

7. Vogralik V. G. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur*. – German magazine for acupuncture. 1962;11(4):73.
8. Vogralik V. G. – Akupunktura (Bodova reflexai terapije). Praha; 1992. 351 p.

**ПРОФЕССОР ВАДИМ ГАБРИЭЛЕВИЧ ВОГРАЛИК
(1911–1997)**

Ф. Т. МАЛЫХИН, И. Ф. МАЛЫХИНА,
Т. Ф. МАЛЫХИН

Освещен ставропольский период деятельности известного советского и российского терапевта, корифея отечественной иглорефлексотерапии Вадима Габриэлевича Вогралика, на протяжении ряда лет заведовавшего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, а затем и факультетской терапии Ставропольского медицинского института. Отражен вклад профессора В. Г. Вогралика в развитие ставропольской и советской/российской медицинской науки. Представлен обзор его многогранной деятельности.

Ключевые слова: профессор В. Г. Вогралик, история ставропольской школы терапевтов

9. Vogralik V. G. Iglorefleksoterapiya (Punktacionnaya reflexotherapy). Gor'kii: Volga-Vyatskoe book publishers; 1978. 296 p.

**PROFESSOR VADIM GABRIELEVICH VOGRALIK
(1911–1997)**

MALYKHIN F. T., MALYKHINA I. F.,
MALYKHIN T. F.

The Stavropol period of activity of the famous Soviet and Russian therapist, the coryphaeus of domestic acupuncture luminary Vadim Gabrielelevich Vogralik is covered; over the years he headed the Department of Propedeutics of Internal Diseases and then the Department of Faculty Therapy of Stavropol Medical Institute. The contribution of Professor V. G. Vogralik to development of Stavropol and Soviet / Russian medical science is reflected. The overview of his multifaceted activities is given.

Key words: Professor V. G. Vogralik, the history of the Stavropol school of therapists

© Э. Б. Арушанян, 2013

УДК 616.831.45:615

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08056>

ISSN – 2073-8137

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Э. Б. Арушанян

Ставропольский государственный медицинский университет

В последние три десятилетия в мире сохраняется устойчивый интерес к изучению биологии мелатонина (МТ) и возможностям его клинического применения [1, 2]. Продуцируемый мозговой железой эпифизом в качестве её основного гормона, МТ одновременно секретируется клеточными элементами многих периферических тканей. Учитывая высокую липофильность, он широко распространяется по всему организму и в качестве паракринной сигнальной молекулы может выполнять ключевую роль в системе региональной координации множества клеточных функций. Среди прочего в недавнее время у мелатонина показана способность ограничивать выраженность воспалительного процесса.

Противовоспалительная активность МТ зависит от комплекса механизмов, включая вме-

шательство в каскад арахидоновой кислоты, ограничение процессов оксидантного стресса, иммуномодуляцию и др. [9]. При этом, однако, остаётся открытым интригующий вопрос – в какой степени за реализацию такого действия МТ могут нести ответственность глюкокортикоидные (ГК) гормоны коры надпочечников, давно зарекомендовавшие себя в качестве надёжных естественных ингибиторов воспаления?

Интрига заключается в том, что в целомом организме между основным источником МТ эпифизом и корой надпочечников, синтезирующей ГК, существуют неоднозначные отношения. Ещё два десятилетия назад, пытаясь на основе собственных и многочисленных литературных данных, накопленных к тому моменту, получить для себя определённый ответ о знаке этих отношений, мы вынуждены были сформулировать компромиссную точку зрения. Согласно нашему гипотетическому выводу, при нормальном физиологическом состоянии организма человека и животных эпифизарно-адренкортикальное взаимодействие, в существовании которого

Арушанян Эдуард Бениаминович,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный
деятель науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 8 (8652)353429; e-mail: eduard.arush@mail.ru

нет сомнений, ничем себя не проявляет. Однако в ситуации любого напряжения, сопряжённого с адренкортикальной гиперактивностью, неизменно возникает ответное усиление выработки МТ эпифизом с целью её ограничения и последующей стабилизации гомеостаза [5].

Следовательно, уже аргіогі участие ГК в происхождении противовоспалительных свойств МТ должно быть поставлено под сомнение? Однако полученные в последние годы факты не дают права для столь категоричного и слишком поспешного заключения. В частности, есть, как ни странно, целая серия доказательств синергизма (аддитивности) в активности МТ и ГК, по которым они могут усиливать некоторые эффекты друг друга, и в то же время МТ оказывается способен ограничивать токсические свойства ГК.

Экспериментальные доказательства позитивного взаимодействия МТ и препаратов ГК. В эксперименте они продемонстрированы в разных методических условиях при устранении различных патологических процессов. Чаще встречаются указания на целесообразность комбинации с целью ликвидации последствий морфологического повреждения центральной нервной системы животных.

Так, как установлено в опытах на мелких грызунах (мыши, крысы), раздельное применение МТ (10 мг/кг), метилпреднизалона (30 мг/кг) или дексаметазона (0,025 мг/кг) облегчало ограничение деструктивных явлений в нервной ткани и поведенческих расстройств, обусловленных локальной травмой спинного мозга. Например, однократное введение МТ и ГК препаратов сразу после нанесения спинальной травмы мышам в восстановительном периоде сопровождалось лишь незначительным ускорением регенерации нейронов при некотором ослаблении мозгового отёка с тенденцией к уменьшению неврологического дефицита. В то же время в случае использования комбинации указанных средств морфологические, электрофизиологические и поведенческие нарушения устранялись скорее, а терапевтические сдвиги носили более масштабный характер [20, 28].

Сходный синергизм веществ показан и в условиях черепно-мозговой травмы. Сочетанное применение инъекций МТ и дексаметазона у крыс с механической травмой головного мозга или экспериментальным геморрагическим инсультом гораздо эффективнее ограничивало проницаемость гематоэнцефалического барьера, объём церебрального отёка, зону инфаркта и гистологические признаки клеточной деструкции, чем изолированное использование препаратов. Комбинация заметнее ослабляла также выраженность процессов апоптоза нервных клеток и экспрессию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина 1β) [17, 34]. Кстати, сведения о наличии у МТ нейропротективных свойств совпадают с нашим выводом, сделанным на модели геморрагиче-

ского инсульта у крыс, правда, при использовании более низкой дозы (1 мг/кг) гормонального препарата [8].

Аддитивное взаимодействие МТ и препаратов ГК удалось продемонстрировать и в других ситуациях. Сочетание МТ (10 мг/кг) и дексаметазона (0,01 мг/кг) гораздо успешнее разрешало воспалительное повреждение легочной ткани у мышей, индуцированное каррагеноном, чем их изолированное введение [22]. Синергизм обнаружен не только на модели воспалительного процесса, но и при изучении функции и метаболизма костной ткани. Денситометрические и механические характеристики костей конечностей у мышей, плазменное содержание кальция и активности щелочной фосфатазы выглядели у них оптимальнее при сочетании длительных (несколько недель) приёмов МТ (0,5 мг/кг ежедневно) и метилпреднизалона (5 мг/кг), тогда как позитивное действие веществ в отдельности на эти показатели проявлялось гораздо слабее [33].

В роли агонистов МТ и ГК способны выступать в экспериментах не только *in vivo*, но и *in vitro*. В частности, добавление к культуре адипоцитов крыс дексаметазона усиливало экспрессию лептина, и такой эффект потенцировался при дополнительном внесении в инкубационную среду растворов МТ. Сочетанием того и другого вещества удавалось также более успешно подавить рост возбудителей коккового менингита [11, 29].

Таким образом, согласно представленным данным, есть основания предполагать существование синергетических отношений между МТ и ГК. Среди прочего они позволяют допускать возможность усиления кортикостероидной активности в качестве одного из слагаемых противовоспалительного действия эпифизарного гормона. В таком случае правомерно ставить вопрос о целесообразности создания и изучения клинической эффективности новых комбинированных препаратов для успешной терапии воспалительных процессов разного генеза, в состав которых входили бы оба гормональных компонента. С теоретической точки зрения одним из аспектов решения данной проблемы является расшифровка механизмов, лежащих в основе описанного взаимодействия.

Возможные механизмы взаимодействия МТ и ГК. Их оценка с позиций лишь воспалительных реакций, как очевидно, представляется частным случаем более общей проблемы функциональных отношений эпифиза и коры надпочечников. Они имеют достаточно сложный характер и даже сегодня не могут считаться окончательно расшифрованными.

Существование у глюкокортикоидных гормонов и их фармакологических аналогов способности эффективно ограничивать воспалительные процессы является давно установленным и хорошо аргументированным положением. Потому было бы логичным предположить, что в целом ор-

ганизме противовоспалительная активность МТ, хотя бы отчасти, реализуется за счёт усиления выработки или клеточного действия ГК. Однако столь упрощённое и, на первый взгляд, вполне очевидное объяснение природы описанного выше синергизма, к сожалению, представляется маловероятным, коль скоро, как уже отмечалось [5], в естественных условиях между основным источником МТ эпифизом и корой надпочечников зачастую складываются антагонистические отношения, когда адреналовая активность выходит за пределы физиологической нормы.

Между тем факты, накопленные уже в XXI веке, не противореча сделанному ранее выводу, определённым образом его уточняют, придавая антагонистическим отношениям между МТ и ГК особый модуляторный вид. Данное обстоятельство показано при изучении процессов регуляции секреторной активности коры надпочечников, а также на уровне клеточных ГК рецепторов. Как установлено в опытах *in vivo* и *in vitro*, МТ способен модулировать выработку АКТГ передней долей гипофиза. Это может происходить за счёт прямого влияния на А1Т20 аденогипофизарные клеточные элементы либо опосредованной модуляции их активности через вмешательство в процессы выработки гипоталамического кортикотропного гормона. Доказано, что такое преимущественно тормозное действие МТ реализуется в основном с помощью специфических мембранных рецепторов 1-го типа (Mt1). Эпифизарный сдерживающий контроль над выработкой кортикостероидов обеспечивается, вероятно, и непосредственно в коре надпочечников через идентифицированные здесь МТ-рецепторы того же типа. Существенно, что подобные доказательства представлены для отношений эпифиза с гипофизарно-адренкортикальной системой животных различных видов, включая человека [16, 45, 46].

Важно также отметить не только сдерживающий, но и ритмический характер указанных отношений. Экспрессия МТ рецепторов в различных звеньях гипофизарно-адренкортикальной оси подчинена чёткому суточному ритму, который благодаря выработке эпифизом особых часовых генов навязывается и секреции кортикостероидов. Аналогичным путём у беременных животных, например, мозговая железа с помощью материнского МТ обеспечивает формирование у плодов циркадианной периодичности в деятельности коры надпочечников в целом [32, 35, 41].

МТ способен вмешиваться в функцию ГК посредством модуляции их эффектов на уровне клеточных рецепторов в различных органах и тканях. Это касается в первую очередь деятельности иммунной и центральной нервной систем. В частности, уже в низких дозах МТ, понижая чувствительность ГК, сдерживает обусловленный дексаметазоном апоптоз тимоцитов в культуре клеток и в интактном тимусе грызунов. Точно так

же снижение аффинности ГК рецепторов нейронов гиппокампа под влиянием МТ предупреждает апоптоз и дегенеративные процессы в мозговой ткани [30, 37, 38].

Следовательно, анализ накопленного в прошлом и современного фактического материала, подтверждая существование тесного взаимодействия МТ и ГК, не позволяет абсолютизировать ответственность последних за реализацию противовоспалительных свойств эпифизарного гормона. Правомерно лишь констатировать его модуляторное влияние на функцию разных звеньев гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы с тенденцией к ограничению её гиперактивности. Такой эффект, по всей вероятности, приобретает практическое значение при необходимости лимитировать в лечебной практике побочное действие ГК препаратов, но, как очевидно, не даёт ответа на поставленный вопрос о возможности участия ГК в противовоспалительном действии МТ.

Чем же в этом случае может определяться описанный выше синергизм МТ и ГК? Как ни странно, существует ряд вполне объективных оснований для объяснения лежащих в его основе клеточных механизмов.

Одну из ведущих причин следует, по-видимому, искать в способности МТ посредством разных путей сдерживать проявления оксидантного стресса в тканях. Наличие у него выраженных антиоксидантных свойств зависит в первую очередь от эффективного ограничения разными путями свободнорадикальных процессов и активации антиоксидантных ферментов [3]. На этом во многом базируются универсальные защитные свойства МТ, в том числе способность ослаблять различного генеза воспалительные явления. Ограничение оксидантного стресса рассматривается, кстати, в качестве важного составного элемента специфического действия нестероидных противовоспалительных средств [13, 21, 40].

В самом деле уменьшение выраженности морфологических и неврологических проявлений травмы спинного мозга у крыс при сочетанном использовании низких доз МТ и преднизолона совпадает со значительным ослаблением перекисного окисления липидов, хотя в случае отдельного применения вещества не оказывали такого действия [20]. Точно так же комбинированная терапия дексаметазоном и МТ на модели геморрагического инсульта в отличие от эффекта отдельных компонентов смеси гораздо сильнее понижала у животных плазменное содержание малонового диальдегида, высокие значения которого служат показателем интенсивности окислительного стресса [34].

Роль антиоксидантного компонента в проявлении защитных противовоспалительных свойств комбинации МТ и ГК косвенно подтверждают результаты сочетанного введения препаратов ГК и других веществ, обладающих антиоксидантной активностью. К ним принадлежат, например, то-

коферол, эпигаллокатехин или ацетил-карнитин, потенцирующие, аналогично МТ, церебропротективное действие дексаметазона [12, 15, 42]. С другой стороны, при сочетании с некоторыми токсическими соединениями, подобными кадмию или триметилтину, сами экзогенные ГК обнаруживают антиоксидантное действие, связанное непосредственно с ограничением прооксидантных явлений [27, 43].

Вместе с тем синергизм МТ и ГК в отношении окислительного стресса, по-видимому, носит защитный характер только в определённых пределах. Дело в том, что при использовании в высоких дозах препараты ГК обнаруживают токсичность, частным проявлением которой может служить всё то же прооксидантное действие [10, 36]. В таком случае следует ожидать возникновения между МТ и ГК, напротив, антагонистических отношений. Действительно, по наблюдениям W. Suwanjang и соавт. [44] в культуре дофаминергических нейронов, выделенных из нейробластомы человека, дексаметазон провоцировал токсический эффект с гибелью клеток из-за повышенного накопления свободных радикалов. Добавление же в среду МТ ослабляло выраженность возникающей нейродегенерации, обеспечивая выживание нейронов параллельно с повышением их антиоксидантного потенциала. Можно согласиться с предположением авторов, полагающих, что в целом организме такого рода антагонизм отчасти обуславливает происхождение защитных противотревожных свойств МТ при эмоциональном стрессе, которому неизменно аккомпанирует повышение плазменного содержания кортикостероидов.

На клеточном уровне взаимодействие МТ и ГК может дополняться антиапоптозным эффектом эпифизарного гормона. Как установлено, на процессы апоптоза МТ способен оказывать двойственное влияние, демонстрируя в зависимости от ситуации как про-, так и антиапоптозные свойства [26]. Последние направлены на защиту разных элементов иммунной системы (лейкоцитов, тимоцитов) от клеточной смерти из-за повышенного накопления в цитозоле свободных ионов кальция и образования проапоптозных белков типа Вах-процессов, которые первично могут запускаться оксидантным стрессом [14, 25]. Помимо других причин такое действие обуславливает и защиту иммунокомпетентных клеток от цитотоксичности ГК, что в эксперименте убедительно показано на примере взаимоотношений МТ и дексаметазона [31, 44].

Наряду с этим синергичное влияние МТ на противовоспалительную активность ГК может определяться рядом других факторов, среди которых изменение функции иммунной системы занимает, пожалуй, особое положение. Согласно общепринятым представлениям, с одной стороны, она широко участвует в организации воспалительного процесса, а с другой, иммунная депрессия является непременным слагаемым

фармакологии препаратов ГК гормонов. Между тем иммуностропные свойства присущи и МТ, будучи непременным и в то же время неоднозначным составным элементом его своеобразной биологической роли.

Дело в том, что в естественных условиях, вмешиваясь практически в любые физиологические процессы, МТ никогда не определяет их течение полностью, осуществляя лишь модуляторную, разнонаправленную регуляцию в зависимости от исходного функционального состояния той или иной системы. Данное положение в равной степени относится и к его взаимоотношениям с иммунитетом. На такую особенность действия МТ мы впервые обратили внимание около 10 лет назад, обобщая накопленные к тому моменту сведения об иммуностропных свойствах гормона [6]. Позднее представления о МТ как иммуномодуляторе нашли поддержку у ряда исследователей. К тому же оказалось, что ключевые иммунокомпетентные клетки располагают набором ферментов, участвующих в синтезе периферического МТ [19, 23]. Отсюда синергизм МТ и ГК в отдельных случаях, вероятно, определяется усилением исходно недостаточного выраженного иммунодепрессивного действия ГК.

Кроме клеточных механизмов в способности МТ менять противовоспалительные свойства ГК могут быть заинтересованы и некоторые системные процессы, в частности хронотропная роль эпифиза и его основного гормона. Последний, согласно общепринятым представлениям, участвует в организации более чётких, хорошо сформированных биологических ритмов, в том числе в становлении ритмической деятельности иммунной системы [2, 7]. Между тем разного генеза воспалению и особенно, масштабному, неизменно сопутствует дезорганизация колебаний многих физиологических функций, в том числе базального ритма сон-бодрствование, проявлением чего служит, например, инсомния [24, 39]. МТ, универсально ослабляя дизритмические проявления, демонстрирует хорошо документированную сегодня гипногенную активность и одновременно восстанавливает ритмику тканей, нарушенную при региональном воспалении [18]. Вполне вероятно, что помимо хронотропного эффекта, другим дополнительным источником усиления противовоспалительного действия ГК служит способность МТ ограничивать болевые ощущения [4].

Заключение

Накопленные к настоящему времени преимущественно экспериментальные факты, вопреки некоторым априорным подходам, позволяют говорить о биологической целесообразности сочетанного действия МТ и ГК. Оно, с одной стороны, может быть ориентировано на повышение эффективности противовоспалительной терапии различных патологических процессов, а с другой – на ограничение побочных свойств широко распространённых в лечебной практике

препаратов ГК. Вполне оправданная с клинической точки зрения двойственность в отношениях МТ и ГК служит веским аргументом в пользу углублённого изучения их сочетанного действия с целью создания в будущем новых лекарственных

комплексов, в том числе и для местного применения. Разумеется, практические шаги в данном направлении могут быть предприняты только после предварительного проведения широких placebo контролируемых испытаний на человеке.

Литература

1. Анисимов, В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В. Н. Анисимов. – СПб. : Система, 2007. – 40 с.
2. Арушанян, Э. Б. Уникальный мелатонин / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь, 2006. – 400 с.
3. 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.
4. Арушанян, Э. Б. Обезболивающие свойства мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 8. – С. 44–48.
5. Арушанян, Э. Б. Место эпифизарно-адренкортикальных отношений в поправочной регуляции поведения / Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, К. С. Эльбекьян // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 24. – С. 12–28.
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. Арушанян, Э. Б. Временная организация деятельности иммунной системы и участие в ней эпифиза / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиол. наук. – 2006. – Т. 37. – С. 3–10.
8. Арушанян, Э. Б. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина / Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов // Буков. мед. вестник. – 2009. – Т. 13. – С. 10–16.
9. Арушанян, Э. Б. Противовоспалительные возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов // Клин. мед. – 2013. – № 7. – С. 18–22.
10. Almeida, M. Glucocorticoids and tumor necrosis factor increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts / M. Almeida, J. Han, E. Ambrogini // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 326–335.
11. Alonso-Vale, M. J. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effect on leptin expression / M. J. Alonso-Vale, S. Andreotti, C. Borges-Silva [et al.] // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 41. – P. 28–34.
12. Assaf, N. Biochemical and genetic alterations of oxidative/antioxidant status of the brain in rats treated with dexamethasone: protective roles of melatonin and acetyl-carnitine / N. Assaf, A. Shalby, W. Khalil // J. Physiol. Biochem. – 2012. – Vol. 68. – P. 77–90.
13. Bang, J. Melatonin attenuates clock gene Cryptochrome 1 which may aggravates mouse anti-type II collagen anti-body induced arthritis / J. Bang, H. W. Chang, H. A. Jang [et al.] // Rheumatol. Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 379–385.
14. Bharti, V. K. Evaluation of blood antioxidant defense and apoptosis in peripheral lymphocytes on exogenous administration of pineal proteins and melatonin in rats / V. K. Bharti, R. S. Srinivastava, J. K. Malik [et al.] // J. Physiol. Biochem. – 2012. – Vol. 68. – P. 237–245.
15. Camm, E. J. Oxidative stress in the developing brain: effects of postnatal glucocorticoid therapy and antioxidants in the rat / E. J. Camm, D. Tijsseling, H. G. Richter // PLoS. One. – 2011. – Vol. 6. – P. 21142.
16. Campino, C. Melatonin exerts direct inhibitory actions on ACTH responses in the human adrenal gland / C. Campino, F. Valenzuela, C. Torres-Farlan [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2011. – Vol. 43. – P. 337–342.
17. Campolo, M. Combination therapy with melatonin and dexamethasone in a mouse model of traumatic brain injury / M. Campolo, A. Ahmad, R. Crupi [et al.] // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 217. – P. 291–301.
18. Cardinali, D. F. Circadian disorganization in experimental arthritis / D. F. Cardinali, A. Esquifino // Neurosignals. – 2003. – Vol. 12. – P. 267–282.
19. Carrillo-Vico, A. Melatonin: buffering the immune system / A. Carrillo-Vico, J. Lardine, N. Alvarez-Sanchez [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14. – P. 8638–8683.
20. Cayli, S. R. Effect of combined Treatment with melatonin and methylprednisolone on neurological recovery after experimental spinal cord injury / S. R. Cayli, A. Kocak, U. Yilmaz [et al.] // Eur. Spine J. – 2004. – Vol. 13. – P. 724–732.
21. Costa, D. Hydrogen peroxide scavenging activity by non-steroid anti-inflammatory drugs / D. Costa, A. Gomes, S. Reis [et al.] // Life Sci. – 2005. – Vol. 76. – P. 2481–2488.
22. Crisafulli, C. Effect of combination of melatonin and dexamethasone on acute lung injury in a mice model of carrageenan-induced pleurisy / C. Crisafulli, E. Mazzone, C. Muia [et al.] // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 41. – P. 228–237.
23. Csaba, C. The pineal regulation of the immune system: 40 years since the discovery / C. Csaba // Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 2013. – Vol. 60. – P. 77–91.
24. Cutolo, M. Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis / M. Cutolo // Curr. Opin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 211. – P. 312–318.
25. Espino, J. Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions / J. Espino, I. Bejarano, S. D. Paredes [et al.] // J. Pineal Res. – 2011. – Vol. 51. – P. 195–206.
26. Ferreira, C. C. Melatonin: cell death modulator / C. C. Ferreira, C. C. Mayankin, S. Simoes Rdos // Rev. Ass. Med. Bras. – 2010. – Vol. 56. – P. 715–718.
27. Ferrigno, A. Dexamethasone protects cultured rat hepatocytes against cadmium toxicity: involvement of cellular thiols / A. Ferrigno, C. Gregotti, P. Richelmi // In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. – 2010. – Vol. 46. – P. 445–449.
28. Genovese, T. Effects of combination of melatonin and dexamethasone on secondary injury in an experimental mice model of spinal cord trauma / T. Genovese, E. Mazzone // J. Pineal Res. – 2007. – Vol. 43. – P. 140–153.
29. Granolgirard, D. Strategies to prevent neuronal damage in pediatric bacterial meningitis / D. Granolgirard, S. L. Leib // Curr. Opin. Pediatr. – 2006. – Vol. 18. – P. 112–118.
30. Gupta, S. Physiological crosstalk between melatonin and glucocorticoid receptor modulates T-cell mediated immune responses in a wild tropical rodent / S. Gupta, C. Halder // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2013. – Vol. 134. – P. 23–36.
31. Hoffman, E. Involvement of Bax protein in the prevention of glucocorticoid-induced thymocytes apoptosis by melatonin / E. Hoffman, I. Rocha Viegas, M. Ketter Sarmiento [et al.] // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145. – P. 418–425.
32. Korf, H. W. Mice, melatonin and the circadian system / H. W. Korf, C. Van Gall // Mol. Cell Endocrinol. – 2006. – Vol. 252. – P. 57–68.
33. Ladizesky, M. G. Melatonin effect on bone metabolism in rats treated with methylprednisolone / M. G. Ladizesky, V. Boggio, R. A. Cutrera [et al.] // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 40. – P. 297–304.
34. Li, Z. Q. Effects of combination treatment of dexamethasone and melatonin on brain injury in intracerebral hemorrhage model in rats / Z. Q. Li, G. B. Liang, Y. X. Xue // Brain Res. – 2009. – Vol. 1264. – P. 98–103.

35. Mendez, N. Timed maternal melatonin treatment reverses circadian disruption of the fetal adrenal clock imposed by exposure to constant light / N. Mendez, L. Abarzua-Catalan, N. Vilchez [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. 4213–4217.
36. Mutsaers, H. A. Dexamethasone enhances oxidative stress-induced cell death in murine neural stem cells / H. A. Mutsaers, R. Tofighi // *Neurotox. Res.* – 2012. – Vol. 22. – P. 127–137.
37. Presman, D. M. Melatonin inhibits glucocorticoid receptor nuclear translocation in mouse thymocytes / D. M. Presman, E. Hoijman, N. R. Cebailos [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – P. 5452–5459.
38. Quiros, I. Melatonin prevents glucocorticoid inhibition of cell proliferation and toxicity in hippocampal cells by reducing glucocorticoid receptor nuclear translocation / I. Quiros, J.C. Mayo, O. Garcia-Suarez [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 110. – P. 116–124.
39. Prendegast, B. J. Impaired leukocyte trafficking and skin inflammatory responses in hamster lacking a functional circadian system / B. J. Prendegast, E. J. Coble, P. N. Patel [et al.] // *Brain Behav. Immunol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 94–104.
40. Reiter, R. J. Drug-mediated ototoxicity and tinnitus: alteration with melatonin / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Korkmaz // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62. – P. 151–157.
41. Richter, H. G. Rhythmic expression of functional MT 1 melatonin receptors in the rat adrenal gland / H. G. Richter, C. Torres-Farfan, J. Garcia-Sesnich [et al.] // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149. – P. 995–1003.
42. Roy, S. Combination therapy of dexamethasone with epigallocatechin enhances tibiotarsal bone articulation and modulates oxidative status correlates with cartilage cytokines expression in the early phase of experimental arthritis / S. Roy, S. Sannigrahi, B. Ghosh [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 698. – P. 444–454.
43. Shuto, M. Endogenous and exogenous glucocorticoids prevent tryptophan from causing neuronal degeneration of the mouse brain in vivo: involvement of oxidative stress pathways / M. Shuto, K. Higuchi, C. Sugiyama [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 110. – P. 424–436.
44. Suwanjang, W. Melatonin attenuates dexamethasone toxicity-induced oxidative stress colpain and caspase activation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells / W. Suwanjang, A. Y. Abramov, P. Govitrapong // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 138. – P. 116–122.
45. Torres-Farfan, C. MT 1 melatonin receptors in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin / C. Torres-Farfan, H. G. Richter, P. Rojas-Garcia [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 88. – P. 450–458.
46. Tsukamoto, N. Melatonin receptor activation suppresses adrenocorticotropin production by pituitary AIT20 cells / N. Tsukamoto, F. Otsuka, K. Ogura-Ochi [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2013. – Vol. 375. – P. 1–9.

References

1. Anisimov V. N. Melatonin: rol v organizme, primeneniye v klinike SPb: Sistema; 2007. 40 p.
2. Arushanyan E. B. Unikalny melatonin. Stavropol; 2006. 400 p.
3. Arushanyan E. B. *Eksp. i klin. farmakol. – Experimental and clinical pharmacology*. 2012;75(5):44–49.
4. Arushanyan E. B. *Eksp. i klin. farmakol. – Experimental and clinical pharmacology*. 2012;75(8):44–48.
5. Arushanyan E. B., Arushanyan L. G., Elbekyan K. S. *Uspekhi fiziol. nauk. – Achievements of physiological Sciences*. 1993;24:12–28.
6. Arushanyan E. B., Beyer E. V. *Eksp. i klin. farmakol. – Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(5):73–80.
7. Arushanyan E. B., Beyer E. V. *Uspekhi fiziol. nauk. – Achievements of physiological Sciences*. 2006;37:3–10.
8. Arushanyan E. B., Naumov S. S. *Bukov. Med. Vestnik. – Bukovsky Medical Bulletin*. 2009;13:10–16.
9. Arushanyan E. B., Naumov S. S. *Klin. Med. – Clinical medicine*. 2013;7:18–22.
10. Almeida M., Han J., Ambrogini E. *J. Biol. Chem.* 2011;286:326–335.
11. Alonso-Vale M.J., Andreotti S., Borges-Silva C. et al. *J. Pineal Res.* 2006;41:28–34.
12. Assaf N., Shalby A., Khalil W. *J. Physiol. Biochem.* 2012;68:77–90.
13. Bang J., Chang H. W., Jang H. A. [et al.]. *Rheumatol. Int.* 2012;32:379–385.
14. Bharti V. K., Srinivastava R. S., Malik J. K. et al. *J. Physiol. Biochem.* 2012;68:237–245.
15. Camm E. J., Tijsseling D., Richter H. G. *PLoS. One*. 2011;6:211–242.
16. Campino C., Valenzuela F., Torres-Farfan C. et al. *Horm. Metab. Res.* 2011;43:337–342.
17. Campolo M., Ahmad A., Crupi R. et al. *J. Endocrinol.* 2013;217:291–301.
18. Cardinali D.F., Esquifino A. *Neurosignals*. 2003;12:267–282.
19. Carrillo-Vico A., Lardine J., Alvarez-Sanchez N. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:8638–8683.
20. Cayli S.R., Kocak A., Yilmaz U. et al. *Eur. Spine J.* 2004;13:724–732.
21. Costa D., Gomes A., Reis S. et al. *Life Sci.* 2005;76:2481–2488.
22. Crisafulli C., Mazzon E., Muia C. et al. *J. Pineal Res.* 2006;41:228–237.
23. Csaba C. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2013;60:77–91.
24. Cutilo M. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;211:312–318.
25. Espino J., Bejarano I., Paredes S.D. et al. *J. Pineal Res.* 2011;51:195–206.
26. Ferreira C.C., Mayankin C.C., Simoes Rdos S. *Rev. Ass. Med. Bras.* 2010;56:715–718.
27. Ferrigno A., Gregotti C., Richelmi P. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2010;46:445–449.
28. Genovese T., Mazzo E. *J. Pineal. Res.* 2007;43:140–153.
29. Granolirard D., Leib S.L. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006;18:112–118.
30. Gupta S., Haldar C. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013;134:23–36.
31. Hoffman E., Rocha Viegas I., Ketter Sarmiento M. et al. *Endocrinology*. 2004;145:418–425.
32. Korf H.W., Van Gall C. *Mol. Cell Endocrinol.* 2006;252:57–68.
33. Ladizesky M.G., Boggio V., Cutrera R.A. et al. *J. Pineal Res.* 2006;40:297–304.
34. Li Z.Q., Liang G.B., Xue Y.X. *Brain Res.* 2009;1264:98–103.
35. Mendez N., Abarzua-Catalan L., Vilchez N. et al. *PLoS One*. 2012;7:4213–4217.
36. Mutsaers H.A., Tofighi R. *Neurotox. Res.* 2012;22:127–137.
37. Presman D.M., Hoijman E., Cebailos N.R. et al. *Endocrinology*. 2006;147:5452–5459.
38. Quiros I., Mayo J.C., Garcia-Suarez O. et al. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008;110:116–124.
39. Prendegast B.J., Coble E.J., Patel P.N. et al. *Brain Behav. Immunol.* 2013;32:94–104.
40. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011;62:151–157.
41. Richter H.G., Torres-Farfan C., Garcia-Sesnich J. et al. *Endocrinology*. 2008;149:995–1003.
42. Roy S., Sannigrahi S., Ghosh B. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;698:444–454.
43. Shuto M., Higuchi K., Sugiyama C. et al. *J. Pharmacol. Sci.* 2009;110:424–436.
44. Suwanjang W., Abramov A.Y., Govitrapong P. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013;138:116–122.
45. Torres-Farfan C., Richter H.G., Rojas-Garcia P. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;88:450–458.
46. Tsukamoto N., Otsuka F., Ogura-Ochi K. et al. *Mol. Cell Endocrinol.* 2013;375:1–9.