

МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДЕСИНХРОНОЗЕ В УСЛОВИЯХ СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ

Осиков М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Раствор мелатонина в изотоническом растворе NaCl готовили из препарата «Мелаксен» (МНН: мелатонин, «Юнифарм Инк.», США) *ex tempore*. Для исследования врожденного иммунитета в крови общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и функциональную активность фагоцитов по показателям спонтанного и индуцированного НСТ-теста и поглощению частиц монодисперсного полистирольного латекса. Th1-зависимый иммунный ответ исследовали по интенсивности реакции гиперчувствительности замедленного типа, Th2-зависимый иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток в селезенке после иммунизации аллогенными эритроцитами.

Методом иммуноферментного анализа на аппарате «Иммулайт 2000» (США) определяли в сыворотке концентрацию интерлейкина-4 (IL-4), интерферона-гамма (IFN γ), мелатонина, кортизола с помощью специфичных для морских свинок тест-систем. Установлено, что при экспериментальном десинхронозе наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения и моноцитопения, активация кислород-зависимого метаболизма фагоцитов в периферической крови, подавление Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. Десинхроноз сопровождается снижением концентрации в сыворотке мелатонина, IFN γ и IL-4, повышением концентрации кортизола. Снижение концентрации IFN γ и IL-4 ассоциировано со снижением концентрации мелатонина, а угнетение Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа прогрессирует по мере снижения уровня IFN γ и IL-4 соответственно. Применение при десинхронозе мелатонина в суммарной дозе 30 мг/кг приводит к восстановлению количественного состава лейкоцитов в периферической крови, генерации АФК фагоцитами, выраженности Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, концентрации кортизола, IFN γ и IL-4 в сыворотке, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов в крови. Восстановление Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа ассоциировано с нормализацией концентрации IFN γ и IL-4 в сыворотке соответственно.

Ключевые слова: мелатонин, десинхроноз, врожденный и адаптивный иммунитет, цитокины

Адрес для переписки:

Гизингер Оксана Анатольевна
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. кв. 320.
Тел.: 8 (919) 319-46-04.
E-mail: OGizinger@gmail.com

Address for correspondence:

Gizinger Oksana A.
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64,
apt 320.
Phone: 7 (919) 319-46-04.
E-mail: OGizinger@gmail.com

Образец цитирования:

М.В. Осиков, О.А. Гизингер, О.И. Огнева, «Механизм влияния мелатонина на иммунный статус при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 6. С. 517-524. doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-517-524

© Осиков М.В. и соавт., 2015

For citation:

M.V. Osikov, O.A. Gizinger, O.I. Ogneva, "Mechanisms of melatonin effects upon immune state in experimental desynchronoses produced under the LED illumination conditions", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 517-524. doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-517-524

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-517-524>

MECHANISMS OF MELATONIN EFFECTS UPON IMMUNE STATE IN EXPERIMENTAL DESYNCHRONOSES PRODUCED UNDER THE LED ILLUMINATION CONDITIONS

Osikov M.V., Gizinger O.A., Ogneva O.I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Disorders of immune state in desynchronosis may be associated with reduced concentrations of melatonin in blood, thus being a prerequisite for pharmacological correction of appropriate homeostatic changes. The purpose of this work was to explore some mechanisms of exogenous melatonin actions upon parameters of innate and adaptive immunity in experimental model of desynchronosis under the conditions of LED illumination. The study was performed with 196 adult guinea pigs. Light desynchronosis was produced by day-and-night illumination of the animals having been continued for 30 days. Melatonin was administered applied *per os* daily at the total dose of 30 mg/kg. A solution of melatonin in isotonic NaCl solution was prepared from the Melaxen drug (INN: melatonin, “Unipharm Inc.,” USA) *ex tempore*. To study innate immunity of blood cells, we determined leukocyte numbers, WBC differential counts, and functional activity of phagocytes, as spontaneous and induced NBT test, as well as engulfment of polystyrene latex particles. Th1-specific immune response was studied according to degree of delayed type hypersensitivity reaction; Th2-dependent response was assessed as the numbers of antibody-forming cells in the spleen of the animals after immunization with allogeneic erythrocytes. Serum concentrations of interleukin 4 (IL-4), interferon-gamma (IFN γ), melatonin, and cortisol were measured by enzyme immunoassay, using the “Immulayt 2000” (USA) with guinea pig-specific test systems. It was found that experimental desynchronosis was associated with leukocytosis, lympho- and monocytopenia, activation of oxygen-dependent metabolism of blood phagocytes, suppression of Th1- and Th2-dependent immune response. Desynchronosis was also accompanied by decreased concentrations of serum melatonin, IFN γ and IL-4, along with increased cortisol concentrations. Reduced IFN γ and IL-4 amounts was associated with decreased melatonin concentrations. Suppression of Th1- and Th2-dependent immune response is found to develop in accordance with reduction in IFN γ and IL-4. Melatonin administration in desynchronosis (a total of 30 mg/kg) resulted in recovery of blood leukocyte counts, ROS generation by phagocytes, higher intensity of Th1- and Th2-dependent immune response, cortisol, IFN γ and IL-4 concentrations in blood serum, like as stimulation of blood phagocytic capacity. Restoration of Th1- and Th2-dependent immune response is associated with normalized concentrations of, respectively, IFN γ and IL-4 levels in blood serum.

Keywords: melatonin, desynchronosis, innate and adaptive immunity, cytokines

Введение

Неуклонный прогресс в жизни общества привел к использованию высокотехнологичных светодиодных энергосберегающих технологий и вытеснил из применения традиционные источники освещения. Использование искусственного освещения в ночное время удлиняет световой период и может приводить к возникновению десинхроноза, который является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний, приводит к преждевременному старению организма [1]. Развитие десинхроноза связывают с изменением синтеза мелатонина (МТ), специфические мембранные рецепторы к которому с разной аффинностью МТ-1 и МТ-2 представлены на клетках гипофиза, супрахиазматического ядра гипоталамуса, сетчатки глаза, а также на иммунокомпетентных клетках, в том числе на тимоцитах, спленоцитах, моноцитах, натуральных киллерах,

ядерные рецепторы к мелатонину были обнаружены на Т-лимфоцитах [8, 9, 17, 24]. Показано, что изменение цикличности синтеза и секреции мелатонина нарушает процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, кооперации иммунокомпетентных клеток [10]. Понимание механизма действия мелатонина создает предпосылки для фармакологической коррекции и профилактики нарушений иммунитета при десинхронозе [15]. Ранее нами продемонстрировано стимулирующее влияние экзогенного мелатонина на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у лабораторных животных при десинхронозе [3, 4].

Цель работы — исследовать механизм влияния экзогенного мелатонина на показатели врожденного и адаптивного иммунитета при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного искусственного освещения.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 196 нелинейных половозрелых морских свинок массой 300 ± 50 г, которых содержали в стандартных условиях вивария, в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии. Морская свинка в отличие от других экспериментальных животных (крысы, мыши) по образу жизни и световосприятию является наиболее адекватным объектом для изучения свет-ассоциированных измененных состояний гомеостаза. Животные случайным образом были распределены на 3 группы. Группа 1 ($n = 66$) — животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного (12 ч свет/12 ч темнота) освещения (СФО), генерируемого светодиодными носителями («Открытые инженерные системы», Россия), цветовая температура 4500 К (белый свет), мощность светового потока $0,03 \text{ Вт/м}^2$ при длине волны 360 нм, коэффициент пульсации светового потока 1%, освещенность 400 лк. Группа 2 ($n = 64$) — десинхроноз в условиях светодиодного освещения. Группа 3 ($n = 66$) — животные, которым на фоне десинхроноза вводили экзогенный мелатонин. Световой десинхроноз создавали искусственно путем содержания лабораторных животных при круглосуточном освещении [5]. Введение мелатонина животным осуществляли *per os* в дозе 1 мг/кг ежедневно в 21 ч с 1 суток от начала эксперимента в течение 30 дней, суммарная доза составила 30 мг/кг. Раствор мелатонина в изотоническом растворе NaCl готовили из препарата «Мелаксен» (МНН: мелатонин, «Юнифарм Инк.», США) *ex tempore*. Животным 2 группы вводили эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Кровь у животных забирали путем пункции левого желудочка сердца на 10 суток, 20 суток, 30 суток эксперимента. Для исследования врожденного иммунитета в крови общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и функциональную активность фагоцитов по показателям спонтанного и индуцированного НСТ-теста и поглощению частиц монодисперсного полистирольного латекса [7]. Th1-зависимый иммунный ответ исследовали по интенсивности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), Th2-зависимый иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке после иммунизации аллогенными эритроцитами. Методом иммуноферментного анализа на аппарате «Иммулайт 2000» (США) определяли в сыворотке концентрацию интерлейкина-4 (IL-4), интерферона-гамма (IFN γ) с помощью специ-

фичных для морских свинок тест-систем «USCN Life Science Inc.» (Китай), концентрацию мелатонина, кортизола — с помощью тест-систем «Cusabio» (Китай). Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0. Для оценки значимости различий между группами использованы непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, корреляционный анализ проводили с применением коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты

Установлено, что при экспериментальном десинхронозе в периферической крови лабораторных животных на 10 и 20 сутки повышается общее количество лейкоцитов, на 10, 20 и 30 сутки повышается количество сегментоядерных нейтрофилов и, как следствие, общее количество нейтрофилов, снижается количество моноцитов, на 30 суток снижается количество лимфоцитов (табл. 1). При оценке функциональной активности фагоцитов периферической крови на 20 и 30 сутки обнаружено повышение генерации АФК фагоцитами по показателям спонтанного и индуцированного НСТ-теста. При исследовании адаптивного иммунитета на 20 и 30 сутки эксперимента отмечено снижение интенсивности реакции ГЗТ и уменьшение абсолютного и относительного количества АОК в селезенке лабораторных животных, что свидетельствует об угнетении Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа (табл. 2). На 10, 20 и 30 сутки при десинхронозе в плазме снижается концентрация мелатонина, повышается концентрация кортизола (табл. 3). При оценке цитокинового профиля в крови выявлено на 20 и 30 сутки снижение концентрации IL-4, на 30 суток — снижение концентрации IFN γ .

Введение экзогенного мелатонина при экспериментальном десинхронозе приводит к восстановлению количественного состава лейкоцитов в периферической крови: на 20 и 30 сутки уменьшается количество сегментоядерных нейтрофилов и, как следствие, общее количество нейтрофилов, на 20 и 30 суток повышается количество моноцитов, на 30 суток повышается количество лимфоцитов (табл. 1). При введении мелатонина на 30 суток наблюдения активизируется поглотительная способность фагоцитов в периферической крови по показателям активности и интенсивности фагоцитоза, снижается генерация АФК фагоцитами по показателям активности и интенсивности индуцированного НСТ-теста. В условиях применения экзогенного мелатонина на 20 и 30 суток восстанавливаются Th1- и Th2-зависимый иммунный ответ на основании повы-

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДЕСИНХРОНОЗЕ (M±m)

Группы / Показатели	10 сутки эксперимента			20 сутки эксперимента			30 сутки эксперимента		
	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 8)	Группа 3 (n = 8)	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 6)	Группа 3 (n = 8)	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 8)	Группа 3 (n = 8)
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	8,90±0,46	11,00±0,52*	10,62±0,43	9,03±0,17	10,46±0,26*	10,20±0,55	10,23±0,10	9,94±0,15	10,55±0,27
Нейтрофилы п/ядерные, × 10 ⁹ /л	0,48±0,14	0,66±0,14	0,42±0,15	0,59±0,12	0,48±0,02	0,69±0,10	0,59±0,09	0,47±0,13	0,42±0,04
Нейтрофилы с/ядерные, × 10 ⁹ /л	3,43±0,62	5,92±0,45*	5,85±0,47	4,13±0,81	6,35±0,23*	4,38±0,30*	4,99±0,12	5,82±0,36*	4,25±0,23*
Нейтрофилы, всего, × 10 ⁹ /л	3,91±0,72	6,59±0,31*	6,27±0,43	4,72±0,19	6,83±0,22*	5,07±0,31*	5,58±0,10	6,30±0,25*	4,59±0,26*
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	4,06±1,03	3,96±0,44	3,82±0,78	3,78±0,06	3,20±0,28	3,88±0,56	4,09±0,16	3,43±0,24*	4,63±0,25*
Моноциты, × 10 ⁹ /л	0,90±0,08	0,40±0,02*	0,52±0,10	0,52±0,03	0,43±0,11*	1,21±0,21*	0,55±0,07	0,43±0,07*	1,23±0,08*
Активность фагоцитоза, %	28,67±1,64	30,67±0,76	29,67±0,76	32,67±2,31	30,33±0,56	31,67±2,78	27,33±1,52	26,75±1,47	35,33±1,72*
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,03±0,06	1,05±0,04	1,06±0,05	1,00±0,06	1,02±0,04	1,15±0,05	1,05±0,05	0,99±0,05	1,27±0,07*
СНСТ-тест, активность, %	41,33±1,28	42,33±1,91	43,00±1,93	42,00±2,03	43,67±3,94	39,33±1,28	41,67±1,38	44,25±1,70	37,00±4,12*
СНСТ-тест., интенсивность, у.е.	1,53±0,02	1,49±0,07	1,43±0,08	1,52±0,19	1,70±0,07*	1,62±0,13	1,69±0,05	1,76±0,03	1,61±0,12
ИНСТ-тест, активность, %	77,00±2,98	78,00±2,28	83,33±5,18	75,33±4,26	84,33±4,10	81,33±5,29	74,67±2,20	86,00±1,87*	73,33±4,77*
НСТ-инд. интенсивность, у.е.	1,66±0,09	1,52±0,10	1,67±0,06	1,62±0,16	1,64±0,09	1,66±0,22	1,61±0,02	1,89±0,06*	1,60±0,10*

Примечание. * – статистически (p ≤ 0,05) значимые различия между показателями в группах 1 и 2, # – статистически (p ≤ 0,05) значимые различия между показателями в группах 2 и 3. СНСТ-тест – спонтанный НСТ-тест, ИНСТ – индуцированный НСТ-тест.

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДЕСИНХРОНОЗЕ (M±m)

Группы / Показатели	10 сутки эксперимента				20 сутки эксперимента				30 сутки эксперимента			
	Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 14)	Группа 3 (n = 14)		Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 14)	Группа 3 (n = 14)		Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 14)	Группа 3 (n = 14)	
Интенсивность ГЗТ, мл	0,44±0,02	0,39 ±0,01	0,41±0,02		0,41±0,02	0,30±0,03*	0,44±0,03 #		0,42±0,03	0,34±0,03*	0,49±0,02#	
АОК в селезенке × 10 ⁶ ед.	33,48±2,20	30,71±5,93	30,97±3,76		31,16±2,83	25,79±1,36*	33,39±2,03 #		31,29±2,42	22,61±2,02*	34,58±3,30#	
АОК в селезенке × 10 ⁶ ед. ЯСК	346,64±57,54	360,01±67,67	337,61±53,03		323,04±23,13	281,98±38,19*	340,40±18,92 #		319,06±50,61	244,21±52,94*	433,98±72,91#	

Примечание. См. примечание к таблице 1.

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПЛАЗМЕ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДЕСИНХРОНОЗЕ (M±m)

Группы / Показатели	10 сутки эксперимента				20 сутки эксперимента				30 сутки эксперимента			
	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 8)	Группа 3 (n = 8)		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 6)	Группа 3 (n = 8)		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 8)	Группа 3 (n = 8)	
Мелатонин нг/мл	5,10±0,10	4,31±0,11*	5,16±0,08#		4,45±0,17	3,75±0,24*	5,93±0,13#		4,71±0,12	3,12±0,11*	6,52±0,20#	
Кортизол нг/мл	178,89±2,43	186,35±1,87*	160,56±19,81#		181,81±2,62	187,60±2,59*	152,64±18,59#		185,17±0,16	188,58±2,42*	143,75±6,59#	
IFN _γ , пг/мл	10,46±2,31	8,77±1,82	6,78±0,99		8,30±3,75	7,32±0,77	8,65±0,59		6,38±1,70	3,47±0,48*	9,78±1,63#	
IL-4, пг/мл	23,20±5,98	20,58±4,60	14,77±4,66		21,63±3,52	15,77±2,02*	29,51±4,71#		16,57±3,72	12,22±4,0*	31,70±4,93#	

Примечание. См. примечание к таблице 1.

шения интенсивности реакции ГЗТ и количества АОК в селезенке в абсолютных и относительных величинах (табл. 2). В плазме крови повышается концентрация мелатонина на 10, 20 и 30 сутки эксперимента, снижается концентрация кортизола на 10, 20 и 30 сутки (табл. 3). В условиях применения мелатонина при десинхронозе повышается концентрация IL-4 на 20 и 30 сутки и концентрация IFN γ на 30 сутки наблюдения.

Обсуждение

Разнонаправленные изменения количественного состава лейкоцитов в крови при десинхронозе могут быть связаны, во-первых, с угнетением пролиферации и дифференцировки клеток лимфоидного ряда в тимусе и в селезенке [6]. Во-вторых, нейтрофильный лейкоцитоз при десинхронозе может рассматриваться как проявление стресс-реакции; известно, что кортизол обладает демаргинирующим действием на пристеночный пул нейтрофилов [11]. В литературе представлены сведения как о снижении, так и о повышении поглотительной активности нейтрофилов, генерации ими активных форм кислорода, хемотаксиса при десинхронозе, что связывают с подавлением выработки мелатонина [2, 13]. Накоплены данные о циркадном контроле функциональной активности фагоцитов, изменение которого провоцирует развитие заболеваний воспалительного генеза в связи с дисфункцией фагоцитов [14, 21].

Изменения иммунного статуса при десинхронозе могут быть обусловлены не только дефицитом эндогенного мелатонина в условиях функциональной пинеалэктомии, но и изменением нейро-эндокринно-иммунных взаимодействий, например, с участием оси эпифиз–гипоталамус–надпочечники—эффекты адреналина, кортизола [20]. Кроме того, при нарушении циркадного ритма изменяется активность эндотелиоцитов, эпителиальных и др. клеток, синтезирующих цитокины. Нами обнаружена обратная слабая связь между концентрацией мелатонина и концентрацией IFN γ в плазме ($R = 0,42$; $p < 0,05$). Зафиксированная при экспериментальном десинхронозе депрессия адаптивного иммунитета ассоциирована с изменением концентрации IL-4 и IFN γ . При проведении корреляционного анализа на 30 сутки десинхроноза установлена прямая сильная связь между интенсивностью реакции ГЗТ и концентрацией IFN γ ($R = 0,93$; $p < 0,05$), прямая сильная связь между количеством АОК в селезенке и концентрацией IL-4 ($R = 0,97$; $p < 0,05$). Кроме того, в развитии депрессии адаптивного иммунитета при десинхронозе может иметь значение лимфоцитопения.

Патогенетически обоснованным подходом для коррекции изменений иммунного статуса при десинхронозе выступает применение мелатонина. Иммуотропные эффекты мелатонина могут быть обусловлены его прямым рецептор-опосредованным действием на иммунокомпетентные клетки, а также влиянием на них гормонов, цитокинов, нейрогенными эффектами, концентрация/активность которых модулируется в условиях применения мелатонина. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии мелатонина на поглотительную способность, окислительные процессы в фагоцитах в зависимости от применяемой дозы и способа введения мелатонина, исходного функционального состояния клетки и метода регистрации [18, 19, 22]. Считается, что мелатонин, действуя через мембранные рецепторы на нейронах передней доли гипофиза, снижает выброс АКТГ, концентрацию кортизола и катехоламинов, способствуя тем самым восстановлению количественного состава и функциональной активности лейкоцитов [23].

Эффекты мелатонина на показатели иммунитета, в том числе, обусловлены его влиянием на синтез и секрецию иммунными клетками IL-4 и IFN γ . Рядом исследователей показано, что мелатонин в условиях *in vitro* стимулирует секрецию IL-2, IL-4, IFN γ человеческими моноцитами, лимфоцитами и спленоцитами через ядерный рецептор-опосредованный механизм [12, 16]. С использованием корреляционного анализа установлено наличие прямой сильной связи между концентрацией мелатонина в сыворотке и концентрацией IFN γ на 30 сутки ($R = 0,54$; $p < 0,05$), концентрацией IL-4 на 20 суток ($R = 0,65$; $p < 0,05$) и 30 суток ($R = 0,43$; $p < 0,05$). Кроме того, в условиях применения мелатонина при десинхронозе на 30 сутки прослеживается корреляция между интенсивностью реакции ГЗТ и концентрацией IFN γ ($R = 0,56$; $p < 0,05$), количеством АОК в селезенке и концентрацией IL-4 ($R = 0,49$; $p < 0,05$).

Таким образом, при экспериментальном десинхронозе наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения и моноцитопения, активация кислород-зависимого метаболизма фагоцитов в периферической крови, подавление Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. Десинхроноз сопровождается снижением концентрации в сыворотке мелатонина, IFN γ и IL-4, повышением концентрации кортизола. Снижение концентрации IFN γ и IL-4 ассоциировано со снижением концентрации мелатонина, а угнетение Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа прогрессирует по мере снижения уровня IFN γ

и IL-4 соответственно. Применение при десинхронозе мелатонина в суммарной дозе 30 мг/кг приводит к восстановлению количественного состава лейкоцитов в периферической крови, генерации АФК фагоцитами, выраженности Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, кон-

центрации кортизола, IFN γ и IL-4 в сыворотке, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов в крови. Восстановление Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа ассоциировано с нормализацией концентрации IFN γ и IL-4 в сыворотке соответственно.

Список литературы / References

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система, 2007. 40 с. [Anisimov V.N. Melatonin: role in the body, applying in the clinic]. St. Petersburg: Sistema, 2007. 40 p.
2. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурлыгина А.В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 207 с. [Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Michurina S.V., Shurlygina A.V. Structure-temporal organization of the liver, lymphatic, immune and endocrine systems in violation of the light regime and the introduction of melatonin]. Novosibirsk: Manuscript, 2012. 207 p.
3. Осиков М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И. Иммуотропные эффекты мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного искусственного освещения // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 119-122. [Osikov M.V., Gizinger O.A., Ogneva O.I. Immunotropic effects of melatonin in experimental desynchronoses under artificial lighting LED. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 2 (1), pp. 119-122. (In Russ.)]
4. Осиков М.В., Огнева О.И., Листик Е.В. Иммуотропные эффекты мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения // Здоровье и образование в XXI веке, 2014. Т. 16, № 4. С. 66-67. [Osikov M.V., Ogneva O.I., Listik E.V. Immunotropic effects of melatonin in experimental desynchronoses under fluorescent lighting conditions. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in Millennium*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 66-67. (In Russ.)]
5. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., Мичурина С.В. Лимфоидная система – циркадианная временная организация и десинхроноз // Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук, 2012. Т. 32, № 1. С. 5-12. [Trufakin V.A., Shurlygina A.V., Michurina S.V. Lymphoid system – circadian temporary organization and desynchronosis. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, Vol. 32, no. 1, pp. 5-12. (In Russ.)]
6. Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Пантелеева Н.Г., Тендитник М.В., Душкин М.И., Храпова М.В., Труфакин В.А. Влияние экспериментального десинхроноза на органы иммунной системы у крыс WAG и ISIAH // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2013. Т. 155, № 5. С. 611-614. [Shurlygina A.V., Melnikova E.V., Panteleeva N.G., Tenditnik M.V., Dushkin M.I., Khrapova M.V., Trufakin V.A. Effects of experimental desynchronoses on the organs of immune system in WAG and ISIAH rats // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2013, Vol. 155, no. 5, pp. 611-614. (In Russ.)]
7. Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учебное пособие. Л., 1986. 37 с. [Freidlin I.S. Methods of study of phagocytic cells in assessing the immune status of the person: a tutorial]. Leningrad, 1986. 37 p.
8. Cernysiov V., Bozaite R., Mauricas M., Girkontaite I. Influence of circadian time and lighting conditions on expression of melatonin receptors 1 and 2 in murine lymphocytes. *In Vivo*, 2014, Vol. 28, no. 5, pp. 831-835.
9. Cernysiov V., Bozaite R., Mauricas M., Girkontaite I. The expression of MTNR3 and nuclear receptors in murine leucocytes. *In Vivo*, 2014, Vol. 24, no. 5, pp. 827-830.
10. Claustat A., Brunand J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, 2005, Vol. 9, pp. 11-24.
11. Dhabhar F.S., Miller A.H., McEwen B.S., Spencer R.L. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 157, no. 4, pp. 1638-1644.
12. García-Mauriño S., Pozo D., Calvo J.R. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J. Pineal. Res.*, 2000, Vol. 29, no. 3, pp. 129-137.
13. Hrisu M.L. Modulatory factors of circadian phagocytic activity. *Ann NY Acad. Sci.*, 2005, Vol. 1057, pp. 403-430.
14. Keller M., Mazuch J., Abraham U., Eom G.D., Herzog E.D., Volk H.D., Kramer A., Maier B.A. Circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 50, pp. 21407-21412.
15. Kovacic P., Somanathan R. Cell signaling, receptors, electrical effects and therapy incircadian rhythm. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.*, 2013, Vol. 33, no. 5, pp. 267-275.
16. Maestroni G.J. T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *J. Pineal. Res.*, 1995, Vol. 18, no. 2, pp. 84-89.

17. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal*, 2006, Vol. 273, pp. 2813-2838.
18. Pieri C., Recchioni R., Moroni F., Marcheselli F., Marra M., Marinoni S., Di Primio R. Melatonin regulates the respiratory burst of human neutrophils and their depolarization. *J. Pineal Res.*, 1998, Vol. 24, pp. 43-49.
19. Rodriguez A.B., Ortega E., Lea R.W., Barriga C. Melatonin and the phagocytic process of heterophils from the ring dove (*Streptopelia risoria*). *Mol. Cell. Biochem.*, 1997, Vol. 168, no. 1-2, pp. 185-190.
20. Scheiermann C., Kunisaki Y., Lucas D., Chow A., Jang J.E., Zhang D., Hashimoto D., Merad M., Frenette P.S. Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. *Immunity*, 2012, Vol. 37, no. 2, pp. 290-301.
21. Silver A.C., Arjona A., Walker W.E., Fikrig E. The circadian clock controls toll-like receptor 9-mediated innate and adaptive immunity. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 2, pp. 251-261.
22. Terron M.P., Paredes S.D., Barriga C., Ortega E., Reiter R.J., Rodriguez A.B. Oral administration of melatonin to old ring doves (*Streptopelia risoria*) increases plasma levels of melatonin and heterophil phagocytic activity. *J. Gerontol. A Biol. Sci.*, 2005, Vol. 60, no. 1, pp. 44-50.
23. Tsukamoto N., Otsuka F., Ogura-Ochi K., Inagaki K., Nakamura E., Toma K., Terasaka T., Iwasaki Y., Makino H. Melatonin receptor activation suppresses adrenocorticotropin production via BMP-4 action by pituitary AtT20 cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013, Vol. 375, no. 1-2, pp. 1-9.
24. Zlotos D.P., Jockers R., Cecon E., Rivara S., Witt-Enderby P.A. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, no. 8, pp. 3161-3185.

Авторы:

Осиков М.В. — д.м.н., профессор, кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Гизингер О.А. — д.б.н., доцент, профессор, кафедра микробиологии, вирусологии иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Огнева О.И. — аспирант, научно-образовательный центр «Проблемы фундаментальной медицины» ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Osikov M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Gizinger O.A., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Ogneva O.I., Postgraduate Student, Research Center for Basic Medicine, of REC "Problems of Basic Medicine", South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 17.06.2015
Отправлена на доработку 30.06.2015
Принята к печати 21.09.2015

Received 17.06.2015
Revision received 30.06.2015
Accepted 21.09.2015