содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, цитокинов, ассоциируясь с большим клиническим эффектом и указывает на обратимость десинхроноза. Эти предварительные данные могут служить основанием для проведения более масштабных исследований ритмрегулирующей и иммуномодулирующей роли мелатонина при бронхиальной астме.

Список литературы

1. Адо А.Д. О взаимодействии нервной и иммунной систем (к механизмам влияния нервной системы на лимфоциты) // Вестник РАМН. — 1993. — № 7. — С. 48-51.
2. Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н., Чикина С.Ю., Неклюдова Г.В. Функциональные методы исследования // Респираторная медицина: Руководство / Под ред. академика РАМН А.Г. Чучалина. — Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 352-355.
3. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дизрегуляторной патологии // Патологическая физиология и эксперим. терапия. — 2001. — № 4. — С. 3-10.

4. Арушанян Э.Б. Мелатонин: некоторые итоги и перспективы изучения // Экспериментальная и клиническая фармакология — 1999. — Т. 62, № 2. — С. 73-74.

5. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А., Горюнов А.В., Ларькова И.А. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей // Иммунология, аллергология, инфектология — 2006. — № 1. — С. 26-35.

6. Баранова Н.И., Костина Е.М. Характеристика иммунного статуса больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей с бактериальной сенсibilизацией // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — № 8. — С. 21-23.

7. Богова А.В., Ильина Н.И. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. — 2008. — № 6. — С. 3-14.

8. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология / Приложение к журналу. — 1996. — 196 с.

9. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.

10. Доскин В.А. Хронобиологические основы гигиенической оптимизации деятельности детей и подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 1985. — 42 с.

11. Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Хавинсон В.Х. Патогенез, диагностика и эффективное лечение пептидами эпифиза аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология. — 2003. — № 6. — С. 57-63.

12. Калюжная Л.Д., Безвершенко И.А., Бойко М.Г. Влияние виллозина на слушивание антигенных детерминант T3⁺, T8⁺, T10⁺ в эуглобулиновой фракции сывороточных белков больных atopическим дерматитом // Вестник дерматологии. — 1994. — № 3. — С. 20-22.

13. Каладзе Н.Н., Мурадосилова Л.И., Соболева Е.М., Бабак М.Л. Характеристика адаптационного потенциала организма в период обострения бронхиальной астмы у детей // Клиническая педиатрия. Здоровье ребенка. — 2006. — № 2 (2). — С. 24-30.

14. Ландышев Ю.С., Мишук В.П. Суточные ритмы уровня АКТГ, кортизола и 17-оксикортикостероидов у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. — 1994. — № 3. — С. 12-15.

15. Малышева О.А., Ширинский В.С. Клинико-иммунологическая эффективность приме-

нения гормона эпифиза мелатонина у больных с вегетативной патологией // *Int. J. Immunol.* – 1998. – № 9. – С. 80-92.

16. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности, опыт применения препарата мелаксен в российской медицинской практике // *Российский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 336 – 341.

17. Порядин Г.В., Журавлева Н.Е., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю., Польшер С.А., Червинская Т.А. Иммунологические механизмы выхода больных атопической бронхиальной астмой из обострения // *Russian Journal of Immunology.* – 2002. – Т. 7 (3). – С. 259-264.

18. Потехаев Н.С., Курдина М.И., Горшкова Н.Н. Клиникоиммунологическая оценка плазмофереза у больных атопическим дерматитом // *Вестник дерматологии.* – 1991. – № 8. – С. 4-6.

19. Рябова Л.В., Гавриш Т.В., Комар С.И., Теплова С.Н., Крашенинникова Е.А., Алексеев Н.А. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов и функциональная активность нейтрофилов у больных бронхиальной астмой раннего возраста // *Пульмонология.* – 2004. – № 14. – С. 27-29.

20. Турдибеков Х.И., Умарова А.А., Хаитова Н.М., Арипова Т.У., Петрова Т.А. Изучение сыровоточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением // *Физиология и патология иммунной системы.* – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 12-15.

21. Цибулькин А.П., Скороходкина О.В., Мустафин В.Н., Цибулькина В.Н. Выраженность экспрессии маркеров дифференцировки и активации лимфоцитов периферической крови больных бронхиальной астмой, находящихся на базисной терапии глюкокортикостероидами // *Иммунология.* – 2004. – № 2. – С. 94-97.

22. Abrian C., Kwiatkowski F., Chevrier R. Therapeutic potential of melatonin in cancer treatment // *Pathol. Biol. (Paris).* – 2005. – Vol. 53 (5). – P. 265-268.

23. Antunez C., Torres M.J., Mayorga C. Cytokine production, activation marker, and skin homing receptor in children with atopic dermatitis and bronchial asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol. 17 (3). – P. 166-174.

24. Arendt J. Melatonin and human rhythms // *Chronobiol. Int.* – 2006. – Vol. 23 (1). – P. 21-27.

25. Bohm I., Bauer R. Th 1 cells, Th2 cells and atopic dermatitis // *Hautarzt.* – 1997. – Vol. 48. – P. 223-227.

26. Caroleo M.C., Frasca D., Nistico G. Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice // *Immunopharmacol.* – 1992. – Vol. 23 (2). – P. 81-89.

27. Cavallo A. Melatonin in human puberty // *J. Pineal Reseach.* – 1993. – Vol. 15. – P. 115-121.

28. Dawson D. Integrating the action of melatonin on human physiology // *Ann. Med.* – 1998. – Vol. 30 (1). – P. 95-102.

29. Dollins A.B., Zhadonsva I.V., Wurtman R.J. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentration in daytime on sleep, mood, body temperature and performance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – P. 8-18.

30. Fei G.H., Liu R.Y., Zhang Z.H., Zhou J.N. Alterations in circadian rhythms of melatonin and cortisol in patients with bronchial asthma // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2004. – Vol. 25 (5). – P. 651-656.

31. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R., Rafii-El-Idrissi M., Sanchez-Margalet V., Goberna R., Guerrero J.M. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159 (2). – P. 574-581.

32. Kasakura S. A role for T-helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases // *Rinsho. Byori.* – 1997. – Vol. 46 (9). – P. 915 – 921.

33. Kos-Kudla B., Ostrowska Z., Marek B., Kajdaniuk D. Circadian rhythm of melatonin in postmenopausal asthmatic women with hormone replacement therapy // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2002, Jun. – Vol. 23 (3). – P. 243-248.

34. Larche M., Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 111 (3). – P. 450-463.

35. Lissoni P., Bami S., Ardizzoni A. Cancer immunotherapy with the low dose IL-2: potential efficacy in most solid tumor histotypes a concomitant treatment with the melatonin // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 1993. – Vol. 7. – P. 121-125.

36. Maestroni G.J.M., Conti A. Melatonin and the immune-haematopoietic system. Therapeutic and adverse pharmacological correlates //

Neuroimmunomodulation. – 1996. – Vol. 3 (6). – P. 325-332.

37. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for asthma (GINA) Program // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 213-215.

38. Petrovsky N., Harrison L.C. The chronobiology of human cytokine production // Int. Rev. Immunol. – 1998. – Vol. 16 (5-6). – P. 635-649.

39. Slowinska-Klenska D., Lewinski A. Role of melatonin in human physiology. Involvement of melatonin in pathogenesis of affective and chronobiological disorders // Dosw. Postery HIG Med. – 1993. – Vol. 47. – P. 267-273.

поступила в редакцию 21.03.2012

отправлена на доработку 12.04.2012

принята к печати 18.04.2012