

# Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите

Е.Ю. Погожева, А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Роль эндокринных нарушений в патогенезе ревматоидного артрита (РА) изучается достаточно давно, при этом наиболее активно исследовались связи с половыми гормонами и гормонами коры надпочечников [1-3]. В то же время за последние годы получены данные о более глубоком вовлечении нейроэндокринных механизмов в развитие ревматоидного воспаления, что открывает новые возможности воздействия на него.

Хорошо известно, что РА является заболеванием с четко выраженной циркадной (суточной) периодичностью. Так, боль и припухлость в суставах более выражены в ранние утренние часы, а симптом «утренней скованности» является важным диагностическим критерием заболевания [4,5]. Есть основания полагать, что в формировании этого типичного симптома важную роль играют нейроэндокринные нарушения.

Суточные ритмы симптоматики артрита могут являться отражением циркадных изменений концентраций медиаторов иммунновоспалительных процессов при РА. Период максимальной выраженности этих симптомов точно совпадает с пиками концентрации провоспалительных цитокинов [интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина 1 (ИЛ-1), ИЛ-2 и, в первую очередь, ИЛ-6]. Последние соответствуют изменениям активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) (снижение продукции кортикостероидов в ранние утренние часы) и эпифиза (повышение ночной продукции мелатонина) [6].

*Циркадные ритмы продукции провоспалительных цитокинов при РА*

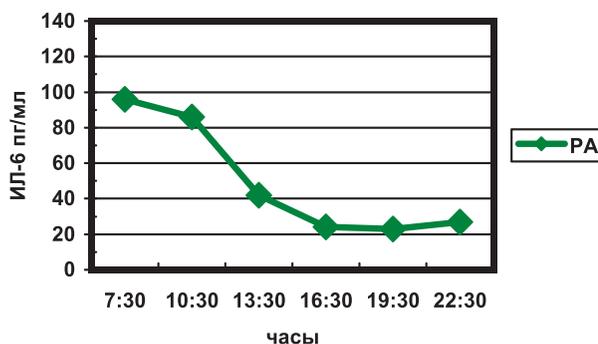
Еще в 90-х годах прошлого столетия был обнаружен циркадный ритм продукции некоторых провоспалительных цитокинов, в том числе и ИЛ-6. При исследовании концентрации ИФН- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-12 в крови, стимулированной липополисахаридом, 13 здоровых добровольцев пик концентрации данных цитокинов отмечался в ранние утренние часы [7].

В 1994 г. в Швеции было проведено исследование по измерению уровней ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в течение дня у 13 пациентов с РА в сравнении с лицами кон-

трольной группы (практически здоровыми добровольцами) и больными с другими ревматическими заболеваниями. Оказалось, что при РА концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови изменяется в течение дня от 95,9 pg/ml в 7.30 до 27 pg/ml в 22.30, в то время как в контрольной группе его уровень был неопределяем (<5 pg/ml) [8] (рис.1).

Рисунок 1

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 [13]



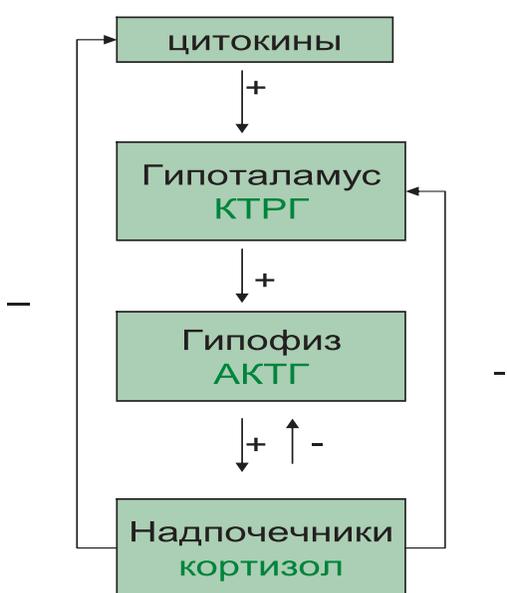
Эти данные подтверждаются результатами другого исследования, показавшего, что у больных РА уровень пика концентрации ИЛ-6 в ранние утренние часы был выше, чем у лиц контрольной группы, и коррелировал с уровнем СРБ и индексом Ричи [9].

ИЛ-6 представляется одним из самых мощных факторов, способных стимулировать ГГНС человека. Подкожное введение ИЛ-6 один раз в сутки в течение 7 дней приводит к значительному увеличению надпочечников, подобному тому, которое развивается после продолжительного активирующего влияния адренотропного гормона (АКТГ) на надпочечники при болезни Кушинга или при эктопической продукции АКТГ [10]. В экспериментах на животных было показано, что резкая активация ГГНС под влиянием ИЛ-6 в первую очередь обусловлена его воздействием на нейроны, секретирующие кортикотропин-релизинг-гормон (КТРГ). Блокада секреции КТРГ подавляет влияние экзогенного ИЛ-6 на ГГНС крыс [11].

Подкожное введение ИЛ-6 здоровым добровольцам вначале повышает в крови уровень АКТГ, и лишь после этого — кортизола [12]. Уровень кортизола достигает максимального значения после достижения пика концентрации АКТГ. Это свидетельствует о том, что влияние ИЛ-6 на уровень кортизола, скорее всего, опосредуется через высвобождение АКТГ [13].

С другой стороны, показано, что глюкокортикоиды подавляют выработку ИЛ-6 у человека и животных как *in vitro*, так и *in vivo* [14,15]. В одном из исследований [16] было отмечено, что введение гидрокортизона или дексаметазона ослабляет связанное с физической нагрузкой повышение уровня ИЛ-6 в крови. В то же время после хирургической коррекции гиперкортицизма (удаление продуцирующей кортикотропин аденомы) содержание кортизола в крови становилось неопределяемым, а содержание ИЛ-6 более чем в 4 раза превышало уровень, наблюдаемый при болезни Кушинга [17]. Следовательно, ИЛ-6 стимулирует ГГНС, а кортизол влияет на секрецию ИЛ-6 по принципу отрицательной обратной связи (рис. 2).

Рисунок 2  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ (НА ПРИМЕРЕ ИЛ-6) И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ



*Изменение активности ГГНС*

Изменение функционального состояния ГГНС является важным фактором в развитии циркадных симптомов РА.

Известно, что при остро развившейся воспалительной реакции провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО $\alpha$ ) стимулируют продукцию АКТГ гипоталамусом, в то время как при хроническом воспалении концентрации КТРГ и АКТГ практически не изменяются, несмотря на повышенный уровень цитокинов [2].

У больных РА также было отмечено снижение уровня кортизола [1,3,18-25] и недостаточный его синтез по отношению к повышенному содержанию цитокинов в сыворотке крови [26,27], что позволило сделать предположение о наличии у этих пациентов надпочечниковой недостаточности.

По современным представлениям, снижение продукции гормонов коры надпочечников не является болезнью-специфическим и зависит от степени

и продолжительности системного воспаления. На ранней стадии РА системный противовоспалительный ответ является достаточно сильным и способен контролировать воспаление на периферии. Однако через несколько недель этот контроль ослабевает, потому что ГГНС продуцирует несоответственно низкие уровни стероидных гормонов [28,29].

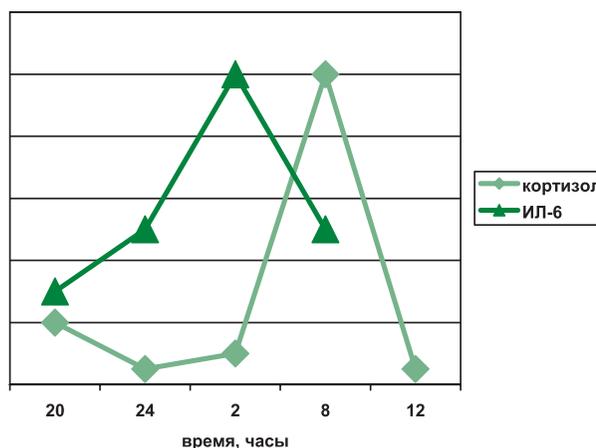
*Изменение циркадного ритма концентрации ИЛ-6 и кортизола при РА*

В норме уровень кортизола начинает увеличиваться в 2 часа ночи, достигая своего пика к 8 часам утра (непосредственно после утреннего пробуждения), затем происходит постепенное снижение его концентрации до базальных значений примерно к 12 часам дня [30,31]. Пик концентрации ИЛ-6 наступает на 2-3 часа раньше, чем АКТГ и кортизола (между 1 – 4 часами утра) [8]. Эти гормональные изменения объясняют то, что симптомы РА (скованность, боль и припухлость суставов) обычно уменьшаются вскоре после пробуждения (на пике синтеза кортизола).

При РА пик ИЛ-6 достигается позже – между 2 и 7 часами утра, и его концентрация существенно превышает норму [8]. Кортизол оказывает тормозящее действие на ИЛ-6, но с задержкой на 5 часов (рис. 3) [9]. Это доказывает, что ГГНС неспособна справиться с начавшейся воспалительной реакцией.

Интерес представляют результаты исследования по сравнению циркадного ритма выработки кортизола у пациентов с различной степенью активности недавно развившегося РА. Было показано, что уровни утреннего подъема концентрации кортизола у пациентов с высокой, низкой воспалительной активностью заболевания и в группе контроля практически не отличались. Однако в группе с высокой воспалительной активностью уровень кортизола в течение дня не снижался в отличие от здоровых добровольцев и пациентов с низкой активностью заболевания [29]. Это показывает, что активация ГГНС при РА происходит, но является недостаточной.

Рисунок 3  
ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ИЛ-6 ПРИ РА (ПО CROFFORD L.J. ET AL. [9])



Циркадианные ритмы гипоталамо-гипофизарной системы подчиняются вышележащему отделу нейро-эндокринной иерархии – эпифизу, чье регулирующее влияние, тесно связанное с изменением фоторежима, реализуется через изменение концентрации гормона мелатонина.

*Мелатонин (МЛТ)* — это гормон эпифиза, синтезирующийся из незаменимой аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. Попав с кровотоком в эпифиз, эта аминокислота превращается в серотонин в два этапа: с участием ферментов триптофангидроксилазы и 5-окситриптофандекарбоксилазы. Затем, также в две стадии, с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы (НАТ) и гидроксидол-О-метилтрансферазы (ГИОМТ) из серотонина образуется МЛТ.

Активность ферментов, регулирующих превращение серотонина в МЛТ, подавляется под действием освещения. Поэтому продукция этого гормона происходит по ночам. В дневные часы в тканях железы, напротив, накапливается серотонин. Синтезируемое вещество транспортируется к клеткам-мишеням и связывается со специфическими рецепторами на мембране и в ядре клеток.

В настоящее время установлено, что МЛТ синтезируется не только в эпифизе [32-34]. Клетки, продуцирующие МЛТ, обнаружены в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и других органах. Выявлен активный синтез гормона также в неэндокринных клетках – тучных клетках, естественных киллерных клетках (ЕКК), эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах [32].

Суточные колебания уровня МЛТ в крови (мелатониновая кривая) имеют некоторые сходные черты у всех людей. Так, его концентрация, низкая днем, начинает возрастать примерно за два часа до привычного для данного субъекта времени засыпания (если нет яркого света). После наступления темноты концентрация МЛТ быстро увеличивается. Максимум ночной секреции приходится на 2 часа ночи [35]. В предутренние часы обычно начинается спад его активности, который завершается после пробуждения.

#### *Иммунотропные свойства мелатонина*

Впервые предположение о взаимосвязи между эпифизом и иммунной системой было выдвинуто при выявлении гистологической дезорганизации тимуса после пинеалэктомии у новорожденных крыс. Пинеалэктомия, или любая другая экспериментальная процедура, направленная на ингибирование синтеза и секреции МЛТ, провоцировала состояние иммунодепрессии, в то время как введение МЛТ противодействовало этому эффекту [36,37].

В большинстве современных исследований *in vivo* было показано, что МЛТ оказывает стимулирующий эффект на многие иммунные параметры,

такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность [38], повышение уровней экспрессии гена трансформирующего фактора роста бета (ТФФβ), макрофаго-колониестимулирующего фактора, клеток – предшественников колониестимулирующего фактора макрофагов, ФНОα, ИФН-γ [39]. С другой стороны, исследования *in vitro* показали, что МЛТ действует на иммунную систему в основном за счет регуляции продукции цитокинов. Так, МЛТ стимулирует продукцию ИЛ-2, ИЛ-6 и ИФН-γ Т-хелперными клетками и моноцитами [40], устраняет подавляющий эффект простагландина E2 на продукцию ИЛ2 лимфоцитами человека [41]. МЛТ также участвует в активации моноцитов человека путем усиления цитотоксичности и секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα [42,43]. Многие из этих эффектов осуществляются через прямое действие МЛТ на мембранные и ядерные рецепторы, обнаруженные в Т-лимфоцитах человека [44], а также мембранные рецепторы на нейтрофилах [45].

Как было сказано выше, МЛТ был выявлен в клетках тимуса, ЕКК, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Высокие концентрации этого гормона и ферментов, участвующих в его синтезе, были обнаружены также в костном мозге человека, мышей и крыс [46,47]. В недавно проведенном исследовании было показано, что культура клеток лимфоцитов человека способна синтезировать МЛТ [48]. Теми же авторами было установлено, что уровни ИЛ-2 и его рецептора снижались при блокировке синтеза МЛТ и восстанавливались при введении экзогенного МЛТ. Это доказывает тот факт, что экзогенный МЛТ является биологически активным, т.к. данные эффекты осуществляются через взаимодействие его со специфическими мембранными и нуклеолярными рецепторами.

Таким образом, в исследованиях *in vivo* назначение МЛТ приводило к стимуляции иммунокомпетентных клеток [49], в то время как при использовании МЛТ *in vitro* результаты были противоречивыми. Так, одни авторы продемонстрировали непосредственный эффект МЛТ на Т и В лимфоциты [40,50], в то время как другие отмечали отсутствие эффекта на активированные лимфоциты [51]. В некоторых случаях был обнаружен ингибирующий эффект МЛТ на пролиферацию лимфоцитов и продукцию ими ИФН-γ и ФНОα [52]. Эти результаты расходятся с полученными *in vivo*, в которых МЛТ вел себя как активатор пролиферации лимфоцитов и продукции цитокинов [53-56]. Причины этого расхождения остаются неизвестными, но некоторые авторы предполагают, что присутствие эндогенного МЛТ маскирует действие экзогенного на иммунные клетки.

Подытоживая имеющиеся данные, можно сказать, что за примерно 20-летнюю историю изучения роли МЛТ в регуляции иммунной системы человека, представляются установленными следующие факты:

1. специфические рецепторы МЛТ присутствуют на мембране иммунокомпетентных клеток [57,58],
2. кроме мембранных рецепторов, имеются ядерные рецепторы МЛТ в лимфоцитах [59],
3. связывание МЛТ со специфическими рецепторами приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  [60,61].

Таким образом, МЛТ может рассматриваться как «провоспалительный» гормон, являющийся антагонистом кортизола [62]. Взаимодействие между этими гормонами, вероятно, осуществляется как через посредничество системы цитокинов, так и вследствие прямого воздействия МЛТ на кортизол. Так, МЛТ способен нейтрализовать иммуносупрессивный эффект эндогенных или экзогенных кортикостероидов [63]. Механизм этого эффекта может быть связан как со стимуляцией продукции цитокинов Т-лимфоцитами, так и с непосредственным ингибированием экспрессии гена глюкокортикоидных рецепторов. В 1999г. в Испании было изучено воздействие МЛТ на индуцированный дексаметазоном апоптоз клеток тимоцитов (стандартная модель изучения апоптоза). Показано, что МЛТ регулирует экспрессию гена глюкокортикоидных рецепторов, уменьшая их количество [64].

#### *Изменение уровня мелатонина при РА*

В 2002г. было проведено исследование по оценке уровня МЛТ при РА [65]. В исследование были включены 10 пациентов с РА и группа контроля из 6 человек. Оказалось, что концентрация МЛТ в сыворотке крови больных в 8 часов утра и 8 часов вечера была выше, чем у лиц контрольной группы. Различия были более выражены у пациентов в возрасте старше 60 лет. Как у больных, так и у здоровых лиц уровень МЛТ повышался с 8 часов вечера до ранних утренних часов, но у пациентов с РА концентрация МЛТ достигала пика в 24 часа, т.е. на 2 часа раньше, чем у здоровых. Затем у больных РА концентрация МЛТ выходила на плато длительностью 2-3 часа, чего не наблюдалось у лиц контрольной группы. После 2 часов ночи уровень МЛТ снижался как у больных, так и у здоровых.

Тот факт, что у больных РА пиковая концентрация МЛТ достигается как минимум на 2 часа раньше, чем у здоровых, и длится дольше, позволил М. Cutolo и соавт. [62] предложить следующую схему формирования типичной «утренней» симптоматики РА (рис. 4).

Согласно этой гипотезе, раннее и более длительное повышение уровня МЛТ в первую половину ночи патогенетически связано со снижением пиковой концентрации кортизола в ранние утренние часы («относительная надпочечниковая недостаточность»). При этом, поскольку показано, что продукция ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2,1,6,12 и ФНО $\alpha$  также достигает пика в течение ночи и раннего утра, когда уровень МЛТ наиболее высок, а кортизола наиболее низок [66], высказывается предположение об

#### УЧАСТИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ МТ И КОРТИЗОЛА В ФОРМИРОВАНИИ ТИПИЧНОЙ «УТРЕННЕЙ» СИМПТОМАТИКИ РА (ПО CUTOLO M. ET AL. [46])

Рисунок 4



участии МЛТ в индуцировании более активного воспалительного процесса в эти часы. В то же время более низкие, чем в норме, пиковые концентрации кортизола у больных РА оказываются менее эффективными в противодействии провоспалительным стимулам. Отсюда логично предположение, что лекарственное воздействие, направленное на нормализацию секреции МЛТ (путем подавления его синтеза, регулирования времени достижения его пиковой концентрации и т.д.), может быть терапевтически целесообразным при РА.

В 2002 г. G.J.M Maestroni и соавт. было проведено другое исследование по оценке уровня МЛТ в крови и синовиальной жидкости, подтвердившее полученные ранее данные. В исследовании приняли участие 10 больных РА (6 жен. и 4 муж.) и 6 человек группы контроля (4 жен. и 2 муж.). Исследование синовиальной жидкости было проведено 4 пациентам с РА. У больных РА в 8 утра и 8 вечера отмечался более высокий уровень МЛТ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Также было обнаружено, что у пациентов с РА имела высокая концентрация МЛТ в синовиальной жидкости. Следует отметить, что забор синовиальной жидкости проводился в более поздние утренние часы, когда концентрация МЛТ в сыворотке крови была значительно ниже в обеих группах. Таким образом, можно предположить, что МЛТ секретируется в полости сустава. Эту гипотезу подтверждает исследование, показавшее, что клетки костного мозга могут секретировать МЛТ, а в синовиальном макрофаге был обнаружен участок для связывания МЛТ [67,68].

Столь же большой интерес представляют результаты недавних исследований, позволяющие предположить протективное влияние ультрафиолетового излучения на течение РА. Было показано, что колебания заболеваемости РА зависят от геогра-

фической широты и сезонных вариаций [69-71]. В одном из исследований для изучения возможного влияния различных дневных зимних фотопериодов измерялся циркадный ритм уровней МЛТ, кортизола, ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 у пациентов с РА из северо-европейской страны (Эстония) в сравнении с пациентами из южно-европейской страны (Италия) и группами контроля из обеих стран [72]. Забор крови производился в течение января и февраля. Более высокая концентрация МЛТ с более ранним пиком отмечалась у эстонских пациентов с РА в сравнении с их контрольной группой. Также концентрация МЛТ была выше у эстонских пациентов с РА, чем у пациентов из Италии. Различий в уровнях кортизола между пациентами с РА из двух стран получено не было. Более высокие концентрации уровней ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови были обнаружены в 4 утра и в полночь у больных с РА из Эстонии по сравнению с итальянскими. Это исследование показало, в первую очередь, что в северо-европейской стране циркадные уровни концентрации МЛТ и ФНО $\alpha$  были значительно выше, чем у пациентов с РА из южной Европы. Было также выявлено повышение концентрации МЛТ и ФНО $\alpha$  у больных РА. Таким образом, меньшая продолжительность светового периода в зимнее время в северной Европе может объяснить достижение и сохранение более высокого и более продолжительного уровня концентрации МЛТ в сыворотке крови у эстонских пациентов с РА. В подтверждение данной теории можно сказать, что повышенная распространенность аутоиммунных заболеваний, таких как РА, в странах северной Европы также может быть связана с повышением иммуностимулирующего эффекта МЛТ в ночное время и с уменьшением нейроэндокринного влияния кортизола в течение светлого времени суток. Так, распространенность РА составляет 1,96% в Финляндии, 1,1% в Англии, 0,9% в Швеции и Нидерландах в сравнении с 0,2% в Греции и 0,3% в Италии и Израиле [73].

#### *Ревматоидный артрит и сон*

По результатам большинства исследований, распространенность нарушений сна у пациентов с РА составляет 54-70%. Причиной их возникновения могут быть как хронический болевой синдром, так и специфические иммунные и нейроэндокринные нарушения, характерные для РА, в том числе гиперпродукция провоспалительных цитокинов. В некоторых исследованиях была продемонстрирована связь между параметрами сна и активностью заболевания [74,75]. Таким образом, комплексная терапия РА с учетом данных нарушений может улучшить качество жизни этих пациентов.

В последние годы перспективным представляется применение МЛТ в качестве легкого снотворного средства. А.М Вейном, Я.И Левиным и соавт. в 1998-1999гг. проводилось изучение действия МЛТ на качество ночного сна. В частности, у 11 испытуемых с фибромиалгией, получавших МЛТ в дозе 1,5

мг/сут, отмечалось субъективное улучшение сна, подтвержденное объективно полисомнографической регистрацией: облегчение засыпания, укороченные периоды бодрствования внутри сна, улучшение самочувствия, снижение уровня депрессии и улучшение тонкой моторики рук в дневное время. Было также отмечено положительное действие МЛТ в дозе 3 мг/сут на качество сна у 15 пациентов, перенесших мозговую инсульт. Еще в одном исследовании при сравнении действия вечернего (в 18 часов) приема МЛТ в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мг) с приемом темазепама в дозе 20 мг существенных различий не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод, что фармакологическая активность МЛТ как мягкого седативного средства сравнима с таковой у соответствующих бензодиазепиновых производных, но так как первый представляет собой эндогенное вещество, лишенное токсичности и других побочных эффектов, характерных для бензодиазепинов, его применение представляется предпочтительным [32].

#### *Мелатонин как антиоксидант*

Роль свободных радикалов в патогенезе воспалительных заболеваний хорошо известна. В экспериментах *in vitro* было показано, что МЛТ является эффективным нейтрализатором гидроксильных радикалов даже в большей степени, чем известный антиоксидант глутатион. Как *in vitro*, так и *in vivo* при сравнении эффективности витамина Е и МЛТ было отмечено, что МЛТ в 2 раза активнее в плане инактивации пероксильных радикалов. Таким образом, вышеперечисленные эффекты МЛТ позволяют считать его одним из наиболее мощных эндогенных антиоксидантов [76].

#### *Применение мелатонина при РА*

Опыт применения препарата МЛТ (мелаксена) при РА невелик. По данным единственного отечественного контролируемого исследования [77], при РА мелаксен (Юнифарм, США) в дозе 3 мг/сут не вызывал обострения заболевания, напротив, на фоне приема препарата отмечалось уменьшение утренней скованности, числа припухших и болезненных суставов, интенсивности болей в суставах. По мнению авторов, положительная динамика симптомов РА может свидетельствовать о способности МЛТ потенцировать эффект противоревматических препаратов, а возможно, и уменьшать выраженность воспаления.

Полученные данные не противоречат результатами другого исследования, в котором изучалась возможность применения МЛТ в качестве вспомогательного средства в терапии РА [78]. Назначение пациентам 10 мг МЛТ перед отходом ко сну не оказывало влияния на концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и выраженность клинических симптомов заболевания. Хотя, по результатам исследований, эндогенный МЛТ и обладает скорее провоспалительным действием, можно предположить, что экзогенный МЛТ по

механизму обратной связи снижает синтез эндогенного МЛТ пинеалоцитами и тем самым усиливает выработку и «смещает» по времени пик поступления в кровь гормонов, регулирующих развитие воспалительного процесса в утренние часы, в частности, кортизола. Поэтому экзогенное применение МЛТ может способствовать восстановлению гормонального баланса в организме.

Таким образом, литературные данные свидетель-

ствуют о глубоком вовлечении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в механизмы развития ревматоидного воспаления и формирования симптоматики РА, при этом особое значение могут иметь цитокин-опосредованные изменения циркадного ритма мелатонина и кортизола, что делает актуальными дальнейшие исследования в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Фолмеев Ю.В. О роли эстрогенандроенового дисбаланса при ревматических заболеваниях. *Тер. архив*, 1990, 5, 17-22.
2. Harbus M.S., Jessop D.S. Is there a defect in cortisol production in rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 298-302.
3. Kanik K.S., Chrousos G.P., Schumacher H.R. et al. Adrenocorticotropin, glucocorticoid, and androgen secretion in patients with new onset synovitis/rheumatoid arthritis: relations with indices of inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 1461-1466.
4. Labrecque G., Bureau J.P., Reinberg A.E. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmac. Ther.*, 1995, 66, 285-300.
5. Harkness J.A.L., Richter M.B., Panayi G.S. et al. Circadian variations in disease activity in rheumatoid arthritis. *BMJ*, 1982, 284, 551-554.
6. Cutolo M., Villaggio B., Otsa K. et al. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun. Rev.* 2005, 8, 497-502.
7. Petrovsky N., McNair P., Harrison L.C. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. *Cytokine*, 1998, 10(4), 307-312.
8. Arvidson N.G., Gudbjörnsson B., Elfman L. et al. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53(8), 521-524.
9. Crofford L.J., Kalogeras K.T., Mastorakos G. et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 1279-1283.
10. Mastorakos G., Chrousos G.P., Weber J.S. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 1690-1694.
11. Naitoh Y., Fukata J., Tominaga T. et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988, 155, 1459-1463.
12. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*, 1997, 66, 54-62.
13. Papanicolaou D.A., Tsigos C., Torpy D.J. et al. Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans [Abstract]. *J. Invest. Med.*, 1996, 44, A266.
14. Breuninger L.M., Dempsey W.L., Uhl J., Murasko D.M. Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1993, 69, 205-214.
15. Rock C.S., Coyle S.M., Keogh C.V. et al. Influence of hypercortisolemia on the acute-phase protein response to endotoxin in humans. *Surgery*, 1992, 112, 467-474.
16. Papanicolaou D.A., Petrides J.S., Tsigos C. et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am. J. Physiol.* 1996, 271, 601-605.
17. Papanicolaou D.A., Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 2303-2306.
18. Van den Brink H.R., Blankenstein M.A., Koppeschaar H.P., Bijlsma J.W. Influence of disease activity on steroid hormone levels in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993, 11, 649-652.
19. Hall J., Morand E.F., Medbak S. et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in rheumatoid arthritis: effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and water immersion. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 1132-1137.
20. Gudbjörnsson B., Skogscid B., Oberg K. et al. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis: effect of glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 596-602.
21. Templ E., Koeller M., Riedl M., et al. Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 350-356.
22. Chrousos G.P., Torpy D.J., Gold P.W. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129, 229-240.
23. Cutolo M., Foppiani L., Prete C. et al. Hypothalamic-

- pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. J. Rheumatol.*, 1999, 26, 282-288.
24. Gutierrez M.A, Garcia M.E, Rodriguez J.A. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: a controlled study using insulin hypoglycemia stress test and prolactin stimulation. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 277-281.
  25. Demir H., Kelestimur F., Tunc M. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1994, 28, 41-46.
  26. Straub R.H, Paimela L., Peltomaa R. et al. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46(3), 654-662.
  27. Chikanza I.C., Petrou P., Kingsley G. et al. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35(11), 1281-1288.
  28. Straub R.H., Cutolo M. Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 493-507.
  29. Dekkers J.K., Greenen R., Godaert G.L.R. et al. Diurnal rhythm of salivary cortisol levels in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 465-467.
  30. Kirschbaum C., Hellhammer D.H. Salivary cortisol in psychological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 1989, 22, 150-169.
  31. Schmidt – Reinvald A., Pruessner J.C., Hellhammer D.H. et al. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci.*, 1999, 64, 1653-1660.
  32. Мелатонин в норме и патологии. Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И., Малиновской Н.К., Анисимова В.Н. М, 2004, 7-85.
  33. Левин Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии. *РМЖ*, 2005, 13, 7, 498-501.
  34. Кветная Т.В, Князькин И.В. Мелатонин, роль и значение в возрастной патологии. Санкт-Петербург, 2004, 5-23.
  35. Ковальзон В.М. Мелатонин, эпифиз и сон млекопитающих. *Нейрохимия*, 2003, 20, 2, 93-100.
  36. Maestroni G.J. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J. Pineal. Res.*, 1993, 14, 1-10.
  37. Maestroni G.J. T-helper 2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *J. Pineal. Res.*, 1995, 18, 84-89.
  38. Giordano M., Palermo M.S. Melatonin-induced enhancement of antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Pineal. Res.*, 1991, 10, 117-121.
  39. Liu F., Ng T.B., Fung M.C. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. *J. Neural. Transm.*, 2001, 108, 397-405.
  40. Garcia-Mauriño S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN $\gamma$  production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J. Immunol.*, 1997, 159, 574-581.
  41. Carrillo-Vico A., Garcia-Mauriño S., Calvo J.R., Guerrero J.M. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB J.*, 2003, 17, 755-757.
  42. Barjavel M.J., Mamdouh Z., Raghbate N., Bakouche O. Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J. Immunol.*, 1998, 160, 1191-1197.
  43. Morrey K.M., McLachlan J.A., Serkin C.D., Bakouche O. Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin. *J. Immunol.*, 1994, 153, 2671-2680.
  44. Gonzalez-Haba M.G., Garcia-Mauriño S., Calvo J.R. et al. High-affinity binding of melatonin by human circulating T lymphocytes (CD4+). *FASEB J.*, 1995, 9(13), 1331-1335.
  45. Lopez-Gonzalez M.A., Calvo J.R., Segura J.J., Guerrero J.M. Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils. *Biotechnol. Ther.*, 1993, 4(3-4), 253-262.
  46. Conti A., Conconi S., Hertens E. et al. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J. Pineal. Res.*, 2000, 28, 193-202.
  47. Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J. et al. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1999, 1472, 206-214.
  48. Carrillo-Vico A., Calvo J.R., Abreu P. et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.*, 2004, 18, 537-539.
  49. Guerrero J.M., Reiter R.J. Melatonin-immune system relationships. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2002, 2, 167-179.
  50. Topal T., Oter S., Korkmaz A. et al. Exogenously administered and endogenously produced melatonin reduce hyperbaric oxygen-induced oxidative stress in rat lung. *Life Sci.*, 2004, 75, 461-467.
  51. Pahlavani M.A., Harris M.D. In vitro effects of melatonin on mitogen-induced lymphocyte proliferation and cytokine expression in young and old rats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 1997, 19, 327-337.
  52. Di Stefano A., Paulesu L. Inhibitory effect of melatonin on production of IFN $\gamma$  or TNF $\alpha$  in peripheral blood mononuclear cells of some blood donors. *J. Pineal. Res.*, 1994, 17, 164-169.
  53. Pioli C., Caroleo M.C., Nistico G., Doria G. Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and nonspecific signals for T-cell proliferation. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1993, 15, 463-468.
  54. Demas G.E., Nelson R.J. Exogenous melatonin

- enhances cell-mediated, but not humoral, immune function in adult male deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *J. Biol. Rhythms.*, 1998, 13, 245–252.
55. Martins Jr.E., Fernandes L.C., Bartol I. et al. The effect of melatonin chronic treatment upon macrophage and lymphocyte metabolism and function in Walker-256 tumour-bearing rats. *J. Neuroimmunol.*, 1998, 82, 81–89.
  56. Giordano M., Vermeulen M., Palermo M.S. Seasonal variations in antibody-dependent cellular cytotoxicity regulation by melatonin. *FASEB J.*, 1993, 7, 1052–1054.
  57. Carrillo-Vico A., Garcia-Perganeda A., Naji L. et al. Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003, 60, 2272 – 2278.
  58. Drazen, D.L., Nelson R.J. Melatonin receptor subtype MT2 (*Mel 1b*) and not *mt1* (*Mel 1a*) is associated with melatonin-induced enhancement of cell-mediated and humoral immunity. *Neuroendocrinology*, 2001, 74, 178 – 184.
  59. Rafii-El-Idrissi M., Calvo J.R., Harmouch A. et al. Specific binding of melatonin by purified cell nuclei from spleen and thymus of the rat. *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 190 – 197.
  60. Morrey K.M., McLachlan J.A., Serkin C.D., Bakouche O. Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin. *J. Immunol.*, 1994, 153, 2671–2680.
  61. Garcia-Mauriño S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN- $\gamma$  production by human circulating CD4<sup>+</sup> cells. *J. Immunol.*, 1997, 159, 574–581.
  62. Cutolo M., Serio B., Craviotto C. et al. Circadian rhythms in RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 593–596.
  63. Maestroni G.J.M, Conti A., Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonize the immunosuppressive effect of corticosterone. *J. Neuroimmunol.*, 1986, 13, 19–30.
  64. Sainz R.M., Mayo J.C., Reiter R.J. et al. Melatonin regulates glucocorticoid receptor: an answer to its antiapoptotic action in thymus. *FASEB J.*, 1999, 13, 1547–1556.
  65. Sulli A., Maestroni G.J.M., Villaggio B. et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002, 966, 276–83.
  66. Schulze-Koops H., Lipsky P.E., Kavanaugh A.F., Davis L.S. Elevated Th1- or Th0-like cytokine mRNA in peripheral circulation of patients with rheumatoid arthritis. *J. Immunol.*, 1995, 155, 5029–5037.
  67. Maestroni G.J.M., Sulli A., Pizzorni C. et al. Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002, 966, 271–275.
  68. Maestroni G.J.M., Sulli A., Pizzorni C. et al. Melatonin in rheumatoid arthritis: a disease promoting and modulating hormone? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20, 872–873.
  69. Cantorna M.T. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 2000, 223, 230–233.
  70. Rozin A., Balbir-Gurman A., Chapira D. Seasonal distribution of relapse onset in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: the possible effect of solar factor. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 161–169.
  71. Cutolo M. Solar light effects on onset/releases and circannual/circadian symptomatology in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 148–150.
  72. Cutolo M., Maestroni G.J.M., Otsa K. et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 212–216.
  73. Abdel-Nasser A.M., Rasker J.J., Valkenburg H.A. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1997, 27, 123–140.
  74. Drewes A.M., Svendsen L., Taagholt S.J. et al. Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 71–81.
  75. Kapsimalis F., Richardson G., Opp M.R., Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2005, 11(6), 481–484.
  76. Reiter R.J., Melchiorri D., Sewerynek E. et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J. Pineal. Res.*, 1995, 18(1), 1–11.
  77. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонова В.А. Первый опыт применения мелатонина для коррекции нарушений сна у больных с ревматоидным артритом. *Научно-практ. ревматол.*, 2004, 4, 73–76.
  78. Forrest C.M., Mackay G.M., Stoy N. et al. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2007, 15, [Epub ahead of print].