

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### МЕЛАТОНИН ПРИ АУТОИММУННОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Э. Б. Арушанян<sup>1</sup>

Некоторым аутоиммунным и аллергическим заболеваниям (системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и др.) сопутствуют нарушения выработки гормона мелатонина (МТ) эпифизом и периферическими тканями. Введение препаратов МТ при такой патологии животным и людям демонстрирует наличие у него протекторных свойств. Эти сведения позволяют рекомендовать более широкие испытания лечебных возможностей МТ при аутоиммунных болезнях для последующего внедрения в клиническую практику.

**Ключевые слова:** мелатонин; аутоиммунные заболевания; терапия.

Согласно многочисленным экспериментальным и клиническим данным, полученным в последние годы, основной гормон мозговой железы эпифиза мелатонин (МТ) обладает широким спектром фармакологических свойств и лечебных возможностей [3]. Поскольку у МТ обнаружена способность модулировать функцию иммунной системы и оказывать противовоспалительное действие [1, 5, 42, 48 и др.], возникает вопрос о целесообразности его использования при заболеваниях аутоиммунного и аллергического характера. Однако, как указывается в аннотации к мелаксену (препарат мелатонина, выпускаемый фирмой Unipharm и разрешённый для применения в России), именно они служат противопоказаниями для его назначения. В чём же причина столь явного несоответствия между теоретическими предпосылками и реальными условиями использования вещества? На наш взгляд, принципиально важно разобраться в этой проблеме, отнюдь не второстепенной для понимания фармакодинамики и клинических возможностей МТ, на примере некоторых видов патологии такого рода. К числу наиболее распространённых аутоиммунных нарушений традиционно относят системную красную волчанку, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, а примерами заболеваний аллергического характера с ярко выраженным иммунным компонентом могут служить бронхиальная астма, атопический дерматит, экзема. Как же выглядят в подобной ситуации процессы выработки гормона эпифизом и эффекты экзогенного МТ?

**Системная красная волчанка (СКВ)**, как известно, представляет собой диффузное заболевание соединительной ткани с активацией иммунной системы и повышенной продукцией антител. СКВ чаще наблюдается у женщин. Её проявлениями нередко служат поражения не только кожных покровов, но также почек и

суставов. Генез этой тяжёлой патологии до конца не расшифрован, однако, есть основания подозревать участие в нём и эндокринных механизмов. Результаты некоторых и пока немногочисленных экспериментальных и клинических исследований, приводимых далее, позволяют говорить о возможной заинтересованности в СКВ эпифизарного МТ.

На экспериментальной модели СКВ, воспроизводимой на мышцах линии MRL/MP-fas (lpr), впервые обнаружено, что плазменные уровни МТ и кортикостерона у них, в отличие от обычных животных, лишены естественной суточной ритмичности и не сопряжены с циклом свет/темнота. Как предполагалось, это должно отрицательно влиять на развитие Т-клеток в тимусе, облегчая формирование аутоиммунных заболеваний [38]. Позднее на той же популяции мышей выявлена недостаточность противовоспалительного ИЛ-10, обостряющая развитие патологии с увеличением выраженности гломерулонефрита, поражения кожи и рост числа лимфоцитов-продуцентов гамма-интерферона. Напротив, введение МТ (30 мг/кг с питьём в течение месяца) снижало плазменные уровни антител и воспалительных цитокинов с усилением секреции ИЛ-10 [30].

Степень иммуномодуляторных возможностей МТ, показанных на данной модели СКВ, зависит от половой принадлежности животных. У самок мышей, которые получали вместе с МТ тестостерон, отмечено усиление продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухолей) и, наоборот, снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Та же зависимость показана у самцов в случае одновременного использования МТ и эстрадиола [30]. Иными словами, эти наблюдения подтверждают, что эффективность МТ при СКВ в определённой мере определяется гендерным статусом организма.

Сходные результаты получены при изучении другой модели СКВ, связанной с инъекциями мышам приста-на. У таких животных отмечается рост титра антител и

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

продукции цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6. Повторное применение МТ внутрь в широком диапазоне доз (0,01 – 1 мг/кг) через несколько недель после приступа способствовало нормализации иммунного статуса с уменьшением степени поражения почек [56]. Показано [55], что МТ (20 мг/кг) ослаблял проявления мембранозного нефрита у мышей, спровоцированного приступом, за счёт сочетания антиоксидантного, антиапоптозного и иммуномодуляторного эффектов.

У женщин, страдавших СКВ, выявлено пониженное плазменное содержание МТ, низкий уровень которого прямо коррелировал с выраженностью аутоиммунного процесса [49]. В опытах *in vitro* добавление МТ к периферическим лейкоцитам, полученным из крови больных СКВ, с одной стороны, усиливало формирование противовоспалительных факторов, а с другой, ограничивало иммунную депрессию клеток с увеличением числа Трег элементов, экспрессирующих FOXP3 [43]. Подобные данные позволяли исследователям ставить вопрос о целесообразности использования МТ для моно- или комплексной терапии СКВ, но отнюдь не указывали на противопоказания для его назначения при этом заболевании.

**Рассеянный склероз (РС)** является ещё одним тяжёлым хронически протекающим аутоиммунным заболеванием с выраженными нейродегенеративными процессами в ЦНС в виде прогрессирующего разрушения миелиновых оболочек нервных клеток. Миелин, замещаемый чужеродным белком прионом, превращается в антиген, который включает иммунную аутоагрессию. Известно, что к развитию РС предрасполагает ряд экзо- и эндогенных факторов. Недостаточности МТ среди них должна быть отведена заметная роль. Согласно гипотезе, выдвинутой в начале 90-х годов минувшего века [50], нарушение нормальных взаимодействий между эпифизом и иммунной системой вследствие эпифизарной гиподисфункции вносит существенный вклад в патогенез РС. Полученные позднее немногочисленные экспериментальные данные и более обширные результаты клинических наблюдений служат тому подтверждением.

Для воспроизведения симптомов РС на грызунах была предложена экспериментальная модель аутоиммунного энцефаломиелита, который по гистопатологической картине напоминает РС у людей. Как установлено в таких условиях, если иммунизация крыс специфическими миелиновыми пептидами (эпитомами) провоцировала тяжёлое поражение ЦНС, то повторное введение на этом фоне МТ (5 мг/кг, 15 дней) отчётливо тормозило начало развития патологического процесса и ограничивало его проявления. Предполагается, что причиной защитного действия эпифизарного гормона могло служить угнетение продукции внутриклеточных молекул адгезии (ICAM-1) в спинном мозге [31]. Другой моделью экспериментальной демиелинизации мозговых структур служат последствия хронической заправки мышей купризом. И в по-

добной ситуации повторное применение МТ способствовало ограничению деструктивных процессов в центральных нейронах с одновременным подавлением сопутствующего окислительного стресса и восстановлением дыхательной активности внутриаксональных митохондрий [33].

Существует ряд прямых и косвенных клинических свидетельств заинтересованности МТ в генезе РС у людей. Прежде всего они касаются особенностей выработки и метаболизма эпифизарного гормона. В частности, определение в моче больных его основного метаболита 6-оксиМТ выявило снижение клиренса МТ, по сравнению со здоровыми лицами. Наряду с этим, для объективной оценки колебаний уровня МТ в слюне пациентов с РС оказался важным учёт возрастного фактора. Установлен также чёткий параллелизм между плазменными значениями МТ и фактора некроза опухолей у больных РС в отличие от испытуемых контрольной группы [22, 24]. На основании анализа показателей крови пациентов с РС представлены аргументы в пользу дезорганизации при заболевании процессов синтеза и рецепции МТ [45]. Наконец, некоторые исследователи, полагая, что ключевую роль в патогенезе РС может играть дефицит солнечного облучения и витамина D, рассматривают МТ с этих позиций в качестве медиатора лечебных возможностей витамина [25].

Существует ряд не прямых доказательств, указывающих на вероятное участие дефицита МТ в происхождении РС. Например, для него типичны грубые расстройства сна, имеющие иммунологическую природу. Между тем МТ является естественным гипнотиком, нарушение выработки которого обуславливает разного рода инсомнии [1]. Далее, эпифиз посредством МТ вовлечён в организацию циркадианного периодизма многих физиологических функций. Его дефицит служит источником различных дизритмий, тогда как последние в свою очередь предрасполагают к развитию эпифизарной недостаточности. В этой связи показательно, что провоцирующая её сменная работа у молодых людей оказывается фактором риска для развития РС [29].

Приведённые сведения можно рассматривать в качестве указаний на недостаточность (дефектность) в судьбе МТ у больных РС, а потому служат оправданием для его использования в качестве лечебного средства. Действительно, повторное назначение МТ (по 5 мг, 90 дней) пациентам наряду с повышением антиоксидантного статуса заметно улучшало у них качество жизни с ослаблением нарушений сна и оптимизацией иммунологических показателей [11]. Описан также уникальный случай, когда больная РС с хорошим результатом в течение нескольких лет ежедневно получала большие (от 50 до 300 мг) дозы МТ [39].

На клеточном уровне одним из важных механизмов РС может служить усиление окислительного стресса с последующим повреждением центральных нейронов. Регулярное применение МТ (10 мг ежедневно в тече-

ние 30 дней) у больных РС увеличивало антиоксидантный статус организма с восстановлением активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутаза) в эритроцитах. Особенно чёткий результат получен при лечении прогрессирующей формы заболевания [44]. В качестве ещё одного аргумента в пользу роли нормализации оксидантного статуса организма для борьбы МТ с РС можно сослаться на тот факт, что успешно применяемый при этом заболевании натализумаб одновременно с ограничением окислительного стресса неизменно повышал содержание МТ в плазме крови больных РС [13].

Изложенные сведения и сочетание в фармакологии МТ антиоксидантных, противовоспалительных, иммунотропных и нейропротекторных свойств позволяют ставить вопрос о целесообразности его более широкой апробации и последующего использования в практике терапии тяжёлого аутоиммунного недуга, каковым является РС [20, 47].

**Ревматоидный артрит (РА).** Другая относительно распространённая форма аутоиммунной патологии — суставные поражения в виде РА. Он характеризуется хроническим воспалительным процессом в суставах с эрозиями в хрящевой и костной ткани, гиперплазией синовиальных мембран и инфильтрацией их иммунными клетками. Основным инициатором аутоиммунного ответа служат активированные CD4 Т-клетки, побуждающие моноциты, макрофаги и синовиальные фибробласты к продукции воспалительных цитокинов. У человека РА проявляется в припухлости и болезненности суставов с циклическим течением на протяжении суток и максимальной выраженностью симптомов чаще в утренние часы. В эксперименте РА обычно моделируют в опытах на грызунах субплантарным введением коллагена либо адьюванта Фрейнда (ослабленные микобактерии туберкулёза) с антигенными свойствами. Оба индуктора провоцируют суставной отёк, болевой синдром и лихорадку, т.е. состояние, близкое по картине РА у человека.

МТ обладает сочетанием иммунотропных, противовоспалительных и анальгетических свойств [2, 5], к тому же, как показано выше на примере СКВ и РС, ещё и способностью противодействовать аутоиммунным процессам. В этой связи правомерно ожидать его вовлечение в генез ревматоидной патологии и *a priori* предполагать наличие у гормона противоревматической активности. Однако на деле всё обстоит сложнее, поскольку экспериментальные и клинические сведения о вкладе МТ в РА в сравнении с другими формами аутоиммунных заболеваний отличаются наибольшей разноречивостью.

В первую очередь, противоречивость обнаруживается при сравнении результатов изучения эффектов МТ на разных моделях РА в эксперименте. Например, по наблюдениям [27] однократное его введение (1 мг/кг) мышам усиливало выраженность артрита, индуцированного местным применением коллагена с

повышенной продукцией Т-клеток. Позднее исследователи на той же модели продемонстрировали вполне предсказуемое ослабление признаков артрита у эпифизэктомированных мышей [28].

Приведённым сведениям противоречат результаты исследования [16], а также наши собственные данные. В обоих случаях объектом изучения служили крысы с РА, вызванным локальным применением адьюванта Фрейнда. По наблюдениям указанных авторов, регулярные профилактические инъекции МТ в широком диапазоне доз (от 1 до 100 мкг/кг) задерживали развитие РА и ослабляли его выраженность. Это согласуется с нашим выводом, сделанным на той же модели при оценке поведенческих эффектов и гуморальных сдвигов, вызываемых МТ.

Как установлено нами [6, 8], повторные инъекции МТ (1 и 5 мг/кг в течение недели) крысам с адьювантным РА оптимизировали поведение и гематологические показатели в сравнении с контрольными животными. Под влиянием гормонального препарата повышалась исходно пониженная двигательная активность животных с ограничением тревожности. Отмечалась также более адекватная перестройка ритма суточной подвижности, дезорганизованной при воспалении. По этим критериям МТ был близок или превосходил нестероидное противовоспалительное средство диклофенак. В лучшую сторону от препарата сравнения МТ отличался и по действию на эндокринные показатели, факторы воспаления и иммунитета, определяемые в крови. В частности, повышая плазменную концентрацию МТ, он приводил к понижению сопряжённого с ним уровня кортикостерона. Одновременно значимо снижалось содержание лейкоцитов, С-реактивного белка, ЦИК и ревматоидного фактора. Иными словами, представляется возможным на данной экспериментальной модели констатировать существование у МТ отчётливых противоревматических свойств.

Описанные находки совпадают с результатами экспериментальных работ и некоторых других исследователей. Так, по наблюдениям [36, 37], у крыс с адьювантным артритом даже кратковременное (3 дня) введение МТ в повышенных дозах (50 и 60 мг/кг) заметно ограничивало отёк конечности с одновременным резким повышением болевого порога и синхронизацией базального ритма покой/активность. Указанные эффекты МТ усиливались при его сочетании в низкой дозе с дексаметазоном (0,25 мг/кг). В опытах на другой модели воспалительного поражения сустава, вызванного субплантарной инъекцией в заднюю лапу крыс каррагина, также обнаружено уменьшение местного отёка и ослабление болезненности под влиянием МТ (0,5 и 1 мг/кг) при синергизме гормона с индометацином (5 мг/кг) [19].

Тем самым, есть достаточно оснований, чтобы по результатам большинства экспериментов предполагать наличие у МТ противоревматического действия. С этим заключением не согласуются лишь данные, по-

лученные у животных другого вида (мышь) и при использовании только коллагенового артрита. К сожалению, ясности в этой проблеме не становится больше при знакомстве с результатами оценки гормонального статуса больных РА.

Известно, что в естественных условиях МТ в организме человека и животных участвует в организации более чёткого циркадианного ритма физиологических функций. При этом существует определённая динамика его выработки эпифизом с максимумом в полночь. Как свидетельствует определение плазменного уровня МТ у пациентов с РА на протяжении суток, в большинстве случаев их отличает дезорганизация циркадианного периодизма деятельности эндокринных желёз с повышением секреции МТ, напротив, в утренние часы. Именно в это время у большинства больных происходит обострение клинической симптоматики заболевания с усилением скованности и ухудшением психоэмоционального состояния, совпадающие с признаками иммунной стимуляции. Отсюда, исходя из существования у МТ иммуномодуляторной активности, резонно было считать его гиперсекрецию ответственной за утяжеления РА [17, 18]. Однако, по данным корреляционного анализа, полного соответствия между выраженностью симптомов РА и содержанием МТ в крови всё-таки нет, хотя существование при этом молекулярной патологии в механизмах циркадианной ритмики особых сомнений не вызывает [12]. В этой связи возникает вопрос: «Почему бы не принять утренний подъём плазменного уровня МТ с его универсальными протекторными свойствами за своеобразную компенсаторную (и не реализованную!) реакцию, направленную на устранение возникшей эндокринной дисрегуляции, природа которой, впрочем, по-прежнему остаётся неясной?»

Несмотря на некоторую разноречивость представленных фактов и неопределённости вклада МТ в генез РА, тем не менее сегодня, на наш взгляд, нет оснований, чтобы категорически говорить о нецелесообразности его использования в качестве лечебного средства при ревматоидной патологии. В том убеждает и собственный, пока небольшой, опыт предварительного изучения возможностей МТ у больных РА. Курсовое назначение препарата (мелаксен, 3 мг в течение 10 дней) немногочисленной группе лиц (10 человек) с диагностированным РА заметно оптимизировало, по сравнению с плацебо, сон и психоэмоциональный статус больных, правда, без иных признаков клинического улучшения. Однако, с другой стороны, случаев ухудшения состояния больных и гематологических показателей также не было отмечено. Как полагаем, это даёт право присоединиться к мнению, по которому включение МТ в комплексную терапию РА в сочетании с базисными препаратами является оправданным [35].

**Атопический дерматит (АД) и экзема.** По современным представлениям, в основе этих заболеваний лежит иммунопатологический механизм с запуском

выброса из тучных клеток различных медиаторов воспаления и последующим поражением кожи.

Заподозрить участие МТ в генезе АД позволяют несколько моментов. Во-первых, существование в основе заболевания иммунологического дефекта и наличие у МТ иммуномодуляторных свойств, ранее неоднократно отмечавшихся. Во-вторых, связь патологического процесса с усилением окислительного стресса и накоплением в различных слоях кожи свободных радикалов [46], тогда как МТ выступает в роли активного антиоксиданта [2]. В-третьих, в ткани кожи, подобно эпифизу, обнаружены основные механизмы, связанные с синтезом местного, регионального МТ. К тому же для реакции на него и гуморальный гормон здесь представлена высокая плотность специфических МТ рецепторов I и II типа [10]. Всё это в совокупности позволяет говорить о существовании в коже локальной МТергической системы с защитными свойствами, противостоящей неблагоприятным внешним воздействиям, в том числе аллергического и аутоиммунного характера [51].

Действительно, имеется ряд экспериментальных и клинических доказательств дезорганизации функции эпифиза, а также наличия защитных свойств у экзогенного МТ при некоторых заболеваниях кожи. Например, его введение на модели АД у грызунов тормозит прогрессирование кожных поражений с параллельным падением уровня плазменных провоспалительных цитокинов. Местная аппликация растворов МТ ограничивает повреждение кожи, вызываемое у линии NC/Nga мышей динитрофторобензеном со снижением общего титра IgE и принимаемое за модель АД [34, 41].

У больных АД и экземой обнаруживается пониженное содержание МТ в крови, если судить по резкому ограничению экскреции с мочой сульфатоксиМТ в течение суток. Знаменательно, что это совпадает с грубыми нарушениями ночного сна, которые удавалось корректировать применением препаратов МТ [15]. По нашим наблюдениям, сделанным на значительной группе больных истинной экземой [4], регулярное назначение даже небольшой дозы МТ (1 мг на ночь) давало более отчётливый терапевтический эффект, чем традиционная терапия заболевания. Этому соответствовали нормализация иммунного статуса и улучшение психо-эмоционального состояния пациентов. Согласно другим сведениям, повторное назначение МТ, равно как и его прекурсора L-триптофана, оказывало заметное лечебное и профилактическое действие при контактном дерматите [40].

**Бронхиальная астма (БА).** Как известно, данное заболевание базируется на специфических иммунологических и неспецифических механизмах. На вероятную патогенетическую связь БА с ограничением секреторной деятельности эпифиза указывают результаты изучения плазменного содержания и экскреции МТ у больных, страдавших БА.

По данным повторных определений уровня МТ в крови или слюне пациентов с заболеванием разной выраженности, для них характерны сглаживание или даже инверсия обычной кривой суточной динамики образования гормона. Это может ассоциироваться также с деформацией циркадианного ритма выработки кортизола [23]. Низкие значения плазменного уровня МТ у больных БА совпадают с пониженным содержанием в эритроцитах супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, что позволяет связывать заболевание с усилением процессов окислительного стресса [26]. В то же время выраженные антиоксидантные свойства МТ признают за ведущий фактор его терапевтической активности при разных формах патологии [2]. У пациентов с аспириновой БА пониженную продукцию МТ объясняют недостаточным его синтезом тромбоцитами, которые, переходя в активированное состояние, способны секретировать ряд факторов, провоцирующих бронхоспазм [21].

Подобные сведения позволяют предполагать не провокационную, но скорее защитную роль МТ в генезе астматической патологии. Подтверждением отчасти служат некоторые экспериментальные находки и клинические результаты использования его у больных людей. Так, при моделировании овоальбумином астматического статуса у крыс возникающие при этом лимфоцитоз и эозинофилия совпадали с ухудшением проходимости бронхов и ростом ядерного фактора (NFκаррaB) — критического транскрипционного фактора для экспрессии многих цитокинов. Недельное профилактическое введение МТ (10 мг/кг) ограничивало указанные признаки воспалительного процесса и снижало продукцию окиси азота в бронхоальвеолярной жидкости животных [54].

С другой стороны, повторное назначение мелаксена (по 3 мг, 12 дней) пациентам с БА улучшало их общее состояние с нормализацией ночного сна, снижением тревожности и частоты приступов удушья, восстановлением исходной циркадианной ритмики внешнего дыхания [9]. Пептидные препараты, созданные на основе белковых соединений эпифиза и восстанавливающие уровень эндогенного МТ, — эпифаламин и эпифамин эффективны у астматических пациентов в качестве корректоров средств базисной терапии [7]. По другим наблюдениям, МТ (3 мг, 4 недели) достоверно, по сравнению с плацебо, не улучшая симптомы самой астмы, отчётливо нормализовал сон у таких больных [14].

С приведёнными данными не согласуются результаты некоторых клинических работ. В частности, это касается так называемой ночной БА. При таком фенотипе заболевания ночное обострение его симптомов совпадает с повышенными плазменными значениями уровня МТ. В этом случае по неизвестной пока причине на первый план, очевидно, выходит провоспалительная способность гормона, являющаяся составной частью его иммуномодуляторной активности. В самом

деле, у пациентов с указанным вариантом заболевания, в отличие от лиц с обычной формой астмы, ночное повышение выработки МТ совпадает с усилением продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей-альфа) [52]. В качестве подтверждения данного положения можно было бы рассматривать результаты опытов на крысах, у которых после длительного (6 недель) применения высокой дозы МТ (50 мг/кг ежедневно!) обнаружено возрастание сократимости гладкой мускулатуры трахеи [32].

Впрочем, приведённые клинические сведения, как очевидно, относятся лишь к одному варианту болезни — ночной БА. Что же касается результатов цитированного экспериментального исследования, то они могут быть обусловлены неадекватным дозированием вещества. По многим наблюдениям, МТ в высоких дозах зачастую вызывает эффекты, отличные от тех, которые встречаются при использовании его в умеренных, более адекватных дозировках.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство современных экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о том, что секретируемый мозговой железой эпифизом и образующийся в периферических тканях МТ демонстрирует лечебные свойства при ряде заболеваний аутоиммунной и аллергической природы. Реже в литературе встречаются указания на его неэффективность или даже способность активировать патологический процесс. Однако такие разногласия не выходят за рамки обычной для любой фармакологической проблемы противоречивости фактов, связанной с расхождениями чаще методического характера, и не дают оснований утверждать о недопустимости назначения препаратов МТ больным с такого рода патологией.

Мало того, по нашему мнению, полученные в последние годы результаты всестороннего изучения эффектов МТ в эксперименте и клинике позволяют рекомендовать внедрение препаратов МТ в лечебную практику при таких заболеваниях как системная красная волчанка, рассеянный склероз, атопический дерматит. Подобная рекомендация базируется на сочетании в его фармакодинамике иммуномодуляторного, противовоспалительного, обезболивающего действия, а на клеточном уровне — на универсальной антиоксидантной активности. Даже если игнорировать такого рода специфические свойства, то применение МТ практически при любой форме патологии оправдывается, при безопасности его препаратов и способности нормализовать психоэмоциональный статус человека, стабилизировать различные ритмические процессы в организме, в том числе ограничивать нарушения ночного сна. Естественно, широкое использование МТ в будущем возможно только после дополнительных масштабных, рандомизированных и плацебо-контролируемых клинических испытаний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2006).
2. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(8), 44 – 48 (2012).
3. Э. Б. Арушанян, *Клин. мед.*, № 2, 4 – 8 (2013).
4. Э. Б. Арушанян, Д. Аль-Абси, В. В. Чеботарёв, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(3), 59 – 61 (2003).
5. Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, *Клин. мед.*, № 7, 18 – 22 (2013).
6. Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, В. А. Иванова и др. *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(3), 13 – 15 (2014).
7. Е. В. Евсюкова, В. Х. Хавинсон, В. И. Трофимов и др., *Клин. мед.*, № 9, 61 – 64 (2001).
8. С. С. Наумов, Э. Б. Арушанян, О. В. Каминская и др., *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*, Приложение, 123 – 134 (2014).
9. О. Н. Рагозин, М. В. Балякин, Е. И. Шарикова, *Клин. мед.*, № 2, 59 – 60 (2001).
10. D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, G. Venegas, et al., *Cell Mol. Life Sci.*, **71**, 2997 – 3025 (2014).
11. M. Adamczyk-Sowa, K. Pierzchala, P. Sowa, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **65**, 543 – 550 (2014).
12. M. Afkhamizadeh, M. Sahebari, S. R. Seyyed-Hoseini, *Rheumatol. Int.*, **34**, 1145 – 1153 (2014).
13. C. Bahamonde, C. Conde, E. Aquera, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **730**, 26 – 30 (2014).
14. F. L. Campos, F. P. de D. Silva-Junior, V. M. de Brun, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **170**, 947 – 951 (2004).
15. Y. S. Chang, Y. T. Chou, J. H. Lee, et al., *Pediatrics*, **134**, e397 – e405 (2014).
16. Q. Chen, W. Wei, *Int. Immunopharmacol.*, **2**, 1443 – 1449 (2002).
17. M. Cutolo, *Cur. Opin. Rheumatol.*, **24**, 312 – 318 (2012).
18. M. Cutolo, B. Villaggio, K. Otsa, et al., *Autoimmun. Rev.*, **4**, 497 – 502 (2005).
19. S. M. El-Shenaway, O. M. Abdel-Salam, A. R. Baiuomy, et al., *Pharmacol. Res.*, **46**, 235 – 243 (2002).
20. B. M. Escribano, A. L. Colin-Gonzalez, A. Santamaria, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **13**, 1096 – 1119 (2014).
21. H. V. Evsyukova, *Eur. Clin. Invest.*, **41**, 781 – 784 (2011).
22. N. Farhadi, S. Oryan, M. Nabiuni, *Biomed. J.*, **37**, 90 – 92 (2014).
23. G. H. Fei, R. Y. Liu, Z. H. Zhang, *Acta Pharmacol. Sin.*, **25**, 651 – 656 (2004).
24. T. Gholipour, T. Ghazizadeh, S. Badapour, et al., *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, **14**, 91 – 97 (2015).
25. D. Golan, E. Staun-Ram, L. Glass-Marmor, et al., *Brain Behav. Immunol.*, **32**, 180 – 185 (2013).
26. N. Gumral, S. Caliskan, F. Ozguner, et al., *Toxicol. Ind. Health.*, **25**, 411 – 416 (2009).
27. I. Hanson, R. Holmstadt, R. Mattsson, *J. Neuroimmunol.*, **39**, 23 – 30 (1992).
28. I. Hanson, R. Holmstadt, R. Mattsson, *Clin. Exp. Immunol.*, **92**, 432 – 436 (1993).
29. A. K. Hedstrom, T. Akerstedt, J. Hiller, et al., *Ann. Neurol.*, **70**, 733 – 741 (2011).
30. A. J. Jimenez-Caliari, S. Jimenez-Jorge, P. Molinero, et al., *J. Pineal Res.*, **45**, 204 – 211 (2008).
31. J. C. Kang, M. Ahn, J. S. Kim, et al., *J. Vet. Sci.*, **2**, 83 – 89 (2001).
32. E. Karasu-Minareci, Y. Kaya, B. F. Yildirim, *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, **11**, 246 – 251 (2012).
33. I. R. Kashani, Z. Rajabi, M. Akbari, et al., *Exp. Brain Res.*, **232**, 2835 – 2846 (2014).
34. T. H. Kim, J. A. Jungm, G. D. Kim, et al., *J. Pineal Res.*, **47**, 324 – 329 (2009).
35. A. Korkmaz, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**, 316 – 317 (2008).
36. G. Laste, L. Vidor, I. C. de Macedo, et al., *Chronobiol. Int.*, **30**, 1077 – 1088 (2013).
37. G. Laste, I. C. de Marcedo, J. Ripoll-Rozisky, et al., *J. Pain Res.*, **5**, 359 – 362 (2012).
38. O. Lechner, H. Dietrich, A. Oliveira dos Santos, et al., *J. Autoimmun.*, **14**, 325 – 335 (2000).
39. A. Lopez-Gonzalez, N. Alvarez-Sanchez, P. J. Lardone, et al., *J. Pineal Res.*, **58**, 173 – 177 (2015).
40. M. Majewska, K. Zajac, M. Zemelka, *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 125 – 132 (2007).
41. L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **15**, 13482 – 13493 (2014).
42. R. P. Markus, Z. S. Ferreira, P. A. Fernandes, *Neuroimmunomodulation*, **14**, 126 – 133 (2007).
43. P. Medrano-Campillo, H. Sarmiento-Soto, N. Alvarez-Sanchez, et al., *J. Pineal Res.*, **58**, 219 – 226 (2015).
44. E. Miller, A. Walczak, I. Majsterek, *J. Neuroimmunol.*, **257**, 97 – 101 (2013).
45. R. Naturajan, E. Einarsdottir, A. Riutta, et al., *J. Neuroimmunol.*, **250**, 106 – 110 (2012).
46. M. A. Ndiaye, M. Nihal, G. S. Wood, *Antioxid. Redox. Signal.*, **20**, 2982 – 2996 (2014).
47. G. Polimeni, E. Esposito, V. Bevelacqua, et al., *Front. Biosci.*, **19**, 429 – 446 (2014).
48. R. J. Reiter, J. R. Colvo, M. Karbownik, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **917**, 376 – 386 (2000).
49. R. Robeva, D. Tanev, G. Kirilov, et al., *Balkan. Med. J.*, **30**, 273 – 276 (2013).
50. R. Sandyk, *Int. J. Neurosci.*, **68**, 209 – 225 (1993).
51. A. T. Slominski, K. Kleszczynski, I. Semak, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **15**, 17705 – 17732 (2014).
52. E. R. Sutherland, M. C. Ellison, M. Kraft, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **112**, 513 – 517 (2003).

Поступила 01.07.15

## MELATONIN TREATMENT OF AUTOIMMUNE AND ALLERGIC PATHOLOGY

E. B. Arushanian

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

Some autoimmune and allergic diseases (systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, etc.) are accompanied with disturbances of the natural production of hormone melatonin by pineal gland and peripheral tissues. The administration of melatonin to animals and humans with such pathologies demonstrated showed a protective effect. It is proposed to carry out additional investigations of the possibility of using melatonin for the treatment of autoimmune disorders, after which it can be introduced into clinical practice.

**Keywords:** melatonin; autoimmune diseases; therapeutic significance.