

УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА В ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА ОТ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

УДК 616.9+615.35

© Э. Б. Арушанян

Ставропольская государственная медицинская академия

Ключевые слова:

мелатонин; инфекционная патология; защита организма.

Резюме

В обзоре представлены современные экспериментальные и клинические данные об антиинфекционных свойствах мелатонина, продуцируемого эпифизом и клетками периферических тканей. Обсуждены механизмы его защитного действия и терапевтические возможности препаратов мелатонина.

Мелатонин (МТ), идентифицированный лишь в середине прошлого века в качестве гормона мозговой железы эпифиза, быстро привлек к себе внимание исследователей в самых различных сферах экспериментальной и клинической медицины. Накопленные данные убедительно свидетельствовали об участии гормона в ограничении разных патологических состояний, что позволило рекомендовать его применение в качестве фармакологического препарата для комбинированной терапии многих заболеваний центральной нервной системы и внутренних органов [3, 4, 10, 44, 46 и др.]. Вместе с тем сегодня представлены доказательства способности МТ обеспечивать также ограничение инфекционной патологии у животных и человека. Обобщению этих сведений и посвящена настоящая работа.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛАТОНИНА

Благодаря совместным усилиям специалистов из сопряженных медико-биологических дисциплин, к настоящему времени стали известны процессы, которые сопутствуют синтезу МТ и определяют его функциональное значение. Эти сведения, вкратце приводимые в дальнейшем, подробно освещены в серии обзорных публикаций [1, 2 и др.].

Синтез индольного соединения МТ в секреторных клетках эпифиза, пинеалоцитах, происходит в несколько этапов, начальным звеном которого служит триптофан, через серотонин и N-ацетилсеротонин превращающийся в конечный гормон. Образованный МТ секретируется преимущественно в ликвор, откуда поступает в сосудистое русло, а затем током крови разносится по всему ор-

ганизму. В различных мозговых структурах и периферических органах эффекты гормона реализуются посредством специфических мембранных рецепторов (преимущественно типа МТ1 и МТ2), а также внерецепторным путем в цитозоле.

Знаменательно, что образование эпифизарного МТ вне зависимости от видовых особенностей животных максимально выражено в темный и минимально в светлый периоды суток. Это обстоятельство дает основание считать эпифиз важной хронотропной железой, которая за счет тесных морфофункциональных связей с водителем суточного ритма — супрахиазматическими ядрами гипоталамуса — обеспечивает циркадианные колебания различных физиологических функций. Учитывая факт преимущественной секреции МТ в темное время суток, ему стали приписывать непосредственную заинтересованность в формировании цикла сон-бодрствование. В результате за МТ закрепилась репутация естественного организатора биологических ритмов — хронобиотика и натурального гипногенного агента.

Описанные представления сформировались на основе многолетнего изучения физиологии эпифиза и секретируемых им биологически активных соединений. Между тем уже в 70-е годы минувшего века иммуногистохимическая техника позволила установить, наряду с эпифизарным, существование собственного МТ в различных периферических тканях. Содержащие такой периферический гормон в большинстве своем энтерохромаффинные клетки наиболее полно представлены в различных частях желудочно-кишечного тракта, но он также образуется клеточными элементами сетчатки глаза, крови, легких и других органов [9, 14 и др.].

Как и в эпифизе, такой МТ проходит аналогичные этапы синтеза при участии тех же ферментов. Знаменательно, что его общее количество в ткани этих органов в десятки раз превосходит уровень плазменного МТ эпифизарного происхождения. После удаления эпифиза исчезают суточные колебания содержания гормона в плазме крови, но за счет периферических клеточных элементов в дневные часы он продолжает в определенном количестве удерживаться в сосудистом русле.

Указания на необыкновенную распространенность в организме позволили высказать положение, по которому внеэпифизарный МТ может играть

ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для региональной координации клеточных функций. Циркулирующий в крови МТ за счет своей высокой липофильности может, действуя как типичный гормон, достигать далеко расположенных клеток-мишеней [24]. Поскольку МТ оказывается мощным эндогенным «поглотителем» свободных радикалов, успешным иммуномодулятором и антиоксидантом, он, по-видимому, за счет этого вмешиваясь в патологические процессы любого происхождения, обеспечивает универсальную защиту клеток центральной нервной системы и периферических органов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫХ СВОЙСТВ МТ

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* представлены убедительные аргументы в пользу существования у МТ протективной активности при различных видах бактериальной, вирусной и паразитарной инфекции.

Антибактериальная активность МТ показана на разных экспериментальных моделях, из которых наиболее распространенной служит септический шок, обусловленный введением липополисахарида мелким лабораторным животным. Его инъекции провоцируют у мышей и крыс эндотоксемию, характеризующуюся поражением многих органов и систем (печени, почек, сердца и др.), а также комплексными биохимическими сдвигами, которые свидетельствуют об активации иммунной системы и усилении выработки провоспалительных ферментов. Бактериальный шок быстро приводит к летальному исходу.

Предварительное либо на фоне действия липополисахарида введение МТ демонстрирует надежный защитный эффект. Существенно снижается смертность животных, слабее выражены признаки бактериальной интоксикации со стороны внутренних органов, показана тенденция к нормализации деятельности иммунной системы и ограничению неблагоприятных биохимических проявлений. Его использование спустя несколько часов после липополисахарида, может предупреждать повреждение бактериальным токсином печеночной, почечной и легочной ткани, сердечной мышцы, восстанавливать гуморальную реактивность сосудистого эндотелия, улучшать деформируемость эритроцитов и т. д. [32, 35, 48, 55 и др.].

Утяжелению септического шока, как известно, благоприятствуют различные факторы, среди которых возраст животного (особенно ранний и поздний), наличие сопутствующей патологии. Применение МТ в определенной мере нивелирует значение этих факторов, о чем свидетельствует сохранение его протективного эффекта на фоне действия липополисахарида у новорожденных и пожилых крыс или в случае осложнения бактериальной интокси-

кации экспериментальным сахарным диабетом [40, 56]. Данные, полученные в опытах *in vivo*, совпадают с наблюдениями *in vitro*, когда липополисахарид добавляли к культуре эндотелиальных клеток человека. Введение в инкубационную среду МТ или структурно близких ему индоламинов и в этих условиях обеспечивало клеточную защиту от инфекционного поражения [34].

Наряду с липополисахаридом для воспроизведения бактериальной интоксикации исследователи прибегали и к другим моделям септического шока. В их числе лигирование и повреждение кишечника у крыс, воспроизведение у них пиелонефрита, введение зимозана. И в подобных ситуациях применение МТ в момент инфицирования и на протяжении нескольких дней после него демонстрировало отчетливый протективный эффект. Тот же результат установлен при моделировании коккового менингита у кроликов. Интересно отметить, что антибактериальную защиту порой могли обеспечивать и довольно низкие дозы препарата (менее 1 мг/кг веса животного), а комплексное воздействие с добавлением антибиотика повышало ее эффективность [27, 41, 49].

Противоинфекционные свойства МТ показаны также на различных моделях экспериментальной вирусной патологии. Так, при вирусной геморрагической болезни кроликов (некротический гепатит) введение МТ (10 и 20 мг/кг) в разные сроки после заражения снижало смертность животных с торможением процессов апоптоза в печеночной ткани. Защитное влияние МТ на гепатоциты совпадало с ограничением активности каспазы-3 и экспрессии фактора некроза опухоли с одновременным усилением продукции Bcl-2 и Bcl-1L. Антиапоптозному эффекту сопутствовало, кроме того, уменьшение экспрессии провоспалительных ферментов [31, 52].

Как обнаружено в опытах на мышах, интраназальная инокуляция респираторно-синцитиального вируса, способного провоцировать у новорожденных детей тяжелые заболевания дыхательной системы, вызывает у животных усиленный иммунологический ответ. Профилактически используемый МТ дозозависимо ослаблял вирусное поражение ткани легких животных с подавлением чрезмерной продукции целого ряда провоспалительных цитокинов [25, 26].

Сходные результаты были получены и на других моделях вирусных заболеваний, воспроизводимых у мышей. В частности, их инфицирование ретровирусом лейкемии вызывало типичный иммунодефицитный синдром. Он проявлялся в торможении высвобождения цитокинов Т-хелперами, усилении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени, в индукции дефицита витамина Е и других биохимических сдвигах, характерных для ВИЧ-недостаточности человека. Изолированное применение МТ либо его комбинации с дигидроэпиандростероном ограничивало выраженность

описанных нарушений, ликвидируя дисрегуляцию в системе цитокинов [56].

При заражении мышей вирусом венесуэльского энцефалита лошадей МТ (0,5 мг/кг), вводимый перед инфицированием и на протяжении нескольких дней после него, снижал летальность животных. Этому сопутствовали ослабление церебрального поражения, падение в мозговой ткани уровня продуктов пероксидации липидов и ограничение выработки провоспалительных цитокинов. Одновременное применение с МТ избирательного блокатора МТ рецепторов лизиндола уменьшало защитное действие гормонального препарата, подчеркивая тем самым его специфическую природу [54]. Ослабление вирусной инфекции показано и в опытах *in vitro*. Если введение вируса энцефалита в культуру клеток нейробластомы заметно усиливало процессы ПОЛ, то последующее добавление МТ в среду приводило к обратному результату [53].

Как свидетельствуют факты, протективное влияние МТ распространяется на экспериментальные проявления не только бактериальных и вирусных, но также паразитарных инфекций, в том числе при заражении трипаносомами. В опытах на крысах при моделировании разных форм трипаносоматозов (африканской и американской — болезни Чагаса) предварительное либо на протяжении недели после инфицирования введение МТ (5 или 10 мг/кг) улучшало общее состояние животных в острую фазу патологического процесса с ограничением паразитии в виде снижения числа трипанастигот в крови. В постинфекционный период, когда болезнь Чагаса принимала хроническое течение, под действием МТ отмечалось заметное повышение иммунологической реактивности крыс с ростом у них количества макрофагов, пролиферацией спленоцитов и тимоцитов, усилением экспрессии цитокинов. Гистопатологическое изучение ткани сердечной мышцы указывало на ограничение размеров воспалительных инфильтратов и клеточной деструкции миокарда [30, 47]. Сочетанием МТ с мелоксикамом или препаратами цинка удавалось заметно повысить эффективность его влияния на трипаносомы, в том числе за счет более четкого нарушения их репликации [13, 39].

При этом нельзя не отметить, что определенную роль в борьбе с паразитарной инфекцией могут играть специфические хронотропные свойства МТ. Его нормализующее влияние на организацию ночного сна, по экспериментальным данным, оказывает дополнительную помощь в борьбе с сонной болезнью — африканским вариантом трипаносоматоза. Регулярное введение МТ (3 мг/кг) зараженным крысам перед засыпанием восстанавливало нормальный паттерн сна, увеличивая на ЭЭГ длительность синхронизованных эпизодов, по сравнению с контрольными инъекциями физиологического раствора [23]. Кстати, у животных с такого рода трипаносомным поражением оказывается нарушено взаимодействие МТ со специфиче-

скими рецепторами на клетках супрадиазматиических ядер гипоталамуса, участвующих в организации циркадианных биоритмов [29].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЗАЩИТНОГО ВЛИЯНИЯ МТ НА ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Результаты приведенных выше экспериментальных работ, казалось бы, убедительно свидетельствуют в пользу способности экзогенного МТ усиливать защиту организма хозяина от действия возбудителей самых разных инфекций. Несмотря на это, в клинической практике по вполне объяснимым причинам отсутствуют попытки оценить указанное положение при его изолированном применении у инфекционных больных. Пока немногочисленные наблюдения клиницистов, направленные на решение данного вопроса, сводятся преимущественно к включению препаратов МТ в схему традиционной противинфекционной терапии.

Одно из первых исследований такого рода выполнено при изучении сепсиса у новорожденных детей. Как установлено, у группы больных, получавших дважды с часовым интервалом орально по 10 мг МТ, отсутствовала смертность и лучше протекал перинатальный период. В контрольной же группе детей с традиционным лечением, но без МТ, летальность достигала 30% в первые сроки после родов [21]. В дальнейшем целесообразность профилактического использования гормонального препарата у септических пациентов, особенно с картиной септического шока была подтверждена не только в перинатологии, но и у взрослых людей [22].

Представлены доказательства аддитивных возможностей МТ и при других формах инфекционной патологии. Так, у больных, страдавших язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, осложненной геликобактерной инфекцией, улучшалось субъективное состояние и ускорялся процесс заживления язв в случаях, когда схему обычного лечения омепразолом дополняли МТ (дважды в сутки по 5 мг) [17]. Точно также добавление его, как и некоторых других антиоксидантов (токоферол, аскорбиновая кислота и др.), в традиционную терапию людей с инфицированной ожоговой травмой уменьшало вероятность летальных исходов, оптимизируя течение восстановительного периода [45].

В силу способности усиливать противовирусную защиту МТ оказался востребован при комплексном лечении герпеса и респираторной инфекции. При его повторном ежедневном назначении (2,5 или 3 мг) в сочетании с ацикловиром достоверно реже наблюдались герпетические поражения кожи и слизистых чем при изолированном применении специфического противовирусного препарата, а со стороны дыхательных путей — реже констатировали переход в хроническую фазу воспаления [18, 38].

Учитывая широкую распространенность в Латинской Америке болезни Чагаса, реализация антитрипаносомных свойств МТ с клинической точки зрения также представляется весьма актуальной. С его помощью у инфицированных людей удастся ограничить выраженность острого периода заболевания, а при хроническом течении болезни — предупредить развитие кардиомиопатии путем применения повышенных доз препарата [15].

Косвенными клиническими доказательствами заинтересованности МТ в динамике инфекционного процесса различной этиологии могут служить исследования на людях, согласно которым заболеванию нередко сопутствуют определенные нарушения естественной выработки гормона.

Как показано в большинстве работ с изучением сепсиса, он сопровождается вполне предсказуемой дезорганизацией циркадианного биоритма многих физиологических функций, в том числе расстройствами сна, прогрессирующими по мере утяжеления процесса. Периодические определения в моче больных уровня основного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина одновременно указывали на деформацию кривой суточной экскреции гормона, особенно выраженную при септическом шоке и у пациентов детского возраста. При сопутствующем сепсису ухудшении деятельности печени нарушения в метаболизме МТ прогрессировали [12, 43].

И при других формах инфекционной патологии обнаружены явные расстройства в продукции МТ. В частности, Ozkan с соавторами [42] показали существенное снижение плазменного уровня МТ и ограничение его экскреции у больных с туберкулезным поражением легких. Это позволило авторам рекомендовать дополнительное включение препаратов МТ в стандартную схему терапии туберкулеза, что, по их мнению, обеспечит улучшение качества жизни пациентов и повысит результативность борьбы с инфекцией. По другим данным, у пациентов с язвенной болезнью желудка, осложненной высокой активностью *Helicobacter pylori*, тоже развивается значимое ослабление ночной экскреции МТ [28].

Сходным образом нарушаются судьба и защитная роль МТ в случае вирусных заболеваний. Так, при синдроме приобретенного иммунодефицита в крови больных, по сравнению со здоровыми, обнаружено более низкое содержание гормона, коррелирующее с плазменным понижением уровня интерлейкина-12 [37]. Кроме того, посредством оригинальной нейроэндоскопической техники в цереброспинальной жидкости ВИЧ-инфицированных пациентов установлена пониженная концентрация триптофана и других предшественников МТ, а его количество в желудочках мозга характеризуется более резкими, чем в норме, флюктуациями [33].

Учитывая приведенные ранее доказательства антиинфекционных свойств МТ, описанные у ин-

фекционных больных нарушения в процессах его выработки и экскреции представляются отнюдь не индифферентным моментом. Предшествуя заболеванию, такого рода эндокринный дефект, вероятно, ускоряет его развитие и утяжеляет течение. Возникнув же в качестве ответа на первичное инфицирование, эти нарушения априори должны затруднять последующую реконвалесценцию.

На основании изложенных сведений, выработку МТ эпифизом и периферическими клеточными элементами, наряду с другими механизмами, следует, очевидно, отнести к разряду гуморальных неспецифических факторов антиэндотоксиновой защиты.

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ МТ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Центральный, секретируемый клетками эпифиза, и периферический, продуцируемый в различных тканях, МТ за счет своей уникальной способности легко проникать в самые различные клеточные структуры выполняет в организме роль универсального регулятора, который широко обеспечивает поддержание гомеостаза всего организма в целом. В эту функцию входит и его защита от всевозможных патологических процессов, в том числе инфекционного происхождения. И обеспечивается такого рода протективная миссия МТ посредством множества механизмов как местного, так и системного происхождения, которые запускаются не только благодаря активации специфических МТ рецепторов на мембранах и в ядерном аппарате клеток, но и внецепторным путем.

Местные механизмы, в свою очередь, направлены на тканевую защиту от инфекции и непосредственную борьбу с возбудителями заболеваний. К числу важнейших локальных факторов, посредством которых МТ обеспечивает эффективную противинфекционную защиту тканей, следует, несомненно, отнести способность гормона противодействовать свободнорадикальным процессам.

Согласно результатам многочисленных экспериментальных и клинических исследований, практически всякое бактериальное и вирусное поражение и по существу любых органов (головного мозга, сердца, печени, легких, сосудов и др.) неизменно сопровождается усилением окислительного и нитрооксидативного стресса. Проявлением этого служит накопление в инфицированных тканях свободных радикалов кислорода и азота с последующим усилением процессов ПОЛ, повреждением клеточных и митохондриальных мембран, нуклеиновых кислот и т. д. [22, 25, 36, 40 и др.].

Между тем у МТ и некоторых его метаболитов убедительно показана способность легко реагировать с кислород- и азотсодержащими реактивными молекулами, служить своеобразной «ловушкой» свободных радикалов, что признается в качестве

ведущего фактора универсальной гормональной защиты организма при многих заболеваниях нервной системы и внутренних органов [6, 8].

Данное положение, очевидно, в значительной степени определяет протективные возможности МТ и при инфекционной патологии. В самом деле, выступая в роли «ловушки» свободных радикалов, МТ снижает их содержание в крови и тканях зараженных животных. Он повышает антиоксидантный статус инфицированного организма с падением уровня малонового диальдегида, ослаблением ПОЛ, накоплением глутатиона, повышением активности каталазы, пирувоксидазы и т.д. Отмечается также улучшение функции митохондрий с нормализацией энергетического обмена [22, 25, 36, 53 и др.].

Другим местным компонентом МТ-защиты от инфекций может служить наличие у него противовоспалительных и одновременно анальгетических свойств, которые среди прочего зависят от нарушения каскада арахидоновой кислоты за счет ингибирования циклооксигеназ [18, 20]. Усиление же воспалительного процесса зачастую аккомпанирует некоторым видам экспериментального инфицирования, тогда как МТ ограничивает его масштабы подавлением экспрессии ряда провоспалительных цитокинов. Это противовоспалительное действие гормонального препарата при некоторых инфекциях дополняется торможением активности синтазы окиси азота и ослаблением образования пероксинитрата, а также сдерживанием процессов апоптоза в лимфоцитах [19, 31, 34, 50].

Местные и в тоже время системные защитные эффекты МТ при различных видах инфекционной патологии могут не в последнюю очередь определяться его иммуотропными свойствами. Как известно, ограничение иммунологической реактивности у людей и животных служит условием, предрасполагающим для возникновения инфекционных заболеваний и утяжеляющим их течение. Между тем МТ успешно вмешивается в функцию центральных и периферических звеньев иммунной системы, причем такое вмешательство носит подчас модуляторный характер, поскольку на фоне иммунодефицитных состояний гормон оказывает стимулирующее действие, а в условиях повышенной активности иммунной системы, напротив, обуславливает ингибирующий эффект [7, 16].

Отсюда вовлечению иммуотропной активности МТ в гормональную защиту макроорганизма от инфекции следует, безусловно, отвести важное место. В пользу этого представлено много доказательств. Так, например, на фоне иммунной супрессии при вирусном или паразитарном заражении введение животным МТ обеспечивает четкий нормализующий эффект. О том свидетельствует активация Т-клеточного звена иммунитета с повышенной продукцией Т-хелперов и устранение дисбаланса в содержании отдельных цитокинов (уменьшение в том

числе уровня фактора некроза опухолей и ряда интерлейкинов). Показаны также нормализация числа макрофагов, повышение активности тимоцитов, сопровождаемые ростом тканевой концентрации витамина Е [13, 47, 56 и др.].

Рассматривая роль местных факторов в МТ антиинфекционной протекции, нельзя сбрасывать со счетов и вероятность непосредственного воздействия гормона на вирулентность и распространение микроорганизмов. Действительно, в опытах *in vitro* МТ порой ведет себя подобно некоторым антибиотикам. Например, его добавление в среду, содержащую устойчивые к ним штаммы грамположительных и грамотрицательных кокков, отчетливо тормозило репродукцию бактерий. С другой стороны, системное введение МТ животным, у которых моделировали язвенный колит, задерживало транслокацию микробных клеток из кишечника в общий кровоток и лимфатические узлы [11, 51].

Среди целого ряда факторов системного характера, которые определяют защитные свойства МТ при инфекционном процессе, представляется резонным выделить два, на наш взгляд, наиболее значимых, опираясь на понимание биологической роли эпифизарного гормона.

Во-первых, следует учитывать его хронотропную, ритмстабилизирующую и одновременно гипногенную активность [2]. Согласно одному из аксиоматичных постулатов хронобиологии, любое тяжелое заболевание сопровождается дизритмией в виде дезорганизации различных, в первую очередь суточных колебаний физиологических функций. Это положение, несомненно, целиком относится и ко всякой инфекционной патологии, особенно осложненной лихорадкой, когда наблюдаются температурная дизритмия и нарушения ночного сна. Между тем, МТ, являясь естественным гипнотиком и обладая универсальной способностью ограничивать дезорганизованную ритмику и синхронизовать различные колебательные процессы, будет обеспечивать восстановление ритмостаза организма в виде нормализации температуры тела и устранения сопутствующей инсомнии. В результате с его помощью уже априори должны ускоряться ослабление инфекционной патологии и укорачиваться период реконвалесценции.

Во-вторых, в целом ряде экспериментальных и клинических исследований у экзогенного МТ выявлена уникальная способность оказывать многостороннее нормализующее влияние на психоэмоциональную активность людей и животных. В его психотропном действии удачно сочетаются ослабление тревожности и депрессии с оптимизацией когнитивных функций, что в совокупности обеспечивает очень важную при любом заболевании (и в том числе инфекционном) стабилизацию психоэмоционального состояния больного человека [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гормональное соединение индольной природы — МТ, продуцируемое секреторными элементами мозговой железы эпифиза — пинеалоцитами, а также клеткам многих периферических тканей, в опытах на животных с различными видами экспериментальных инфекций (бактериальных, вирусных, паразитарных) демонстрирует отчетливые защитные, противоинокционные свойства. Это подтверждают и пока немногочисленные наблюдения на людях, страдавших разными формами инфекционной патологии. В основе такого рода протективной активности МТ лежат хорошо документированные в настоящее время местные и системные механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. — СПб: Система, 2007, 40 с.
2. Арушанян Э. Б. Уникальный мелатонин. — Ставрополь, 2006. 399 с.
3. Арушанян Э. Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. — 2010. — Т. 18, № 6 — С. 57–61.
4. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин в комбинированной фармакотерапии заболеваний головного мозга и внутренних органов // Экспер. и клин. фармакол. — 2011. — Т. 74, № 9. — С. 39–45.
5. Арушанян Э. Б. Мелатонин — универсальный стабилизатор психической деятельности // Журн. высш. нервн. деят. — 2011. — Т. 61, № 6. — С. 645–659.
6. Арушанян Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина // Экспер. и клин. фармакол. — 2012. — Т. 75, № 5. — С. 44–49.
7. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Иммуноотропные свойства эпифизарного мелатонина // Экспер. и клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 73–80.
8. Джериева И. С., Волкова Н. И. Нитрооксидативный стресс и возможности его коррекции мелатонином // Мелатонин: перспективы применения в клинике. — М.: Имапресс, 2012. — С. 125–134.
9. Кветной И. М., Кветная Т. В., Райхлин Н. Т. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза // Мелатонин в норме и патологии. — М.: Медпрактика, 2004. — С. 34–47.
10. Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Мелатонин в норме и патологии. — М.: Медпрактика, 2004. — С. 102–113.
11. Akcan A., Kucuk C., Sozuer E. et al. Melatonin reduces bacterial translocation and apoptosis in experimental colitis of rats // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 918–924.
12. Bagci S., Horoz O., Yidizdas D. et al. Melatonin status in pediatric intensive care patients with sepsis // Pediatr. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 13. — P. e120–e123.
13. Brazao V., Del Vecchio Filip M., Santello F. H. et al. Melatonin and zinc treatment: distinctive modulation of cytokine production in chronic experimental Trypanosoma cruzi infection // Cytokine — 2011. — Vol. 56. — P. 627–632.
14. Bubenik G. A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin // J. Physiol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 59, Suppl. 2 — P. 33–51.
15. Cardinali D. P., Alvarez C. B. Melatonin in Chagas' disease. Possible therapeutic value // Medicine (B. Aires) — 2011. — Vol. 71. — P. 471–483.

16. Carrillo-Vico A., Reiter R. J., Lardone P. J. et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness // Curr. Opin. Investig. Drugs — 2006. — Vol. 7. — P. 423–431.
17. Celinski K., Konturek P. C., Konturek S. J. et al. Effect of melatonin and tryptophan on healing of gastric duodenal ulcers with Helicobacter pylori infection in humans // J. Physiol. Pharmacol. — 2011. — Vol. 62. — P. 521–526.
18. De la Rocha N., Rottelli A., Aguilar C. F. Structural basis of the anti-inflammatory activity of melatonin // Arzneimittelforschung — 2007. — Vol. 57. — P. 782–786.
19. Espino J., Bejarano I., Parades S. et al. Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions // J. Pineal Res. — 2011. — Vol. 51. — P. 195–206.
20. Esposito E., Paterniti I., Mazzon E. et al. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation // J. Pineal Res. — 2010. — Vol. 49. — P. 321–331.
21. Gitto E., Karbownik M., Reiter R. J. et al. Effect of melatonin treatment in septic newborns // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 50. — P. 756–760.
22. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P. et al. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin // J. Pineal Res. — 2009. — Vol. 46. — P. 128–131.
23. Grassi-Zucconi G., Sempreviro M., Mocaer E. et al. Melatonin and its new agonist S-20098 restore synchronized sleep fragmented by experimental infection in the rat // Brain Res. Bull. — 1996. — Vol. 39. — P. 63–68.
24. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V. et al. Melatonin — a pleotropic, orchestrating regular molecule // Progr. Neurobiol. — 2011. — Vol. 93. — P. 350–384.
25. Huang S. H., Cao X. L., Liu W. et al. Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice // J. Pineal Res. — 2010. — Vol. 48. — P. 109–116.
26. Huang S. H., Cao X. L., Wei W. Melatonin decreases TLR3-mediated inflammatory factor expression via inhibition of NF-kappa B activation in respiratory syncytial virus-infected RAW264.7 macrophages // J. Pineal Res. — 2008. — Vol. 45. — P. 98–100.
27. Imamoglu M., Cay A., Cobanoglu K. et al. Effects of melatonin on suppression of renal scarring in experimental model of pyelonephritis // Urology — 2006. — Vol. 67 — P. 1315–1319.
28. Klupinska G., Chojnacki C., Harasiuk A. et al. Nocturnal secretion of melatonin in subjects with asymptomatic and symptomatic Helicobacter pylori infection // Pol. Mercur. Lekarski — 2006. — Vol. 21. — P. 239–242.
29. Kristensson K., Claustrat B., Mhiangra J. D. African trypanosomiasis in the rat alters melatonin secretion and melatonin receptor binding in the suprachiasmatic nucleus // Brain Res. Bull. — 1998. — Vol. 47. — P. 265–269.
30. Kuehn C. C., Rodrigues Oliveira L., Santos C. et al. Melatonin and dehydroepiandrosterone combination: does this treatment exert a synergistic effect during experimental Trypanosoma cruzi infection? // J. Pineal Res. — 2009. — Vol. 47. — P. 253–259.
31. Lalienna A., San Miguel B., Cresi Z. et al. Melatonin attenuates inflammation and promotes regeneration in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin // J. Pineal Res. — 2012. — Vol. 53. — P. 270–278.
32. Livilti G., Musumeci T., Pignatello R. et al. Antioxidant potential of different melatonin-loaded nanomedicines in an experimental model of sepsis // Exp. Biol. Med. — 2012. — Vol. 237. — P. 670–677.
33. Longatti P., Perin A., Comai S. et al. A study of tryptophan metabolism via serotonin in ventricular cerebrospinal fluid in HIV-1 infection using a neuroendoscopic technique // Curr. HIV Res. — 2007. — Vol. 5. — P. 267–272.
34. Lowes D. A., Almawash A. M., Webster N. R. et al. Melatonin and structurally similar compounds have different effects on inflammation and mitochondrial function in endothelial cells under conditions mimicking sepsis // Br. J. Anaesth. — 2011. — Vol. 107. — P. 193–201.

35. *Maestroni G. J.* Melatonin as a therapeutic agent in experimental endotoxic shock // *J. Pineal Res.* — 1996. — Vol. 20. — P. 84–89.
36. *Miller S. L., Wallace E. M., Walker D. W.* Antioxidant therapies: a potential role in perinatal medicine // *Neuroendocrinology* — 2012. — Vol. 96. — P. 13–23.
37. *Nunnari G., Nigro L., Polermo F.* et al. Reduction of serum melatonin levels in HIV-1-infected individuals' parallel disease progression: correlation with serum interleukin-12 levels // *Infection* — 2003. — Vol. 31. — P.379–382.
38. *Oda P. S., Rde P.* Depression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: comparison with Acyclovir // *J. Pineal Res.* — 2008. Vol. 44. — P. 373–375.
39. *Oliveira L. G., Kuehn C. C., Santos C. D.* et al. Enhanced protection by melatonin and meloxicam combination in experimental infection by *Trypanosoma cruzi* // *Parasite Immunol.* — 2010. — Vol. 32. — P. 245–251.
40. *Ozdemir D., Uysal N., Turgyan K.* et al. The effect of melatonin on endotoxemia-induced intestinal apoptosis and oxidative stress in infant rats // *Intensive Care Med.* — 2007. — Vol. 33. — P. 511–516.
41. *Ozen I., Ekingen G., Taslipinar M.* et al. Effect of melatonin on healing of colonic anastomosis in a rat model of peritonitis // *Eur. Surg. Res.* — 2007. — Vol. 39. — P. 122–127.
42. *Ozkan E., Yaman H., Cakir E.* et al. Plasma melatonin and urinary 6-hydroxymelatonin levels in patients with pulmonary tuberculosis // *Inflammation* — 2012. — Vol. 35. — P. 1429–1434.
43. *Perras B., Kurowski V., Dodt C.* Nocturnal melatonin concentrations is correlated with illness severity in patients with septic disease // *Intensive Care Med.* — 2006. — Vol. 32. — P. 625–626.
44. *Reiter R. J., Tan D. X., Parades S. D.* Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease // *Ann. Med.* — 2010. — Vol. 42. — P. 276–285.
45. *Sahib A. S., Al-Jawad F. H., Alkaisy A. A.* Effect of antioxidants on the incident of wound infection in burn patients // *Ann. Burns Fire Disasters* — 2010. — Vol. 23. — P. 199–205.
46. *Sanchez-Barcelo E. J., Mediavilla M. D., Tan D. X.* Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17. — P. 2070–2095.
47. *Santello F. H., Frare E. O., Caetano L.* et al. Melatonin enhances pro-inflammatory cytokines level and protects against Chagas' disease // *J. Pineal Res.* — 2008. — Vol. 45. — P. 79–85.
48. *Shang Y., Xu S. P., Wu Y.* et al. Melatonin reduces acute lung injury in endotoxemic rats // *Chin. Med. J.* — 2009. — Vol. 122. — P.1388–1393.
49. *Speer A., Gerber J., Baake D.* et al. Antiinflammatory but no neuroprotective effects of melatonin under clinical treatment conditions in rabbit models of bacterial meningitis // *J. Neurosci. Res.* — 2006. — Vol. 89. — Vol. — P. 1575–1579.
50. *Srinivasan V., Pandi-Perumal S., Spence D. W.* et al. Melatonin in septic shock: some recent concepts // *J. Crit. Care* — 2010. — Vol. 25. — P. 656–660.
51. *Tekbas O. F., Oqur R., Korkmaz A.* et al. Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of the ubiquitous molecule // *J. Pineal Res.* — 2008. — Vol. 44. — P. 222–226.
52. *Tunnon M. J., San Miguel B., Crespo J.* et al. Melatonin attenuates apoptotic liver damage in fulminant hepatic failure induced by the rabbit hemorrhagic disease virus // *J. Pineal Res.* — 2011. — Vol. 50. — P. 38–45.
53. *Valero N., Espino M., Mosquera J.* Melatonin decreases nitric oxide production, inducible nitric oxide synthase expression and lipid peroxidation induced by Venezuelan encephalitis equine virus in neuroblastoma cell cultures // *Neurochem. Res.* — 2006. — Vol. 31. — P. 925–932.
54. *Valero N., Nery A., Bonilla E.* Antagonistic effect of luzindole in mice treated with melatonin during the infection with the Venezuelan equine encephalomyelitis virus // *Nerochem. Res.* — 2009. — Vol. 34. — P. 268–273.
55. *Yever M. B., Yapislar H., Aydogan S.* et al. Lipid peroxidation and deformability of red blood cells in experimental sepsis in rats: the protective effects of melatonin // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2004. — Vol. 30. — P. 77–82.
56. *Zhang Z., Araghi-Niknam M., Liang B.* et al. Prevention of immune dysfunction and vitamin E loss by dehydroepiandrosterone and melatonin supplementation during murine retrovirus infection // *Immunology* — 1999. — Vol. 96. — P. 291–297.

MELATONIN PARTICIPATES IN ORGANISM PROTECTION AGAINST INFECTION

Arushanyan E. B.

◆ **Summary:** In this review, the recent experimental and clinical data about protective effects of melatonin produced by pineal gland and peripheral cells, against different kind of infections are observed. The cellular and systemic mechanisms of its protective activity and therapeutic possibilities are also discussed.

◆ **Key words:** melatonin; infection; protective action.

◆ Информация об авторах

Арушанян Эдуард Бениаминович — д. м. н., Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии. Ставропольская государственная медицинская академия. 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: eduard.arush@mail.ru.

Arushanyan Eduard Beniaminovich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of Pharmacology. Stavropol State Medical Academy. 355017, Stavropol, Mira St., 310, Russia. E-mail: eduard.arush@mail.ru.