

© Э. Б. Арушанян, 2013  
УДК 611-018.51:612.443.18  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08027>  
ISSN – 2073-8137

## ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ФУНКЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ

Э. Б. Арушанян

Ставропольский государственный медицинский университет

**М**елатонин (MT), выделенный лишь в 50-е годы минувшего века группой американских исследователей из эпифиза (шишковидной железы) животных, быстро оказался в фокусе интересов мировой науки. Как было установлено в большом числе работ, опубликованных позднее, шишковидная железа отнюдь не является рудиментарным 3-м глазом, каким представлялась первоначально. Было доказано, что эпифиз служит важным нейроэндокринным трансдуктором, обеспечивающим приспособление организма к меняющимся условиям окружающей среды, MT же представляет собой его основной гормон. Описанию биологической роли эпифиза и MT посвящено значительное число обобщающих публикаций [1, 3, 43 и др.], из знакомства с которыми вытекает несколько общих положений.

Подобно другим биологически активным соединениям индольной и пептидной природы, MT образуется в специфических клеточных элементах эпифиза – пинеалоцитах. Его синтез начинается с превращения аминокислоты триптофана через несколько промежуточных этапов при участии серотонина, трансформирующейся в специфический гормон. Тот секретируется преимущественно в ликвор и лишь затем поступает в кровотоки, откуда в силу хорошей липофильности в последующем легко распределяется в разных органах и тканях.

Важным моментом биологии эпифиза является факт чёткого суточного ритма его секреторной активности. В светлое время суток пинеалоциты накапливают серотонин, тогда как с наступлением темноты постепенно усиливается синтез MT. Максимум его образования происходит в полночь с постепенным падением выработки к утренним часам. Оказавшись в общем кровотоке, MT модулирует функцию головного мозга и периферических органов. В центре и на периферии реализация его универсальной модуляторной роли происходит с помощью специфических MT рецепторов, заложенных практически во всех органах и тканях. Различаются три основных типа последних, но наиболее распро-

странены MT1 и MT2 подтипы рецепторов. При этом некоторые внутриклеточные эффекты гормона могут обеспечиваться и внецепторным путём.

Существенно, что эффект центрального, эпифизарного MT на периферии поддерживается за счёт гормона, продуцируемого на месте. Дело в том, уже в 70-е годы минувшего века иммуногистохимическая техника позволила установить наряду с эпифизарным существование собственного MT в различных периферических тканях. Секретируется паракринный MT энтерохромаффинными клетками, наиболее полно представленными в желудочно-кишечном тракте, а также клеточными элементами крови, сетчатки глаза и другими тканями [8, 18]. Как и в эпифизе, такой MT проходит аналогичные этапы синтеза. Знаменательно, что его общее количество в ткани периферических органов в десятки раз может превосходить уровень плазменного MT эпифизарного происхождения.

Согласно приводимым далее результатам экспериментальных и клинических исследований, наряду с перечисленными свойствами, эпифизарный и местный (региональный) MT регулируют процессы нормального эритропоэза и одновременно участвуют в защите эритроцитов от патологических и токсических воздействий.

**Значение MT для физиологии эритроцитов.** Подобно прочим нейроэндокринным и нейрональным факторам, MT, очевидно, способен непосредственно контролировать костномозговое кроветворение и в то же время оптимизировать морфофункциональные характеристики эритроцитов. По данным наблюдений на грызунах, введение экзогенного MT усиливает гемопоз, в том числе синтез гемоглобина, тогда как удаление шишковидной железы приводит к обратным результатам с параллельным подавлением лейкопоэза. Существенно, что клетки костного мозга не только самостоятельно синтезируют MT, но благодаря этому у людей и животных его содержание на месте оказывается почти втрое выше, чем в плазме крови [29, 37].

Помимо стимулирующего влияния на выработку эритроцитов, MT также отчётливо меняет их функциональное состояние. Сегодня признаётся, что универсальное влияние гормона на деятельность различных органов и тканей на клеточном уровне определяется в первую очередь его антиоксидантными свойствами, зависящи-

Арушанян Эдуард Бениаминович,  
заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой фармакологии  
Ставропольского государственного медицинского университета;  
тел.: (8652)354881; e-mail: [eduard.arush@mail.ru](mailto:eduard.arush@mail.ru).

ми среди прочего от изменения активности антиоксидантных ферментов [45, 47]. Как свидетельствуют факты, данное положение в полной мере относится и к клеткам красной крови.

В частности, добавление растворов МТ к очищенным эритроцитам, полученным от здоровых людей, достоверно повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты – глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы с возрастанием плазменной концентрации глутатиона. Глутатионредуктаза активируется и *in vivo* у крыс в ответ на парентеральное введение МТ (в дозе 10 мг/кг). Интересно, что аналогичные сдвиги в крови здоровых людей отчётливее проявляются, если испытуемые предварительно подвергались длительной иммобилизации или вели малоподвижный образ жизни. Антиоксидантная система защиты эритроцитов слабее представлена у пожилых людей, и это коррелирует с пониженными значениями у них уровня плазменного гормона [26, 32, 39].

Как известно, в поддержании функции эритроцитов важную роль выполняет транспортная Na/K-зависимая АТФ-аза, участвующая в сохранении их ионного гомеостаза, трансмембранной миграции ионов, поддержании рН цитозоля и др. *In vitro* на эритроцитах человека у МТ показана способность модулировать активность данного фермента, тем самым отчасти определяя текучесть мембран клеток. Одновременно это служит ещё одним компонентом его антиоксидантного эффекта [4]. Помимо перечисленных ферментов, МТ оказывает стимулирующее влияние на эритроцитарные глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и карбоангидразу. Доказательства в пользу этого также представлены *in vitro* на очищенных эритроцитах людей при добавлении к их взвеси МТ и в опытах *in vivo* на крысах в случае повторных инъекций животным средних по значению (10 мг/кг) доз экзогенного гормона [16, 21].

В полном соответствии с основной физиологической ролью эпифиза, связанной с организацией циркадианного периодизма, изменение его функции и уровня плазменного МТ отражается на суточной ритмике эритропоэза и состояния эритроцитов. Так, судя по результатам экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, МТ заметно модулирует деформируемость последних, и подобное действие меняется на протяжении суточного цикла. У крыс, длительное время выдерживаемых при постоянном освещении, которое ведёт к ограничению выработки эпифизарного гормона, отмечается ингибирование гемопоэза и его циркадианных колебаний, что совпадает с ухудшением аналогичных флюктуаций эритроцитарной деформируемости [55]. Добавление МТ к эритроцитам здоровых людей в дневные и ночные часы неодинаково сказывается на функциональном состоянии их клеточной мембраны и уровне интрацеллюлярного глутатиона.

**Влияние МТ на состояние эритроцитов при различных видах патологии и интокси-**

**кации.** Исследование функционального состояния эритроцитов – наиболее удачная модель для изучения динамики многих нарушений, протекающих в организме при патологии. Любым, в первую очередь хроническим заболеваниям центральной нервной системы и периферических органов, аккомпанируют разной степени и формы расстройства гемопоэза, в том числе его эритроцитарного звена. С другой стороны, даже будучи вторичными, такие сдвиги встраиваются в структуру патологического процесса, неизбежно превращаясь из парафеномена в его патогенетический фактор. Потому обнаруженная в последние годы у МТ способность обеспечивать защиту эритроцитов при самой различной патологии, вероятно, может служить одним из показателей его универсальных лечебных возможностей. В основе такого рода универсального эффекта, скорее всего, лежит угнетающее влияние гормона на проявления оксидантного стресса, поскольку, согласно современным представлениям, практически всякое серьёзное заболевание, так или иначе затрагивающее систему крови, на клеточном уровне определяется усилением свободнорадикальных процессов. Подтверждением тому служат приводимые ниже факты, полученные на экспериментальных моделях заболеваний и в клинических условиях.

Так, глобальная ишемия мозга и реперфузия при пережатии сонных артерий у крыс характеризуются нарушениями энергетического обмена в мозговой ткани и эритроцитах с одновременным снижением активности оксидантных ферментов глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы. Предварительное введение МТ (10 мг/кг) ограничивает выраженность метаболических расстройств обоих типов, демонстрируя отчётливое нейро- и гемопротективное действие [21].

Сходные результаты представлены на моделях острого отита, вызываемого у морских свинок гистамином, и холестаза при лигировании общего желчного протока у крыс. Та и другая экспериментальная патология во многом определяются оксидантным стрессом, который развивается и в эритроцитах в виде усиления процессов ПОЛ. На то указывает накопление в клетках малонового диальдегида, сопровождаемое падением активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Нарушениям функции эритроцитов в первом случае аккомпанируют аналогичные сдвиги в жидкости, взятой из среднего уха животных, а во втором – в печёночной ткани. На таком фоне профилактическое использование МТ позволяло каждый раз получать надёжный защитный эффект с активацией антиоксидантных ферментов и падением уровня малонового диальдегида [36, 51]. Следует подчеркнуть, что нормализация посредством МТ окислительных процессов в эритроцитах при обоих модельных состояниях совпадала с позитивными системными сдвигами у животных в виде улучшения поведенческих показателей.

Защитные возможности МТ установлены и в отношении оксидантного статуса эритроцитов, нарушенного при сахарном диабете. Известно, что данному заболеванию, наряду с обычными клиническими симптомами, сопутствуют негативные структурно-функциональные сдвиги в клетках красной крови в виде возрастания числа гемолитических форм со снижением в них содержания липопротеинов, повышением микровязкости и обратимой агрегации [10]. С другой стороны, у МТ найдены антидиабетические свойства [5]. Вместе с тем и в эксперименте, и в клинике показана определённая корреляция между протективным влиянием эпифизарного гормона на течение данного заболевания с ограничением окислительного стресса в эритроцитах.

У крыс при сахарном диабете, вызванном стрептозотоцином, параллельно обычным метаболическим расстройствам наблюдается резкое повышение уровня ПОЛ со снижением активности супероксиддисмутазы в лизате эритроцитов и гомогенатах печени и почек. Хроническое (в течение 15 дней) применение низких доз (0,2 мг/кг) МТ, устраняя указанные нарушения, активировало глутатион-S-трансферазу и ограничивало плазменный уровень окиси азота. Это давало право исследователям предполагать, что найденная у МТ способность ослаблять признаки диабетической ретинопатии и нефропатии может зависеть от сдерживания свободнорадикальных процессов как в крови, так и в тканях [12, 53]. Такой вывод совпадает с данными клинических наблюдений на больных сахарным диабетом 2-го типа. Длительное (30 дней) назначение им МТ (5 мг ежедневно) одновременно с клиническим улучшением и нормализацией углеводного гомеостаза обуславливало снижение уровня малонового диальдегида и активацию супероксиддисмутазы в эритроцитах, правда, без изменения плазменной концентрации окиси азота [33].

У пожилых людей, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией, также обнаруживаются нарушения оксидантного статуса крови с падением активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах. После регулярного применения МТ (по 5 мг ежедневно в течение 15–30 суток) отмечалась активация антиоксидантных ферментов с одновременным повышением эффективности сопутствующей гипотензивной терапии [32]. Аналогичное ограничение эритроцитарного оксидантного стресса показано при использовании МТ в неврологической клинике при мышечной дистрофии, а также при лечении пульмонологических пациентов с бронхиальной астмой или хронической лёгочной недостаточностью [28].

Таким образом, на разных экспериментальных моделях и в различных клинических ситуациях МТ вызывает достаточно универсальные сдвиги в виде нормализации оксидантного ста-

туса эритроцитов и тканей, и такого рода сдвиги отчётливо совпадают с ослаблением специфического патологического процесса. Эти изменения, по-видимому, правомерно рассматривать не просто в качестве индикатора терапевтического действия гормонального препарата, но и как вероятный источник его лечебных возможностей.

Данное положение правомерно целиком экстраполировать и на МТ защиту эритроцитов от разных видов токсического воздействия. Изучению данного вопроса посвящена значительная литература, базирующаяся на исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* и выполненных преимущественно в экспериментальных условиях. Источником интоксикации служили самые различные вещества, которые однотипно провоцируют в клетках крови животных (преимущественно крыс) состояние оксидантного стресса, а в качестве протективной меры эффективным оказывается применение МТ.

В указанных работах в роли токсических агентов выступали соли металлов (железа, свинца, кадмия и др.) [25, 35], некоторые лекарственные препараты (лидокаин, пропофол и др.) [49, 50], антибиотики [17, 41] и т. д. Во всех случаях, помимо довольно стандартного снижения активности антиоксидантных ферментов, интоксикации зачастую сопутствовало усиление гемолиза эритроцитов, дополняемое в опытах *in vivo* развитием генотоксического эффекта с появлением в крови полихроматических эритроцитов и их микроядерных форм.

Предварительное введение отравленным животным МТ (чаще в дозе 10 мг/кг), как правило, ослабляло или предупреждало указанные признаки интоксикации. Протективная активность гормонального препарата усиливалась при его сочетании с другими антиоксидантами (токоферолом, аскорбиновой кислотой, селеном). В то же время удаление у крыс эпифиза вполне предсказуемо усиливало признаки оксидантного стресса, вызываемого адриамицином, в периферических тканях и эритроцитах животных. С другой стороны, пересадка железы от молодых крыс старым ограничивала возрастное увеличение текучести эритроцитарных мембран и выраженность свободнорадикального гемолиза клеток.

Рассматривая антиоксидантные свойства МТ, следует подчеркнуть, что они могут быть в том числе направлены на борьбу с побочными явлениями со стороны системы крови при лечении онкологических заболеваний в случае лекарственной и радиационной терапии опухолей. Так, в опытах *in vitro* МТ оказался способен защищать цитоскелет эритроцитов и предупреждать нарушения их деформируемости, вызываемые цитозаром, ограничивать *in vivo* повреждение костномозгового кроветворения и миелосупрессию у крыс при интоксикации циклофосфамидом и некоторыми другими химиотерапевтическими препаратами [11, 24, 42].

Как установлено недавно, профилактическое введение животным относительно низких доз МТ (2,5 мг/кг ежедневно) предупреждало появление в крови микроядерных полихромных эритроцитов и снижение митотической активности в костном мозге, обусловленные гамма-лучевым поражением [13]. Аналогичный результат был ранее зарегистрирован у облучаемых мышей, если они предварительно получали препарат в более высоких дозировках (5 или 10 мг/кг) [52].

Важным, на наш взгляд, представляется то обстоятельство, что антитоксическое действие МТ в отношении эритроцитов сопровождается ограничением признаков интоксикации в периферических тканях. В частности, отравлению ураном, которое провоцирует выраженный оксидантный стресс в эритроцитах крыс, обычно аккомпанирует поражение почечной ткани. МТ (10 или 20 мг/кг), нормализуя активность антиоксидантных ферментов в клетках крови, в то же время обеспечивал ослабление нефротоксичности [15]. Другими примерами могут служить одновременная защита эпифизарным гормоном как печёночной ткани, так и эритроцитов при интоксикации четырёххлористым углеродом у крыс или нормализующее влияние МТ на кровь и мозговые структуры в случае отравления фосфорорганическими соединениями [19, 48].

При знакомстве с литературными сведениями, посвящёнными детоксицирующим свойствам МТ, нельзя не заметить, что получены они преимущественно в исследованиях *in vitro* или в опытах на экспериментальных животных. Крайне редко встречаются указания на возможность их применения в клинических условиях, хотя низкая токсичность и относительная безопасность препаратов МТ уже давно и убедительно доказана. Одна из немногих плацебо контролируемых работ в этом направлении выполнена группой испанских исследователей [14]. На ограниченном контингенте больных с хронической почечной недостаточностью, страдавших гипохромной анемией и потому получавших внутривенно высокие дозы препаратов железа, были изучены защитные возможности МТ с целью устранения негативных последствий такой терапии. Они характеризовались ухудшением оксидантного статуса клеток крови и успешно предотвращались одновременным назначением с сахаратом железа достаточно высокой для человека (0,3 мг/кг) дозы МТ.

Изложенные выше факты позволяют, на наш взгляд, рассматривать гормональное устранение нарушений в деятельности эритроцитов в качестве потенциального лечебного фактора, способного дополнять традиционную медикаментозную терапию. Однако экстраполяция данного вывода на клиническую, в частности гематологическую, практику возможна, как очевидно, лишь после дополнительного проведения широких рандомизированных и плацебо контролируемых исследований.

Защитное действие МТ на эритроциты опосредуется, по-видимому, комплексом клеточных и системных механизмов. К первым относится его способность ограничивать процессы окислительного стресса и вызывать повышение антиоксидантного статуса организма в целом [4, 7], обеспечивать защиту митохондриальных мембран, оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [6, 44]. Из системных механизмов наибольшее значение представляют ритморганизующие и антистрессорные возможности гормона [2, 3, 54].

Таким образом, МТ, продуцируемый в качестве основного гормона мозговой железой эпифизом, а также клетками периферических тканей, в том числе крови, оказывает универсальное адаптогенное действие на функцию любых органов и систем. Проявлением такой адаптогенной активности, в частности, служит защитное, оптимизирующее влияние МТ на физиологические свойства и патофизиологические процессы в эритроцитах. Как установлено в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на эритроцитах человека и животных, он участвует в нормальных процессах эритропоэза, поддерживает некоторые важные свойства клеток красной крови (осмотическую стойкость, деформируемость, фильтруемость и др.). В то же время при различных видах органной патологии и интоксикации МТ оптимизирует их морфофункциональные характеристики, обеспечивая за счёт этого более успешный кислородный метаболизм тканей. Защитные возможности МТ в отношении эритроцитов реализуются посредством различных клеточных и системных механизмов. Анализ фактического материала последних лет, представленного в настоящей работе, позволяет привлечь внимание клиницистов-гематологов к МТ в качестве потенциального лечебного средства, препараты которого к тому же обладают крайне низкой токсичностью и высокой безопасностью.

### Литература

1. Анисимов, В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В. Н. Анисимов. – СПб. : Система, 2007. – 40 с.
2. Арушанян, Э. Б. Антистрессорные возможности эпифизарного мелатонина / Э. Б. Арушанян // Мелатонин в норме и патологии. – М. : Медпрактика, 2004. – С. 198–222.
3. Арушанян, Э. Б. Уникальный мелатонин / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь, 2006. – 400 с.
4. Арушанян, Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 44–49.
5. Арушанян, Э. Б. Мелатонин и сахарный диабет / Э. Б. Арушанян // Мелатонин: перспективы применения в клинике. – М. : ИМА пресс, 2012. – С. 30–39.
6. Арушанян, Э. Б. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Экспер. и клин. фармакол. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 73–80.
7. Джериева, И. С. Нитрооксидантный стресс и возможности его коррекции мелатонином / И. С. Джериева, Н. И. Волкова // Мелатонин: перспективы применения в клинике. – М. : ИМАпресс, 2012. – С. 125–134.

8. Кветной, И. М. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроиммунноэндокринной регуляции гомеостаза / И. М. Кветной, Т. В. Кветная, Н. Т. Райхлин // Мелатонин в норме и патологии. – М. : Медпрактика, 2004. – С. 34–47.
9. Мелатонин: перспективы применения в клинике / под ред. С. И. Рапопорта. – М. : Импресс, 2012. – 176 с.
10. Новицкий, В. В. Структурно-метаболический статус и функциональные особенности эритроцитов при инсулинзависимом сахарном диабете у детей / В. В. Новицкий, М. В. Колосова, Е. Б. Кравец [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 9. – С. 347–351.
11. Anwar, M. M. Potential protective effects of melatonin on bone marrow of rats exposed to cytotoxic drugs / M. M. Anwar, H. A. Mahfouz, A. S. Saed // *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.* – 1998. – Vol. 119. – P. 493–501.
12. Anwar, M. M. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin / M. M. Anwar, A. R. Meki // *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.* – 2003. – Vol. 135. – P. 539–547.
13. Assayed, M. E. Protection of rat chromosomes by melatonin against gamma radiation-induced damage / M. E. Assayed, A. M. Abd El-Aty // *Mutat. Res.* – 2009. – Vol. 677. – P. 14–20.
14. Aydogan, S. In vitro effects of melatonin on the filtrability of erythrocytes in SNP-induced oxidative stress / S. Aydogan, M. B. Yerer, H. Yapisar // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2004. – Vol. 30. – P. 317–322.
15. Belles, M. Melatonin reduces uranium-induced nephrotoxicity in rats / M. Belles, V. Linares, M. Luisa-Albina [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 43. – P. 87–95.
16. Beydemir, S. Effects of melatonin on carbonic anhydrase from human erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo / S. Beydemir, J. Gulcin // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 19. – P. 193–197.
17. Bhatti, J. S. Ameliorative action of melatonin on oxidative damage induced by atrazine toxicity in rat erythrocytes / J. S. Bhatti, J. P. Sidhu, G. K. Bhatti // *Mol. Cell. Biochem.* – 2011. – Vol. 353. – P. 139–149.
18. Bubenik, G. A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin / G. A. Bubenik // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59. – P. 33–51.
19. Buyukokuroglu, M. E. Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats / M. E. Buyukokuroglu, M. Cemek, Y. Yurumez [et al.] // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 151–158.
20. Carrillo-Vico, A. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J. M. Guerrero, P. J. Lardone // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 27. – P. 189–200.
21. Ciftci, M. M. Effects of melatonin on enzyme activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo / M. M. Ciftci, D. Bilici, O. I. Kufrevioglu [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2001. – Vol. 44. – P. 7–11.
22. Drobowska, K. The effects of melatonin on glutathione peroxidase activity in serum and erythrocytes after adriamycin in normal and pinealectomised rats / K. Drobowska, M. Stuss, J. Gromadzinska [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2008. – Vol. 59. – P. 200–206.
23. El-Abhar, H. S. Effect of melatonin and nifedipine on some antioxidant enzymes and different energy fuels in the blood and brain of global ischemic rats / H. S. El-Abhar, M. Shaalan, M. Barakat [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2002. – Vol. 33. – P. 87–94.
24. Elmegeed, G. A. Synthesis and in vivo antimutagenic activity of novel melatonin derivatives / G. A. Elmegeed, W. U. Khalil, A. A. Raouf // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 763–770.
25. El-Missiary, M. A. Prophylactic effect of melatonin on lead-induced inhibition of heme biosynthesis and deterioration of antioxidant systems in male rats / M. A. El-Missiary // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 57–62.
26. Erat, M. Effect of melatonin on enzyme activities of glutathione reductase from human erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo / M. Erat, M. Ciftci // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 537. – P. 59–63.
27. Gumral, N. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods / N. Gumral, M. Nairoglu, K. Ongel [et al.] // *Cell. Biochem. Funct.* – 2009. – Vol. 27. – P. 276–283.
28. Haldar, C. Chronohaematological changes in the lizard *Calotes versicolor* after pinealectomy / C. Haldar, J. P. Thapliyal // *Ann. Endocrinol.* – 1981. – Vol. 42. – P. 35–41.
29. Herrera, J. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration / J. Herrera, M. Nava, F. Romero // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37. – P. 750–757.
30. Kedziora-Kornatowska, K. Effect of melatonin on the oxidative stress in erythrocytes of healthy young and elderly subjects / K. Kedziora-Kornatowska, K. Szewczyk-Golek, J. Cruczejko [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 153–158.
31. Kedziora-Kornatowska, K. Antioxidative effects of melatonin administration in elderly primary essential hypertension patients / K. Kedziora-Kornatowska, K. Szewczyk-Golek, J. Cruczejko [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2008. – Vol. 45. – P. 312–317.
32. Kedziora-Kornatowska, K. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients / K. Kedziora-Kornatowska, K. Szewczyk-Golec, M. Kozakiewicz // *J. Pineal. Res.* – 2009. – Vol. 46. – P. 333–337.
33. Klatt, P. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress / P. Klatt, S. Lamas // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 4928–4944.
34. Konar, V. Effects of selenium and vitamin E in addition to melatonin, against oxidative stress caused by cadmium in rats / V. Konar, H. Kara, M. Yilmaz [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2007. – Vol. 118. – P. 131–137.
35. Lopez, P. M. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats / P. M. Lopez, I. T. Finarna, M. C. De Agueda [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2000. – Vol. 28. – P. 143–149.
36. Maestroni, G. J. Neurohormones and catecholamines as functional components of the bone marrow microenvironment / G. J. Maestroni // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 29–37.
37. Mischler, K. The effect of repeated acute mental stress on habituation and recovery responses in hemoconcentration and blood cells in healthy men / K. Mischler, J. E. Fischer, L. Zraggen [et al.] // *Life Sci.* – 2005. – Vol. 77. – P. 1166–1179.
38. Mrowicka, M. Effect of melatonin on activity of superoxide dismutase in erythrocytes of patients during short- and long-term hypokinesia / M. Mrowicka, P. Garncarek, R. Recchioni [et al.] // *Wiad. Lek.* – 2010. – Vol. 63. – P. 3–9.
39. Moroni, F. Pineal graft in old rats improves erythrocyte resistance to peroxyl radical-induced hemolysis / F. Moroni, F. Marcheselli, R. Recchioni [et al.] // *Biogerontology.* – 2004. – Vol. 5. – P. 339–344.
40. Ortega-Gutierrez, S. S. Protective effect of melatonin against mitomycin C-induced genotoxic damage in peripheral blood of rats / S. S. Ortega-Gutierrez, M. Lopez-Vicente, F. Lostale [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2009. – Vol. 79. – P. 14–32.
41. Pacini, N. Melatonin enhances the in vitro action of cytochalasin B on globular resistance and osmotic fragility of erythrocytes / N. Pacini, A. Ferrari, M. Menozzi [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2011. – Vol. 32. – P. 292–300.
42. Reiter, R. J. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone / R. J. Reiter // *News Physiol. Sci.* – 1991. – Vol. 6. – P. 223–227.
43. Reiter, R. J. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation / R. J. Reiter, J. R. Calvo, M. Karbownik // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 376–386.

44. Reiter, R. J. Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection / R. J. Reiter, L. C. Manchester, D. X. Tan // *Curr. Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 194. – P. 203–210.
45. Reiter, R. J. Melatonin defeats neurally-derived free radicals and reduces the associated neuromorphological and neurobehavioral damage / R. J. Reiter, D. X. Tan., L. C. Manchester // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58. – P. 5–22.
46. Reiter, R. J. Melatonin free radicals and cancer initiation / R. J. Reiter, D. X. Tan, B. Poeggeler [et al.] // *Adv. Pineal Res.* – 1994. – Vol. 7. – P. 211–228.
47. Rosa, D. P. Melatonin protects the liver and erythrocytes against oxidative stress in cirrhotic rats / D. P. Rosa, S. Bona, D. Simonetto [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 47. – P. 72–78.
48. Sekeroglu, M. R. The susceptibility of erythrocytes to oxidation during storage of blood. Effects of melatonin and propofol / M. R. Sekeroglu, Z. Huyut, A. Him // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45. – P. 315–319.
49. Tang, Y. Z. Lidocaine: an inhibitor in the free-radical-induced hemolysis of erythrocytes / Y. Z. Tang, Z. Q. Liu, D. Wu // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 81–86.
50. Taysi, S. Effect of melatonin on lipid peroxidation, glutathione and glutathione-dependent enzyme activities in experimental otitis media with effusion in guinea pigs / S. Taysi, H. Ucuncu, M. Elemastas [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 283–286.
51. Vijayalaxmi, M. Melatonin and protection from genetic damage in blood and bone marrow: whole-body irradiation studies in mice / M. Vijayalaxmi, R. J. Reiter, T. S. Harman // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol. 27. – P. 221–225.
52. Vural, H. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats / H. Vural, T. Sabuncu, S. O. Aslan [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 31. – P. 193–198.
53. Wei, C. Effects of psychological stress on serum iron and erythropoiesis / C. Wei, J. Zhou, X. Huang // *Int. J. Hematol.* – 2008. – Vol. 88. – P. 52–56.
54. Yerer, M. B. The importance of circadian rhythm alterations in erythrocyte deformability / M. B. Yerer, S. Aydogan // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2006. – Vol. 35. – P. 143–147.

## References

1. Anisimov V. N. Melatonin: rol v organizme, primeneniye v klinike. SPb.: «Sistema»; 2007. 40 p.
2. Arushanyan E. B. Antistressornye vozmozhnosti epifizarnogo melatonina. Melatonin v norme i patologii. Moskva: «Medpraktika»; 2004. P.198-222.
3. Arushanyan E. B. Unikalny melatonin. Stavropol; 2006. 400 p.
4. Arushanyan E. B. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – Experimental and Clinical Pharmacology.* 2012;75(5):44-49.
5. Arushanyan E. B. Melatonin i sakharny diabet. Melatonin: perspektivy primeneniya v klinike. Moskva: «IMA press»; 2012. P.30-39.
6. Arushanyan E. B., Beyer E. V. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – Experimental and Clinical Pharmacology.* 2002;65(5):73-80.
7. Dzheriyeva I. S., Volkova N. I. Nitrooksidantny stress i vozmozhnosti ego korrektsii melatoninom. Melatonin: perspektivy primeneniya v klinike. Moskva: «IMA press»; 2012. P.125-134.
8. Kvetnoy I. M., Kvetnaya T. V., Raykhlin N. T. Ekstrapinealny melatonin: mesto i rol v neuroimmunoendokrinnoy regulyatsii gomeostaza. Melatonin v norme i patologii. Moskva: «Medpraktika»; 2004. P.34-47.
9. Rapoport S. I. Melatonin: perspektivy primeneniya v klinike. Moskva: «Impress»; 2012. 176 p.
10. Novitsky V. V., Kolosova M. V., Kravets Ye. B. i dr. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1999;128(9):347-351.
11. Anwar M. M., Mahfouz H. A., Saed A. S. *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol.* 1998;119:493-501.
12. Anwar M. M., Meki A. R. *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol.* 2003;135:539-547.
13. Assayed M. E., Abd El-Aty A. M. *Mutat Res.* 2009;677:14-20.
14. Aydogan S., Yerer M. B., Yapisar H. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30:317-322.
15. Belles M., Linares V., Luisa-Albina M. et al. *J Pineal Res.* 2007;43:87-95.
16. Beydemir S., Gulcin J. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2004;19:193-197.
17. Bhatti J. S., Sidhu J. P., Bhatti G. K. *Mol Cell Biochem.* 2011;353:139-149.
18. Bubenik G. A. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59:33-51.
19. Buyukokuroglu M. E., Cemek M., Yurumez Y. et al. *Cell Biol Toxicol.* 2008;24:151-158.
20. Carrillo-Vico A., Guerrero J. M., Lardone P. J. *Endocrine.* 2005;27:189-200.
21. Ciftci M. M., Bilici D., Kufrevioglu O. I. et al. *Pharmacol Res.* 2001;44:7-11.
22. Dbrowska K., Stuss M., Gromadzinska J. et al. *Endokrynol Pol.* 2008;59:200-206.
23. El-Abhar H. S., Shaalan M., Barakat M. et al. *J Pineal Res.* 2002;33:87-94.
24. Elmegeed G. A., Khalil W. U., Raouf A. A. *Eur J Med Chem.* 2008;43:763-770.
25. El-Missiry M. A. *J Biochem Mol Toxicol.* 2000;14:57-62.
26. Erat M., Ciftci M. *Eur J Pharmacol.* 2006;537:59-63.
27. Gumral N., Nairoglu M., Ongel K. et al. *Cell Biochem Funct.* 2009;27:276-283.
28. Haldar C., Thapliyal J. P. *Ann Endocrinol.* 1981;42:35-41.
29. Herrera J., Nava M., Romero F. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:750-757.
30. Kedziora-Kornatowska K., Szewczyk-Golek K., Cruczejko J. et al. *J Pineal Res.* 2007;42:153-158.
31. Kedziora-Kornatowska K., Szewczyk-Golek K., Cruczejko J. et al. *J Pineal Res.* 2008;45:312-317.
32. Kedziora-Kornatowska K., Szewczyk-Golec K., Kozakiewicz M. J. *Pineal Res.* 2009; 46:333-337.
33. Klatt P., Lamas S. *Eur J Biochem.* 2000;267:4928-4944.
34. Konar V., Kara H., Yilmaz M. et al. *Biol Trace Elem Res.* 2007;118:131-137.
35. Lopez P. M., Finarna I. T., De Agueda M. C. et al. *J Pineal Res.* 2000;28:143-149.
36. Maestroni G. J. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:29-37.
37. Mischler K., Fischer J. E., Zraggen L. et al. *Life Sci.* 2005;77:1166-1179.
38. Mrowicka M., Garncarek P., Recchioni R. et al. *Wiad Lek.* 2010;63:3-9.
39. Moroni F., Marcheselli F., Recchioni R. et al. *Biogerontology.* 2004;5:339-344.
40. Ortega-Gutierrez S. S., Lopez-Vicente M., Lostale F. et al. *J Biomed Biotechnol.* 2009;79:14-32.
41. Pacini N., Ferrari A., Menozzi M. et al. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:292-300.
42. Reiter R. J. *News Physiol Sci.* 1991;6:223-227.
43. Reiter R. J., Calvo J. R., Karbownik M. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:376-386.
44. Reiter R. J., Manchester L. C., Tan D. X. *Curr Neuropharmacol.* 2010;194:203-210.
45. Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58:5-22.
46. Reiter R. J., Tan D. X., Poeggeler B. et al. *Adv Pineal Res.* 1994;7:211-228.
47. Rosa D. P., Bona S., Simonetto D. et al. *Arq Gastroenterol.* 2010;47:72-78.
48. Sekeroglu M. R., Huyut Z., Him A. *Clin Biochem.* 2012;45:315-319.
49. Tang Y. Z., Liu Z. Q., Wu D. *J Biochem Mol Toxicol.* 2009;23:81-86.
50. Taysi S., Ucuncu H., Elemastas M. et al. *J Pineal Res.* 2005;39:283-286.
51. Vijayalaxmi M., Reiter R. J., Harman T. S. *J Pineal Res.* 1999;27:221-225.
52. Vural H., Sabuncu T., Aslan S. O. et al. *J Pineal Res.* 2001;31:193-198.
53. Wei C., Zhou J., Huang X. *Int J Hematol.* 2008;88:52-56.
54. Yerer M. B., Aydogan S. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006;35:143-147.