

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА НЕКОТОРЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, О. А. Мастягина,
С. С. Мастягин, Ж. И. Сидоренко¹

У молодых здоровых людей повторные приёмы мелатонина в низкой дозе (1 мг) способствовали повышению содержания эритроцитов в периферической крови и росту уровня гемоглобина. Сдвиг особенно был выражен у лиц с исходно низкими значениями обоих показателей. Гормон оказывал также адаптогенное влияние на количество лейкоцитов, несколько перестраивал лейкоцитарную формулу и менял денситоморфометрические характеристики клеток белой крови.

Ключевые слова: мелатонин, эритроциты, лейкоциты, адаптогенный эффект

ВВЕДЕНИЕ

Эпифизарный гормон мелатонин долгое время был известен как безопасная пищевая добавка. Однако в последние годы, учитывая его многогранную фармакологическую активность, он всё чаще привлекает внимание в качестве потенциального лечебного средства. Это в свою очередь побуждает подробнее изучить разносторонние возможности гормона, в том числе и на клинически здоровых людях.

Среди прочих эффектов мелатонина известно о существовании у него иммуностропных свойств [3], свидетельствующих о способности влиять на систему крови. Отсюда представлялось интересным оценить ряд гематологических показателей у людей при назначении им низких, близких физиологическим, доз мелатонина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 24 молодых (в возрасте 19 – 21 года) здоровых добровольцев обоего пола для исследования брали из пальца кровь (0,1 мл) в зимнее время (февраль) в одно и то же время суток (11 – 12 ч), натощак. Учитывали уровень гемоглобина, в тонком мазке крови определяли число эритроцитов и разных видов лейкоцитов, а также отдельные морфологические характеристики клеток.

Для этой цели использовали микроскоп МЕКОС-Ц1 (фирма «Юнимед», Москва), представляющий комплекс аппаратно-программного автоматизированного определения фотометрических параметров форменных элементов крови. Предназначенная для решения таких задач базовая программа (МЕКОС-АМК) давала возможность, помимо рутинных параметров, в автоматизированном режиме количественно учитывать анизоцитоз и пойкилоцитоз, формировать кривые Прайса-Джонса, гистограммы распределения эритроцитов по оптической плотности и форме. Программная компонента «денситоморфометрия» позволяла также выделять отдельные объекты, регистрировать их размеры (площадь, периметр, форму, удельную оптическую плотность, ядерно-цитоплазматическое соотношение), проводить статистический анализ полученной выборки. В качестве математического аппарата для обработки результатов был использован стандартный пакет компьютерных программ.

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

Все испытуемые были разделены на две неравные подгруппы. Большинство (18 человек) в течение 10 дней получало ежедневно за 1 ч до сна мелатонин (0,75 мг), меньшая часть (6 человек) по той же схеме — плацебо. Кровь для анализа брали дважды: перед началом и по окончании курса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под влиянием низкой дозы мелатонина у клинически здоровых людей обнаружены изменения в картине эритро- и лейкопоза. Сдвиги отмечались со стороны числа форменных элементов и их морфологических характеристик.

За исключением двух испытуемых у всех остальных после повторных приёмов мелатонина заметно возросло количество эритроцитов. В целом по группе рост оказался статистически значимым ($с\ 4,1 \pm 0,07$ до $4,4 \pm 0,06 \cdot 10^{12}/л$; $p < 0,01$) (рис. 1, А), тогда как у лиц, получавших плацебо, такого эффекта не наблюдали ($3,9 \pm 0,1$ и $4,0 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$ соответственно). Как оказалось, существенное значение для выраженности фармакологического ответа имело исходное содержание красных кровяных телец. После того, как всех испытуемых разделили на две подгруппы — с относительно низким ($3,25 \pm 0,16 \cdot 10^{12}/л$) и высоким ($4,02 \pm 0,025 \cdot 10^{12}/л$) исходным содержанием клеток — удалось установить, что первые гораздо сильнее реагировали на вещество (рис. 1, Б и В).

Отмечена и определённая перестройка в клеточном составе эритроцитов. В частности, достоверно снизилось число пойкилоцитов ($с\ 23,16 \pm 2,48$ до $17,4 \pm 1,5\ %$; $p < 0,05$). При этом наиболее значимый сдвиг произошел со стороны клеток-дегенератов ($с\ 16 \pm 1,74$ до $12,4 \pm 1,06\ %$; $p < 0,05$), уменьшение же количества эллиптоцитов и укушенных форм носило лишь характер тенденции.

Одновременно с увеличением эритроцитарной массы под действием гормона у большинства испытуемых (16 из 18) найдено отчётливое повышение содержания гемоглобина ($с\ 122,8 \pm 2,41$ до $131,7 \pm 2,1\ г/л$; $p < 0,01$). И здесь индивидуальный анализ выявил ту же, ранее показанную, закономерность: эффект мела-

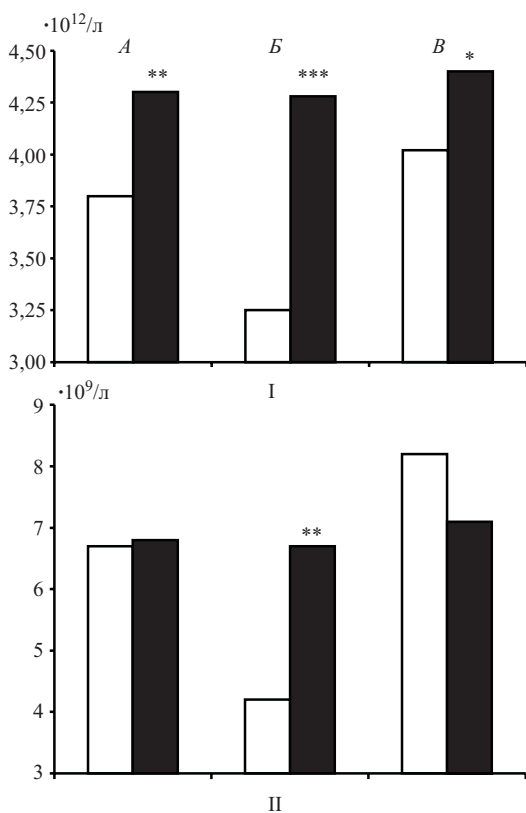


Рис. 1. Влияние мелатонина на содержание эритроцитов (I) и лейкоцитов (II) во всей группе (A) и у лиц с исходно низким (B) и высоким (B) числом клеток.

Здесь и на рис. 2: по оси ординат — количество клеток, светлые столбики — до, заштрихованные — после применения мелатонина. Отличия достоверны от исходного уровня: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

тонина во многом определяется величиной исходного показателя. Наиболее отчётливо количество гемоглобина выросло у 8 человек с относительно низким его уровнем (с $115 \pm 1,9$ до $129 \pm 2,5$ г/л, $p < 0,001$, прирост 12,2 %) и гораздо слабее на фоне высокого показателя (6 человек, с $130 \pm 2,3$ до $134,1 \pm 3,2$ г/л, прирост 3,1 %). Указанные сдвиги достаточно специфичны для мелатонина, коль скоро отсутствовали в группе плацебо, где содержание гемоглобина не менялось ($120,8 \pm 1,96$ до и $119,2 \pm 2,2$ г/л после приёма пустышки).

Анализ влияния мелатонина на общее число лейкоцитов у всей группы испытуемых, как и в контроле с использованием плацебо, не позволил обнаружить каких-либо заметных изменений. Однако и в этом случае более информативным оказался индивидуальный подход. С учётом исходного числа лейкоцитов в периферической крови было выделено три категории лиц (по 6 человек в каждой подгруппе): с низким, средним и повышенным числом клеток. Гормон достоверно увеличил количество лейкоцитов в первой подгруппе (с $4,2 \pm 0,23$ до $6,76 \pm 0,9 \cdot 10^9/л$; $p < 0,01$), значимо не изменил их содержания во второй ($6,1 \pm 0,21$ и $7,02 \pm 0,73 \cdot 10^9/л$) и даже несколько понизил в тре-

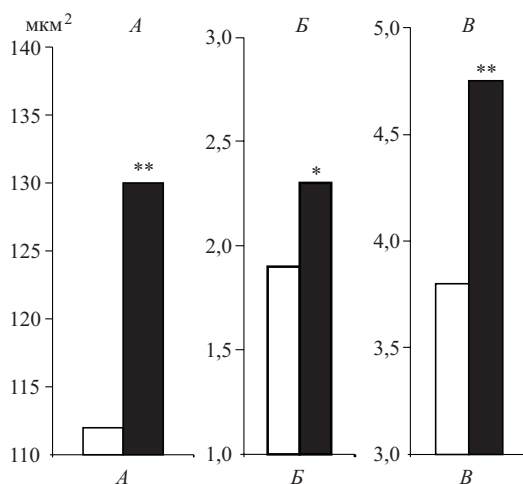


Рис. 2. Площадь клеток (A), количество сегментов ядра (B) и удельная оптическая плотность цитоплазмы (B) сегментоядерных нейтрофилов у испытуемых с исходно низким количеством лейкоцитов до и после применения мелатонина.

Обозначения те же, что на рис. 1.

теей (с $8,2 \pm 0,93$ до $7,08 \pm 0,46 \cdot 10^9/л$) (рис. 1, II). Подобные данные дают право констатировать особую, модуляторную природу фармакологического эффекта.

Наряду с изменением общего числа лейкоцитов мелатонин вызывал и определённую перестройку лейкоцитарной формулы. Прежде всего, в среднегрупповых показателях следует отметить заметное уменьшение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов (с $4 \pm 0,5$ до $2,7 \pm 0,6$ %; $p < 0,05$) при отсутствии значимых изменений со стороны сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов. В подгруппе лиц с низкими исходными значениями числа лейкоцитов достоверно нарастало количество как лимфоцитов (с $33 \pm 2,6$ до $36,2 \pm 3$ %), так и моноцитов (с $6,1 \pm 0,7$ до $9,3 \pm 1,1$; $p < 0,05$).

Судя по денситоморфометрическим данным, мелатонин меняет и некоторые морфологические характеристики лейкоцитов. В наибольшей степени это положение касается состояния клеток у лиц с исходно низким их содержанием в крови. Наряду с увеличением абсолютного количества сегментоядерных форм, обнаружено статистически значимое повышение площади самих клеток с $112 \pm 3,3$ до $130 \pm 4,1$ мкм² ($p < 0,05$). Поскольку возрастали площади и цитоплазмы, и ядра, ядерно-цитоплазматическое соотношение практически не менялось ($0,42 \pm 0,029$ и $0,44 \pm 0,01$). Одновременно увеличивалось число сегментов в ядрах этих лейкоцитов (с $1,9 \pm 0,04$ до $2,3 \pm 0,07$; $p < 0,05$). Кроме того, существенно повышалась оптическая плотность цитоплазмы, отражающая функциональную зрелость и активность клетки (с $3,8 \pm 0,2$ до $4,72 \pm 0,3$ единиц; $p < 0,01$) (рис. 2).

Если оценивать ситуацию в целом, то одним из самых стабильных и отчётливых фармакологических сдвигов со стороны белой крови, который характерен

для всех испытуемых, является снижение мелатонина как абсолютного числа так и процентного содержания в лейкоцитарной формуле палочкоядерных клеток. С другой стороны, денситоморфометрическая оценка сегментоядерных элементов, указывающая на увеличение в определённых условиях их площади и удельной оптической плотности, позволяет говорить об усилении веществом степени зрелости этих клеток.

Таким образом, согласно полученным результатам, эпифизарный гормон в низкой дозе, близкой его естественному содержанию в крови, и к тому же у молодых здоровых людей обнаруживает отчётливые гематотропные свойства. Они отличаются типичным для мелатонина и в других ситуациях модуляторным, нормализующим характером воздействия на разные физиологические показатели [2]. В данном исследовании это проявлялось в том, что наиболее выраженный рост числа эритроцитов и лейкоцитов найден у лиц с наименьшим их содержанием, когда же отмечалась тенденция к относительному лейкоцитозу, количество клеток скорее снижалось. О сдвиге в сторону нормализации гемопоэза говорит и некоторая перестройка лейкоцитарной формулы и морфологии лейкоцитов.

Полученные сведения о влиянии мелатонина на систему крови в целом не новы. В пользу этого ранее представлен ряд экспериментальных и клинических доказательств. Так, при системном введении гормон повышал количество эритроцитов у птиц и крыс. Добавление его к культуре клеток человека и животных предупреждало их гемолиз, обусловленный различными цитотоксическими воздействиями [4, 7, 10].

По имеющимся литературным сведениям, мелатонин вмешивается и в процессы лейкопоэза. В частности, он может усиливать образование лимфоцитов и нейтрофилов, активировать выработку ими цитокинов, а в опытах *in vitro* защищать те и другие от химического или лучевого повреждения, ограничивать лимфоцитарный апоптоз в костном мозге [5, 8, 11].

В основе регуляторного, в том числе протекторного контроля гормона за различными сторонами гемопоэза лежат, по-видимому, как системные, так и местные эффекты. Известно, что посредством различных механизмов мозговая железа эпифиз и её биологически активные соединения, в первую очередь мелатонин, обеспечивают защиту организма от разного рода негативных воздействий, в том числе за счёт коррекции деятельности центральной нервной системы и иммунно-

го статуса [1]. Вместе с тем возможна и прямая гормональная модуляция активности клеток крови через идентифицированные на мембранных и в ядрах эритроцитов и лейкоцитов специфические места связывания мелатонина [6, 9].

Тем самым собственные и литературные данные свидетельствуют о важной и притом позитивной роли эпифизарного гормона в регуляции системы крови. Это позволяет ставить вопрос о целесообразности использования данного “мягко” действующего естественного эндогенного модулятора с лечебными целями в гематологической практике.

ВЫВОДЫ

1. Повторные приёмы мелатонина в низкой дозе (1 мг) вызывали у молодых клинически здоровых людей повышение числа эритроцитов и гемоглобина крови, особенно успешно на фоне пониженных значений обоих показателей.

2. Мелатонин оказывал модуляторное воздействие на систему белой крови со значимым ростом числа лейкоцитов у лиц с исходно более низкой величиной показателя и несколько ограничивал их количество в условиях относительного лейкоцитоза. Гормон менял денситоморфометрические характеристики клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Успехи физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
2. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Пробл. эндокринолог.*, **37**(3), 65 – 68 (1991).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 73 – 80 (2002).
4. M. Allegra, C. Gentile, and L. Tesoriere, *J. Pineal. Res.*, **32**(3), 187 – 193 (2002).
5. T. W. Fischer, G. Scholz, B. Knoll, et al., *J. Pineal. Res.*, **37**(2), 107 – 112 (2004).
6. S. Garcia-Maurino, D. Pozo, J. R. Calvo, et al., *J. Pineal Res.*, **29**(3), 129 – 137 (2000).
7. M. G. Karimungi and B. N. Joshi, *Biol. Signals*, **5**(5), 283 – 290 (1996).
8. A. J. Othman, S. Al Sharawy, and M. A. El-Missuri, *Pharmacol. Res.*, **50**(3), 301 – 307 (2004).
9. M. J. Pablos, M. T. Agapito, A. Menendez-Pelaez, et al., *J. Cell Biochem.*, **60**(3), 317 – 321 (1996).
10. A. K. Pati and G. Gupta., *Indian J. Exp. Biol.*, **30**(3), 173 – 177 (1992).
11. Q. Yu, S. C. Miller, and D. G. Osmond, *J. Pineal Res.*, **29**(2), 86 – 93 (2000).

Поступила 13.05.05

MELATONIN EFFECT ON THE HEMATOLOGICAL INDICES OF HEALTHY HUMANS

E. B. Arushanyan, E. V. Beier, O. A. Mastiyagina, S. S. Mastiyagin, and G. I. Sidorenko

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

The chronic administration of pineal hormone melatonin (1 mg) in healthy humans leads to a significant increase in the hemoglobin level and erythrocyte number, especially on the background of low values of both indices. Melatonin also modulates the leukocyte number and morphological characteristics of leukocytes.