

ИММУНОЛОГИЯ

Обзорная статья

УДК 612.018:612.112.94

doi: 10.17072/1994-9952-2023-2-195-204

Механизмы взаимодействия мелатонина с лимфоцитами

Елена Михайловна Куклина¹, Наталья Сергеевна Глебездина²✉

^{1,2} Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

¹ ibis_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2173-2724>

²✉ glebezдина_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9891-0509>

Аннотация. Мелатонин представляет собой индоламин, синтезируемый из незаменимой аминокислоты триптофана. На системном уровне он производится преимущественно эпифизом, а на локальном – большинством органов и тканей. Гормон регулирует широкий спектр биологических реакций в норме и при патологии и обладает выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Также он является эффективным регулятором иммунной системы, однако имеющиеся на сегодняшний день данные по проблеме крайне противоречивы, особенно это касается основных эффекторов адаптивного иммунитета – Т-лимфоцитов. С одной стороны, в физиологических условиях или при иммунодефицитных состояниях эффекты мелатонина, как правило, стимулирующие: он усиливает пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов, повышает продукцию Th1-цитокинов и ингибирует апоптоз лимфоцитов, индуцируемый различными стимулами. С другой стороны, имеется не меньшее количество работ, демонстрирующих иммуносупрессивную активность мелатонина, в частности, подавление продукции провоспалительных цитокинов. Разрешение этих противоречий и является целью настоящего обзора. При этом в работе сделаны акценты на два принципиальных момента. Во-первых, основная часть иммуностимулирующих эффектов получена в экспериментах *in vitro*, тогда как иммуносупрессивных – *in vivo*, а поскольку мелатонин контролирует синтез целого ряда других гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренальной и/или гонадальной осей, многие из которых сами являются эффективными иммуномодуляторами, его непосредственные эффекты *in vivo* могут опосредоваться и нивелироваться другими гормонами. Во-вторых, лимфоциты экспрессируют три высокоаффинных рецептора для мелатонина – два мембранных, MT1 и MT2, и ядерный, ROR α , а также целый ряд низкоспецифичных мишеней, и все с разной аффинностью к мелатонину. Связывание разных рецепторов запускает, по-видимому, различные сигнальные механизмы. Соответственно, физиологические, патологические и фармакологические концентрации мелатонина могут иметь разные иммуномодулирующие эффекты, и при оценке действия мелатонина на иммунную систему важно соотносить концентрации гормона с состоянием рецепторного аппарата исследуемых клеток.

Ключевые слова: лимфоциты, мелатонин, мелатониновые рецепторы, MT1/MT2, ROR α

Для цитирования: Куклина Е. М., Глебездина Н. С. Механизмы взаимодействия мелатонина с лимфоцитами // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2023. Вып. 2. С. 195–204. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2023-2-195-204>.

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Пермского края в рамках научного проекта № 22-25-20121.

IMMUNOLOGY

Review article

Mechanisms of interaction between melatonin with lymphocytes

Elena M. Kuklina¹✉, Natalia S. Glebezдина²

^{1,2} Perm Federal Research Center, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the RAS, Perm, Russia

¹✉ ibis_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2173-2724>

² glebezдина_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9891-0509>

Abstract. Melatonin is an indoleamine synthesized from the essential amino acid tryptophan. At the system level, it is produced mainly by the pineal gland, and at the local level, by most organs and tissues, including the gastrointestinal tract, liver, kidneys, lungs, skin, tissues of the reproductive system, and many others. The hormone regulates a wide range of biological reactions in health and diseases, and has a pronounced antioxidant,

anti-inflammatory and antitumor activity. Along with this, melatonin is an effective regulator of the immune system, however, the data available to date on the problem are extremely contradictory, especially for the main effectors of adaptive immunity - T-lymphocytes. On the one hand, under physiological conditions or under immunodeficiency conditions, the effects of melatonin are usually stimulatory: it enhances the proliferative response of T- and B-lymphocytes, increases the production of Th1-cytokines, and inhibits apoptosis of lymphocytes induced by various stimuli. On the other hand, there are no fewer works demonstrating the immunosuppressive activity of melatonin, in particular, suppression of the production of pro-inflammatory cytokines. The resolution of these contradictions is the goal of this review. At the same time, the work focuses on two fundamental points. First, the main part of immunostimulating effects was obtained in experiments *in vitro*, while immunosuppressive effects were obtained *in vivo*, and since melatonin controls the synthesis of a number of other hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal and / or gonadal axes, many of which are effective immunomodulators themselves, its direct effects *in vivo* can be mediated and offset by other hormones. Second, lymphocytes express three high-affinity melatonin receptors: two membrane receptors, MT1 and MT2, and a nuclear one, ROR α , as well as a number of low-specific targets, all with varying affinities for melatonin. Binding of different receptors apparently triggers different signaling mechanisms. Accordingly, physiological, pathological and pharmacological concentrations of melatonin can have different immunomodulating effects, and when evaluating the effect of melatonin on the immune system, it is important to correlate the hormone concentrations with the state of the receptor apparatus of the cells under study.

Keywords: lymphocytes, melatonin, melatonin receptors, MT1/MT2, ROR α

For citation: Kuklina E. M., Glebezdina N. S. [Mechanisms of interaction of melatonin with lymphocytes]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Iss. 2 (2023): pp. 195-204. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2023-2-195-204>.

Acknowledgments: the study was financially supported by the Russian Science Foundation and the Perm Territory as part of a research project № 22-25-20121.

Введение

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – гормон, который секретируется преимущественно эпифизом и является одним из самых многофункциональных регуляторов в организме: он контролирует ритмы сна и бодрствования, репродукцию и костный метаболизм, а также нервную, сердечно-сосудистую, пищеварительную и эндокринную системы [Mahmood, 2019; Ferlazzo et al., 2020]. Кроме того, мелатонин обладает антиоксидантными, противовоспалительными, противоопухолевыми свойствами [Cutando et al., 2012; Tan et al., 2015; Favero et al., 2017] и является потенциальным терапевтическим средством при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных расстройств и нарушений метаболизма [Srinivasan, Cardinali, Srinivasan, 2011; Cardinali et al., 2011; Sun, Gusdon, Qu, 2012; Lin et al., 2013; Xu et al., 2019; Spinedi, Cardinali, 2019; Shen et al., 2022].

Наряду с этим, гормон участвует в работе иммунной системы: иммунокомпетентные клетки экспрессируют специфические рецепторы для мелатонина, а также его неспецифические мишени, и эффективно регулируются гормоном, что подтверждено многочисленными работами [Drazen et al., 2000; Guerrero, Reiter, 2002; Pozo et al., 2004; Ragonda, Diederich, Ghibelli, 2010]. Но если в отношении мелатонин-зависимой регуляции клеток неспецифического иммунитета большинство исследователей единодушны [Calvo, Gonzalez-Yanes, Maldonado, 2013; NaveenKumar et al., 2020], то данные по влиянию гормона на эффекторы адаптивного иммунитета, в частности, на Т-лимфоциты, крайне противоречивы [Raghavendra et al., 2001; Arias et al., 2003; Carrillo-Vico et al., 2013; Gupta, Haldar, 2013; Alvarez-Sanchez et al., 2015]. И разрешить эти противоречия можно, очевидно, только с учетом наличия и уровня экспрессии мишеней для мелатонина в исследуемых клетках – именно такой анализ является предметом настоящего обзора.

Мелатонин-зависимая регуляция лимфоцитов

Роль мелатонина в регуляции иммунной системы и, в частности, основных эффекторов адаптивного иммунитета, лимфоцитов, известна давно. Тем не менее, имеющиеся на сегодняшний день данные по проблеме вызывают больше вопросов, чем ответов. С одной стороны, показано стимулирующее действие гормона как на ранние этапы активации лимфоцитов, так и на их функциональную дифференцировку. Так, мелатонин усиливает продукцию IL-2, экспрессию рецептора для IL-2 (IL-2-зависимый сигнал необходим для индукции пролиферации) [Garcia-Maurino et al., 1997; Carrillo-Vico, Lardone, Naji, 2005; Gupta, Haldar, 2013] и пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов [Drazen et al., 2000; Raghavendra et al., 2001; Arias et al., 2003; Gupta, Haldar, 2013]. Более того, в экспериментах *in vitro* показана собственная продукция мелатонина Т-лимфоцитами в ответ на поликлональную активацию, причем в количествах, превышающих его верхний физиологический уровень, и участие такого эндогенного мелатонина в качестве аутокринного или паракринного фактора в индукции синтеза Т-клетками IL-2 и IL-2-рецептора

[Carrillo-Vico et al., 2004, 2005; Lardone et al., 2006, 2010; Naranjo et al., 2007] – это позволяет рассматривать гормон в качестве облигатного эндогенного костимулятора Т-лимфоцитов. В подтверждение этих данных выявлено гормон-зависимое повышение экспрессии активационного маркера лимфоцитов CD69 [Garcia-Maurino et al., 1997], костимулирующей мембранной молекулы CD28 и маркера Т-клеточной активации p21 наивными CD4⁺Т-лимфоцитами [Yoo et al., 2016], а также маркеров пролиферации Ki67 и Bcl2 антиген-специфичными Т-лимфоцитами [Yoo et al., 2016]. Одновременно показано стимулирующее действие мелатонина и на функциональную дифференцировку Т-хелперов (Th): он повышал продукцию ключевого Th1-цитокина IFN γ [Garcia-Maurino et al., 1997, 1999], а мы в недавней работе выявили гормон-зависимую стимуляцию дифференцировки Т-хелперов, продуцирующих IL-17 (Th17) [Куклина, Глебездина, Некрасова, 2015]. Наряду с этим, продемонстрирована способность мелатонина ингибировать апоптоз лимфоцитов, индуцируемый различными стимулами [Espino et al., 2011; Espino, Rodriguez, Pariente, 2013], что также вносит вклад в активацию клеток. Эти эффекты подкрепляются и данными *in vivo*: у грызунов *Funambulus pennantii* экзогенный гормон повышал Т-зависимый иммунный ответ, усиливая реакцию гиперчувствительности замедленного типа, и вызывал бласттрансформацию спленоцитов [Gupta, Haldar, 2013], а в исследовании на цыплятах-бройлерах пролиферация тимических Т-лимфоцитов позитивно коррелировала с концентрацией мелатонина в плазме, тогда как пинеалэктомия, сопровождавшаяся снижением уровня гормона в циркуляции, снижала Т-клеточную пролиферацию, как и блокада мелатонинового рецептора MT1 [Chen et al., 2016].

С другой стороны, имеется не меньшее количество работ, демонстрирующих иммуносупрессивную активность мелатонина. В частности, мелатонин снижает продукцию IFN γ CD4⁺Т-лимфоцитами в ответ на поликлональную активацию *ex vivo*, но повышает уровень IL-4 и IL-10, сдвигая цитокиновый профиль в направлении Th2-типа [Raghavendra et al., 2001], а в работе Alvarez-Sanchez с коллегами стимуляция мононуклеарных клеток лимфоузлов аутоантигеном рМОГ на фоне гормона приводила к снижению числа TNF-позитивных CD4⁺Т-лимфоцитов, не влияя на уровень IL-17⁺CD4⁺ и IFN γ ⁺CD4⁺Т-лимфоцитов [Alvarez-Sanchez et al., 2015]. В то же время, Farez с соавторами продемонстрировали способность мелатонина ингибировать дифференцировку наивных CD4⁺Т-клеток в Th17 *in vitro* в Th17-поляризующих условиях, не оказывая влияния на развитие Th1, Th2 и классических Treg [Farez et al., 2015]. В экспериментах *in vivo* введение экзогенного мелатонина мышам сопровождалось снижением уровня IFN γ и одновременным повышением IL-4 в сыворотке [Shaji, Kulkarni, Agrewala, 1998], а также снижением продукции IFN γ и TNF CD4⁺Т-лимфоцитами *ex vivo* [Alvarez-Sanchez et al., 2015]. А у мышей, стимулированных аутоантигеном MOG, экзогенный мелатонин снижал численность IFN γ ⁺CD4⁺, TNF⁺CD4⁺ и IL-17⁺CD4⁺Т-лимфоцитов в ЦНС [Alvarez-Sanchez et al., 2015], а также IL-17⁺IFN γ ⁺CD4⁺ и IL-17⁺GM-CSF⁺CD4⁺Т-лимфоцитов в селезенке, лимфоузлах и в ЦНС [Farez et al., 2015].

При анализе приведенных выше данных обращает на себя внимание, что непосредственные эффекты гормона в отношении лимфоцитов, как правило, стимулирующие [Drazen et al., 2000; Arias et al., 2003; Espino, Rodriguez, Pariente, 2013], тогда как основная часть иммуносупрессивных эффектов получена в экспериментах *in vivo*. И в этой связи важно учитывать, что мелатонин контролирует синтез целого ряда других гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренальной и/или гонадальной осей, многие из которых сами являются эффективными иммуномодуляторами [Gupta, Haldar, 2013], поэтому действие мелатонина *in vivo* могут опосредоваться и нивелироваться другими гормонами, в частности, такими мощными иммуносупрессорами, как глюкокортикоиды или половые стероидные гормоны. Однако различия в методических подходах не позволяют полностью разрешить противоречия в эффектах мелатонина в отношении лимфоцитов – для этого необходимо разобраться с вопросом о специфических и неспецифических мишенях гормона в лимфоидных клетках.

Лимфоцитарные рецепторы для мелатонина и неспецифические внутриклеточные мишени

У млекопитающих идентифицировано два типа высокоаффинных мембранных рецепторов для мелатонина, MT1 и MT2 [Reppert, Weaver, Ebisawa, 1994; Reppert et al., 1995; Dubocovich, Markowska, 2005]. В недавних работах были представлены структуры этих рецепторов, полученные рентгеновской кристаллографией и криоэлектронной микроскопией [Johansson et al., 2019; Okamoto et al., 2019; Stauch et al., 2019]. MT1 и MT2 являются типичными G белок-связывающими рецепторами, имеющими 55% идентичности [Dubocovich, Markowska, 2005]. Оба рецептора действуют в основном через ингибиторные G-белки, Gi, подавляя аденилатциклазу и, как следствие, вызывая снижение уровня сАМР и активности сАМР-зависимой протеинкиназы PKA в клетке [Comai, Gobbi, 2014; Emet et al., 2015], а для MT2 показано действие и через гуанилатциклазную систему [Dubocovich, Markowska, 2005; Comai, Gobbi, 2014]. MT1 и MT2 имеют разную аффинность к мелатонину – 80.7 и 383 pM, соответственно [Kato et al., 2005]. Оба рецептора широко представлены в иммунной системе, в том числе на мембране лимфоцитов

[Pozo et al., 2004; Екмекчиоглу, 2006; Lardone et al., 2011; Espino, Rodriguez, Pariente, 2013; Kuklina, 2014; Куклина, Глебездина, Некрасова, 2015; Глебездина и др., 2019а, б].

Наряду с мембранными рецепторами, идентифицирован высокоаффинный ядерный рецептор для мелатонина – это транскрипционный фактор, принадлежащий семейству ассоциированных с ретиноевой кислотой орфанных рецепторов (retinoic acid-related orphan receptor, ROR), ROR α [Wiesenberg et al., 1995; Lardone et al., 2011], хотя в настоящее время непосредственное взаимодействие гормона с ROR α оспаривается [Slominski et al., 2014]. Так, в 1995 г. I. Wiesenberg с коллегами идентифицировали ROR α как ядерный рецептор для мелатонина [Wiesenberg et al., 1995], определив с помощью классического скэтчардовского анализа константу диссоциации для взаимодействия ROR α с мелатонином ($K_d = 1.71$ нМ). В 2011 г. P.J. Lardone с коллегами «переоткрыли» ROR α как рецептор для мелатонина [Lardone et al., 2011], показав на Т-лимфоцитарной линии Jurkat, что мелатонин копреципитируется (иммуноблоттинг) и колокализуется с ROR α (иммунофлуоресцентный анализ), а также в наномолярных концентрациях вызывает перераспределение ROR α внутри клетки, регистрируемое с помощью лазерной сканирующей конфокальной микроскопии [Lardone et al., 2011], что, хотя и косвенно, но убедительно указывает на взаимодействие гормона с ROR α . Однако в 2014 г. A.J. Slominski с коллегами не выявили специфического связывания мелатонина с ROR α в ходе кристаллографического исследования лиганд-связывающего домена ROR α , а также функционального анализа способности мелатонина напрямую регулировать ROR α [Slominski et al., 2014]. Следует отметить, что, несмотря на высокий методический уровень, работа имеет как минимум два слабых момента: во-первых, авторы никак не объясняют и не упоминают работы своих предшественников, оценивших конкретные параметры лиганд-рецепторного взаимодействия; во-вторых, представленные в статье результаты функциональных тестов явно неубедительны – мелатонин использован в работе в микромолярных концентрациях, в которых он неспецифически взаимодействует с другими внутриклеточными мишенями, которые будут рассмотрены ниже, и эффекты мелатонина, опосредуемые этими мишенями, вероятнее всего, просто перекрывают ROR α -зависимое действие гормона. Так или иначе, вопрос о том, является ли ROR α специфическим рецептором для мелатонина, до сих пор остается открытым [Ma et al., 2021]. Однако независимо от того, регулирует ли мелатонин ROR α напрямую или такая регуляция опосредуется другими факторами (например, сигналами от мембранных рецепторов MT1/MT2), участие ROR α в реализации эффектов мелатонина подтверждено многочисленными исследованиями [Lardone et al., 2011; Куклина, Глебездина, Некрасова, 2015; Garcia et al., 2015; Farez et al., 2016; Глебездина и др., 2019а, б; Ding et al., 2019; Huang et al., 2020; Li et al., 2020; Zang et al., 2020]. Важно отметить, что ROR α имеет непосредственное отношение к иммунорегуляции – он выявляется как в миелоидных [Pozo et al., 2004], так и в лимфоидных [Lardone et al., 2011; Куклина, Глебездина, Некрасова, 2015; Глебездина и др., 2019а, б] клетках и служит одним из двух ключевых транскрипционных факторов, ответственных за дифференцировку и функционирование Т-хелперов, продуцирующих IL-17 (Th17), наряду с ROR γ t [Yang et al., 2008; Kojima, Muromoto, Takahashi, 2012]. Активация ROR α промотирует дифференцировку Th17 и значительно усиливает продукцию IL-17A и IL-17F, тогда как дефицит этого фактора сопровождается снижением экспрессии IL-17 *in vitro* и *in vivo* [Yang et al., 2008; Kojima, Muromoto, Takahashi, 2012]. Кроме того, ROR α является негативным регулятором активации Treg [Du et al. 2008].

Помимо прочего, в микромолярных концентрациях мелатонин может взаимодействовать с другими внутриклеточными мишенями, такими как кальмодулин, глутатион трансфераза [Leon et al., 2000; Radogna, Diederich, Ghibelli, 2010] или хинон-редуктаза 2, идентифицированная как еще один, цитоплазматический рецептор для мелатонина, MT3 [Calamini et al., 2008]. А поскольку указанные факторы являются облигатными для организма, большинство клеток служат потенциальными мишенями для мелатонина, хотя низкая аффинность этих факторов делает возможным такое взаимодействие только при концентрациях мелатонина, значительно превышающих физиологические.

В целом, что касается лимфоцитов, эти клетки экспрессируют как минимум два высокоаффинных рецептора для мелатонина – мембранные MT1 и MT2 [Reppert, Weaver, Ebisawa, 1994; Reppert et al., 1995], а для Т-хелперной популяции Th17 и для части регуляторных Т-лимфоцитов (regulatory T cells, Treg) к мембранным рецепторам добавляется ядерный, ROR α [Wiesenberg et al., 1995; Lardone et al., 2011]. И все специфические рецепторы имеют разную аффинность к мелатонину: между мембранными рецепторами разница в 5 раз [Kato et al., 2005], что соответствует физиологическим колебаниям уровня гормона в течение суток, а аффинность ядерного на два порядка ниже, чем мембранных. Кроме того, в микромолярных концентрациях мелатонин способен связываться с другими внутриклеточными мишенями, такими как хинон-редуктаза 2, идентифицированная как еще один, цитоплазматический рецептор для мелатонина, MT3 [Calamini et al., 2008], или кальмодулин [Leon et al., 2000; Radogna, Diederich, Ghibelli, 2010], также присутствующие в лимфоцитах и участвующие в антиген-зависимой активации клеток. Связывание разных рецепторов запускает, по-видимому, различные сигнальные механизмы, приводящие к разным последствиям. Как следствие, физиологические, патологические и фармакологические концентрации мелатонина могут иметь совершенно разные иммуномодулирующие эффекты, и противоречия в

данных по действию мелатонина на иммунную систему могут быть связаны, в том числе, и с этим фактом.

Заключение

Наличие у лимфоцитов большого количества мишеней для мелатонина с разной аффинностью к гормону свидетельствует о том, что ключевым моментом, определяющим направленность эффектов гормона в отношении этих клеток, является его концентрация. При этом важно учитывать и собственную продукцию мелатонина лимфоцитами, возрастающую при активации и превышающую его физиологические уровни в экспериментах *in vitro* [Carrillo-Vico et al., 2004; Carrillo-Vico, Lardone, Naji, 2005; Lardone et al., 2006, 2010; Naranjo et al., 2007], поскольку мелатонин, синтезируемый лимфоцитами, может маскировать эффекты как эндогенного гормона, секретируемого эпифизом, так и экзогенного. Не случайно стимулирующий эффект гормона в отношении продукции Т-лимфоцитами IL-2 и IFN γ *in vitro* выявлялся только для неактивированных клеток или в случае слабой активации, и для физиологических концентраций мелатонина [García-Maurino et al., 1997]. И анализ других данных подтверждает это предположение: стимулирующие эффекты гормона выявляются в основном в физиологических условиях или при иммунодефицитных состояниях [García-Maurino et al., 1997; Drazen et al., 2000; Arias et al., 2003], тогда как иммуносупрессивная активность мелатонина часто демонстрируется в условиях избыточной активации иммунной системы [Carrillo-Vico et al., 2005; Wu et al., 2012]. С этих позиций не выглядят неразрешимыми противоречия в данных о гормон-зависимой регуляции дифференцировки клеток Th17: мы показали стимулирующее действие для физиологических и низких фармакологических концентраций мелатонина [Куклина, Глебездина, Некрасова, 2015; Глебездина и др., 2019b], укладывающихся в диапазон аффинности его специфических рецепторов, в то время как в работе M.F. Farez с соавторами, продемонстрировавшей ингибиторные эффекты мелатонина, гормон использован *in vitro* в концентрации 500 нг/мл, которая несопоставима ни с физиологическими, ни с фармакологическими уровнями гормона. А в микромолярных концентрациях эффекты мелатонина реализуются преимущественно через неспецифические (низкоаффинные) мишени, такие как хинон редуктаза 2 или кальмодулин, – к слову, в ряде исследований мелатонин в таких дозах эффективно подавляет пролиферацию опухолевых клеток и индуцирует их апоптоз [Sanchez-Barcelo et al., 2005; Pariente et al., 2017], то есть демонстрирует эффекты, противоположные многократно подтвержденным эффектам для физиологических концентраций гормона. Важно также отметить, что при обсуждении ROR α -зависимого действия мелатонина нужно учитывать ограниченную экспрессию ROR α в лимфоцитах – он является облигатной молекулой в клетках Th17, для которых служит дифференцировочным фактором, а также в части регуляторных Т-клеток, но не представлен в остальных Т-хелперных популяциях, таких как Th1 или Th2, и не может опосредовать гормональные эффекты в этих клетках.

В целом, обсуждая и прогнозируя эффекты мелатонина в Т-лимфоцитах, следует учитывать два основных момента: во-первых, наличие у этих клеток трех типов специфических рецепторов и множества неспецифических мишеней для гормона, с разной аффинностью и разными сигнальными механизмами, что определяет прямую зависимость эффектов гормона от его концентрации, а также от наличия и уровня экспрессии соответствующих мишеней; во-вторых, участие мелатонина *in vivo* в синтезе целого ряда других гормонов, многие из которых являются эффективными иммунорегуляторами и могут как усиливать, так и нивелировать эффекты самого мелатонина.

Список источников

1. Глебездина Н.С. и др. Молекулярные механизмы контроля дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов экзогенным мелатонином // Доклады Академии наук. 2019а. Т. 484, № 2. С. 224–227.
2. Глебездина Н.С. и др. Вклад разных типов мелатониновых рецепторов в гормон-зависимую регуляцию дифференцировки Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-17 (Th17) // Российский иммунологический журнал. 2019б. Т. 13, № 2. С. 751–753.
3. Куклина Е.М., Глебездина Н.С., Некрасова И.В. Роль мелатонина в контроле дифференцировки Т-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкин-17 (Th17) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160, № 11. С. 604–607.
4. Alvarez-Sanchez N. et al. Melatonin controls experimental autoimmune encephalomyelitis by altering the T effector/regulatory balance // Brain Behav Immun. 2015. Vol. 50. P. 101–114.
5. Arias J. et al. Effect of melatonin on lymphocyte proliferation and production of interleukin-2 (IL-2) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in mice splenocytes // Invest. Clin. 2003. Vol. 44, № 1. P. 41–50.
6. Calamini B. et al. Kinetic, thermodynamic and X-ray structural insights into the interaction of melatonin and analogues with quinone reductase 2 // Biochem. J. 2008. Vol. 413(1). P. 81–91.
7. Calvo J.R., Gonzalez-Yanes C., Maldonado M. D. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review // J. Pineal. Res. 2013. Vol. 55, № 2. P. 103–120.

8. Cardinali D.P et al. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications // *Neuroendocrinology*. 2011. Vol. 93, № 3. P. 133–142.
9. Carrillo-Vico A. et al. Evidence of mle synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine and/or paracrine substance // *FASEB J*. 2004. Vol. 18. P. 537–539.
10. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: Regulation of pro-/ anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects // *J. Pineal. Res.* 2005. Vol. 39. P. 400–408.
11. Carrillo-Vico A. et al. Melatonin: buffering the immune system // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14, № 4. P. 8638–8683.
12. Chen F. et al. Effect of melatonin on monochromatic light-induced T-lymphocyte proliferation in the thymus of chickens // *J. Photochem. Photobiol B*. 2016. Vol. 161. P. 9–16.
13. Comai S., Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology // *J. Psychiatry Neurosci.* 2014. Vol. 39. P. 6–21.
14. Cutando A. et al. Role of melatonin in cancer treatment // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32, № 7. P. 2747–2753.
15. Ding S. et al. Melatonin stabilizes rupture-prone vulnerable plaques via regulating macrophage polarization in a nuclear circadian receptor ROR α -dependent manner // *J. Pineal. Res.* 2019. Vol. 67. P. e12581.
16. Drazen D.L. et al. *In vitro* melatonin treatment enhances splenocyte proliferation in prairie voles // *J. Pineal. Res.* 2000. Vol. 28, № 1. P. 34–40.
17. Du J. et al. Isoform-Specific Inhibition of ROR α -Mediated Transcriptional Activation by Human FOXP3 // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180, № 7. P. 4785–4792.
18. Dubocovich M.L., Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals // *Endocrine*. 2005. Vol. 27. P. 101–110.
19. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance // *Biomed. Pharmacother.* 2006. Vol. 60, № 3. P. 97–108.
20. Emet M. et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs // *The Eurasian Journal of Medicine*. 2016. Vol. 48 (2). P. 135–141.
21. Espino J. et al. Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 51, № 2. P. 195–206.
22. Espino J., Rodriguez A.B., Pariente J.A. The inhibition of TNF- α -induced leucocyte apoptosis by melatonin involves membrane receptor MT1/MT2 interaction // *J. Pineal. Res.* 2013. Vol. 54, № 4. P. 442–452.
23. Farez M.F. et al. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses // *Cell*. 2015. Vol. 162. P. 1338–1352.
24. Farez M.F. et al. Anti-inflammatory effects of melatonin in multiple sclerosis // *Bioessays*. 2016. Vol. 38. P. 1016–1026.
25. Favero G. et al. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammasome Activation // *Int. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 2017. P. 1835195.
26. Ferlazzo N. et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? // *Antioxidants*. 2020. Vol. 9, № 11. P. 1088.
27. Garcia J.A. et al. Disruption of the NF- κ B/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor- α and blocks the septic response in mice // *FASEB J*. 2015. Vol. 29. P. 3863–3875.
28. Garcia-Maurino S. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN γ production by human circulating CD4⁺ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes // *J. Immunol.* 1997. Vol. 159. P. 574–581.
29. Garcia-Maurino S. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production // *Life Sci.* 1999. Vol. 65 P. 2143–2150.
30. Guerrero J.M., Reiter R.J. Melatonin-immune system relationships // *Curr. Top. Med. Chem.* 2002. V. 2. P. 167–179.
31. Gupta S., Haldar C. Physiological crosstalk between melatonin and glucocorticoid receptor modulates t-cell mediated immune responses in a wild tropical rodent, funambulus pennant // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2013. Vol. 134. P. 23–36.
32. Huang H. et al. Melatonin prevents endothelial dysfunction in SLE by activating the nuclear receptor retinoic acid-related orphan receptor- α // *Int. Immunopharmacol.* 2020. Vol. 83. P. 106365.
33. Johansson L.C. et al. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity // *Nature*. 2019. Vol. 569 (7755). P. 289–292.
34. Kato K. et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT35. 1/MT2 receptor agonist // *Neuropharmacology*. 2005. Vol. 48. P. 301–310.
35. Kojima H., Muromoto R., Takahashi M. Inhibitory effects of azole-type fungicides on interleukin-17 gene expression via retinoic acid receptor-related orphan receptors α and γ // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012. Vol. 259. P. 338–345.

36. Kuklina E.M. Melatonin as potential inducer of Th17 cell differentiation // *Medical Hypothesis*. 2014. Vol. 83. P. 404–406.
37. Lardone P.J. et al. Melatonin synthesized by Jurkat human leukemic T cell line is implicated in IL-2 production // *J. Cell. Physiol.* 2006. Vol. 206. P. 273–279.
38. Lardone P.J. et al. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2010. Vol. 67. P. 3163–3172.
39. Lardone P.J. et al. Melatonin synthesized by T lymphocytes as a ligand of the retinoic acid-related orphan receptor // *J. Pineal Res.* 2011. Vol. 51. P. 454–462.
40. Leon J. et al. Structure-related inhibition of calmodulin-dependent neuronal nitric-oxide synthase activity by melatonin and synthetic kynurenes // *Mol. Pharmacol.* 2000. Vol. 58, № 5. P. 967–975.
41. Li Z. et al. Melatonin inhibits apoptosis in mouse Leydig cells via the retinoic acid-related orphan nuclear receptor α /p53 pathway // *Life Sci.* 2020. Vol. 246. P. 117431.
42. Lin L. et al. Melatonin in Alzheimer's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14. P. 14575–14593.
43. Ma H. et al. ROR: Nuclear Receptor for Melatonin or Not? // *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 9. P. 2693.
44. Mahmood D. Pleiotropic Effects of Melatonin // *Drug Res (Stuttg)*. 2019. Vol. 69, № 2. P. 65–74.
45. Naranjo M.C. et al. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. Vol. 64, № 6. P. 781–790.
46. NaveenKumar S.K. et al. Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system // *J. Pineal. Res.* 2020. Vol. 69, № 3. P. e12676.
47. Okamoto H.H. et al. Cryo-EM structure of the human MT1-Gi signaling complex // *Nat. Struct. Mol Biol.* 2021. Vol. 28 (8). P. 694–701.
48. Pariente R. et al. Participation of MT3 melatonin receptors in the synergistic effect of melatonin on cytotoxic and apoptotic actions evoked by chemotherapeutics // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017. Vol. 80, № 5. P. 985–998.
49. Pozo D. et al. mRNA expression of nuclear receptor RZR/ROR α , melatonin membrane receptor MT1, and hydroxindole-O-methyltransferase in different populations of human immune cells // *J. Pineal. Res.* 2004. Vol. 37. P. 48–54.
50. Raghavendra V. et al. Melatonin provides signal 3 to unprimed CD4(+) T cells but failed to stimulate LPS primed B cells // *Clin. Exp. Immunol.* 2001. Vol. 124. P. 414–422.
51. Ragonda F., Diederich M., Ghibelli L. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation // *Biochem. Pharmacol.* 2010. Vol. 80. P. 1844–1852.
52. Reppert S.M. et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92, № 19. P. 8734–8738.
53. Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses // *Neuron*. 1994 Vol. 13, № 5. P. 1177–1185.
54. Sanchez-Barcelo E.J. et al. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer // *J. Pineal. Res.* 2005. Vol. 38, № 4. P. 217–222.
55. Shaji A.V., Kulkarni S.K., Agrewala J.N. Regulation of secretion of IL-4 and IgG1 isotype by melatonin-stimulated ovalbumin-specific T cells // *Clin. Exp. Immunol.* 1998. Vol. 111. P. 181–185.
56. Shen S. et al. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease // *Int. J. Biol. Sci.* 2022. Vol. 18, № 3. P. 983–994.
57. Slominski A.T. et al. ROR α and ROR γ are expressed in human skin and serve as receptors for endogenously produced noncalcemic 20-hydroxy- and 20,23-dihydroxyvitamin D // *FASEB J.* 2014. Vol. 28. P. 2775–2789.
58. Spinedi E., Cardinali D.P. Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin // *Neuroendocrinology*. 2019. Vol. 108, № 4. P. 354–364.
59. Srinivasan V., Cardinali D.P., Srinivasan U.S. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011. Vol. 4. P. 297–317.
60. Stauch B. et al. Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor // *Nature*. 2019. Vol. 569, № 7755. P. 284–288.
61. Sun H., Gusdon A.M., Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year // *Curr. Opin. Lipidol.* 2016. Vol. 27, № 4. P. 408–413.
62. Tan D.X. et al. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism // *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 10. P. 18886–18906.
63. Wiesenberg I. et al. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR α by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP52608 as a synthetic ligand // *Nucleic. Acid. Res.* 1995. Vol. 23. P. 327–333.
64. Wu C.C. et al. Melatonin enhances endogenous heme oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental murine membranous nephropathy // *J. Pineal. Res.* 2012. Vol. 52, № 4. P. 460–469.

65. Xu L. et al. Melatonin differentially regulates pathological and physiological cardiac hypertrophy: Crucial role of circadian nuclear receptor ROR α signaling // *J. Pineal. Res.* 2019. Vol. 67. P. e12579.
66. Yang X.O. et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR α and ROR γ // *Immunity.* 2008. Vol. 28. P. 29–39.
67. Yoo Y.M. et al. Pharmacological advantages of melatonin in immunosenescence by improving activity of T lymphocytes // *J. Biomed. Res.* 2016. Vol. 30. P. 314–321.
68. Zang M. et al. The circadian nuclear receptor ROR α negatively regulates cerebral ischemia–reperfusion injury and mediates the neuroprotective effects of melatonin. *BBA // Mol. Basis Dis.* 2020. Vol. 1866. P. 165890.

References

1. Glebezdina N.S. et al. Molecular Mechanisms of Control of Differentiation of Regulatory T-Lymphocytes by Exogenous Melatonin. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* V. 484 (1) (2019a): pp. 13-16.
2. Glebezdina N.S. et al. [Contribution of different types of melatonin receptors to hormone-dependent regulation of T lymphocytes producing IL-17 (Th17) differentiation]. *Rossijskij imunologičeskij žurnal.* V. 13(2) (2019b): pp. 751-753. (In Russ.).
3. Kuklina E.M., Glebezdina N.S., Nekrasova I.V. Role of Melatonin in the Regulation of Differentiation of T Cells Producing Interleukin-17 (Th17). *Bull. Exp. Bio. Med.* 160(5) (2016): pp. 656-658.
4. Alvarez-Sanchez N. et al. Melatonin controls experimental autoimmune encephalomyelitis by altering the T effector/regulatory balance. *Brain Behav Immun.* V. 50 (2015): pp. 101-114.
5. Arias J. et al. Effect of melatonin on lymphocyte proliferation and production of interleukin-2 (IL-2) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in mice splenocytes. *Invest. Clin.* V. 44(1) (2003): pp. 41-50.
6. Calamini B. et al. Kinetic, thermodynamic and X-ray structural insights into the interaction of melatonin and analogues with quinone reductase 2. *Biochem. J.* V. 413(1) (2008): pp. 81-91.
7. Calvo J.R., Gonzalez-Yanes C., Maldonado M. D. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J. Pineal. Res.* 2013. V. 55(2) (2013): pp. 103-120.
8. Cardinali D.P et al. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology.* V. 93(3) (2011): pp. 133-142.
9. Carrillo-Vico A. et al. Evidence of mlt synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine and/or paracrine substance. *FASEB J.* V. 18 (2004): pp. 537-539.
10. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: Regulation of pro-/ anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J. Pineal. Res.* V. 39 (2005): pp. 400-408.
11. Carrillo-Vico A. et al. Melatonin: buffering the immune system. *Int. J. Mol. Sci.* V. 14(4) (2013): pp. 8638-8683.
12. Chen F. et al. Effect of melatonin on monochromatic light-induced T-lymphocyte proliferation in the thymus of chickens. *J. Photochem. Photobiol B.* V. 161 (2016): pp. 9-16.
13. Comai S., Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J. Psychiatry Neurosci.* V. 39 (2014): pp. 6-21.
14. Cutando A. et al. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res.* 2012. V. 32(7) (2012): pp. 2747-2753.
15. Ding S. et al. Melatonin stabilizes rupture-prone vulnerable plaques via regulating macrophage polarization in a nuclear circadian receptor ROR α -dependent manner. *J. Pineal. Res.* V. 67 (2019): pp. e12581.
16. Drazen D.L. et al. *In vitro* melatonin treatment enhances splenocyte proliferation in prairie voles. *J. Pineal. Res.* V. 28(1) (2000): pp. 34-40.
17. Du J., Huang C., Zhou B., Ziegler S.F. Isoform-Specific Inhibition of ROR α -Mediated Transcriptional Activation by Human FOXP3. *J. Immunol.* V. 180(7) (2008): pp. 4785-4792.
18. Dubocovich M.L., Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine.* V. 27 (2005): pp. 101-110.
19. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed. Pharmacother.* V. 60(3) (2006): pp. 97-108.
20. Emet M. et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *The Eurasian Journal of Medicine.* V. 48(2) (2016): pp. 135-141.
21. Espino J. et al. Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions. *J. Pineal. Res.* 2011. V. 51(2) (2011): pp. 195-206.
22. Espino J., Rodriguez A.B., Pariente J.A. The inhibition of TNF- α -induced leucocyte apoptosis by melatonin involves membrane receptor MT1/MT2 interaction. *J. Pineal. Res.* V. 54(4) (2013): pp. 442-452.
23. Farez M.F. et al. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell.* V. 162 (2015): pp. 1338-1352.

24. Farez M.F. et al. Anti-inflammatory effects of melatonin in multiple sclerosis. *Bioessays*. V. 38 (2016): pp. 1016-1026.
25. Favero G. et al. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammasome Activation. *Int. J. Endocrinol.* V. 2017 (2017): pp. 1835-195.
26. Ferlazzo N. et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants*. 2020. V. 9(11) (2020): pp. 1088.
27. Garcia J.A. et al. Disruption of the NF- κ B/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor- α and blocks the septic response in mice. *FASEB J.* V. 29 (2015): pp. 3863-3875.
28. Garcia-Maurino S. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN γ production by human circulating CD4⁺ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J. Immunol.* V. 159 (1997): pp. 574-581.
29. Garcia-Maurino S. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life Sci.* V. 65 (1999): pp. 2143-2150.
30. Guerrero J.M., Reiter R.J. Melatonin-immune system relationships. *Curr. Top. Med. Chem.* V. 2 (2002): pp. 167-179.
31. Gupta S., Haldar C. Physiological crosstalk between melatonin and glucocorticoid receptor modulates t-cell mediated immune responses in a wild tropical rodent, funambulus pennant. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* V. 134 (2013): pp. 23-36.
32. Huang H. et al. Melatonin prevents endothelial dysfunction in SLE by activating the nuclear receptor retinoic acid-related orphan receptor- α . *Int. Immunopharmacol.* V. 83 (2020): pp. 106365.
33. Johansson L.C. et al. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature*. V. 569 (7755) (2019): pp. 289-292.
34. Kato K. et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*. V. 48 (2005): pp. 301-310.
35. Kojima H., Muromoto R., Takahashi M. Inhibitory effects of azole-type fungicides on interleukin-17 gene expression via retinoic acid receptor-related orphan receptors α and γ . *Toxicol. Appl. Pharmacol.* V. 259 (2012): pp. 338-345.
36. Kuklina E.M. Melatonin as potential inducer of Th17 cell differentiation. *Medical Hypothesis*. V. 83 (2014): pp. 404-406.
37. Lardone P.J. et al. Melatonin synthesized by Jurkat human leukemic T cell line is implicated in IL-2 production. *J. Cell. Physiol.* V. 206 (2006): pp. 273-279.
38. Lardone P.J. et al. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells. *Cell. Mol. Life. Sci.* V. 67 (2010): pp. 3163-3172.
39. Lardone P.J. et al. Melatonin synthesized by T lymphocytes as a ligand of the retinoic acid-related orphan receptor. *J. Pineal Res.* V. 51 (2011): pp. 454-462.
40. Leon J. et al. Structure-related inhibition of calmodulin-dependent neuronal nitric-oxide synthase activity by melatonin and synthetic kynurenines. *Mol. Pharmacol.* V. 58(5) (2000): pp. 967-975.
41. Li Z. et al. Melatonin inhibits apoptosis in mouse Leydig cells via the retinoic acid-related orphan nuclear receptor α /p53 pathway. *Life Sci.* 2020. V. 246 (2020): pp. 117431.
42. Lin L. et al. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* V. 14 (2013): pp. 14575-14593.
43. Ma H. et al. ROR: Nuclear Receptor for Melatonin or Not? *Molecules*. V. 26(9) (2021). pp. 2693.
44. Mahmood D. Pleiotropic Effects of Melatonin. *Drug Res (Stuttg)*. V. 69(2) (2019): pp. 65-74.
45. Naranjo M.C. et al. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats. *Cell. Mol. Life Sci.* V. 64(6) (2007): pp. 781-790.
46. NaveenKumar S.K. et al. Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system. *J. Pineal. Res.* V. 69(3) (2020): pp. e12676.
47. Okamoto H.H. et al. Cryo-EM structure of the human MT1-Gi signaling complex. *Nat. Struct. Mol Biol.* V. 28(8) (2021): pp. 694-701.
48. Pariente R. et al. Participation of MT3 melatonin receptors in the synergistic effect of melatonin on cytotoxic and apoptotic actions evoked by chemotherapeutics. *Cancer Chemother Pharmacol.* V. 80(5) (2017): pp. 985-998.
49. Pozo D. et al. mRNA expression of nuclear receptor RZR/ROR α , melatonin membrane receptor MT1, and hydroxindole-O-methyltransferase in different populations of human immune cells. *J. Pineal. Res.* V. 37 (2004): pp. 48-54.
50. Raghavendra V. et al. Melatonin provides signal 3 to unprimed CD4(+) T cells but failed to stimulate LPS primed B cells. *Clin. Exp. Immunol.* V. 124 (2001): pp. 414-422.
51. Ragonda F., Diederich M., Ghibelli L. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem. Pharmacol.* V. 80 (2010): pp. 1844-1852.
52. Reppert S.M. et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 92(19) (1995): pp. 8734-8738.

53. Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*. V. 13(5) (1994): pp. 1177-1185.
54. Sanchez-Barcelo E.J. et al. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J. Pineal. Res.* V. 38(4) (2005): pp. 217-222.
55. Shaji A.V., Kulkarni S.K., Agrewala J.N. Regulation of secretion of IL-4 and IgG1 isotype by melatonin-stimulated ovalbumin-specific T cells. *Clin. Exp. Immunol.* V. 111 (1998): pp. 181-185.
56. Shen S. et al. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int. J. Biol. Sci.* V. 18(3) (2022): pp. 983-994.
57. Slominski A.T. et al. ROR α and ROR γ are expressed in human skin and serve as receptors for endogenously produced noncalcemic 20-hydroxy- and 20,23-dihydroxyvitamin D. *FASEB J.* V. 28 (2014): pp. 2775-2789.
58. Spinedi E., Cardinali D.P. Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin. *Neuroendocrinology*. V. 108(4) (2019): pp. 354-364.
59. Srinivasan V., Cardinali D.P., Srinivasan U.S. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* V. 4 (2011): pp. 297-317.
60. Stauch B. et al. Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor. *Nature*. V. 569 (7755) (2019): pp. 284-288.
61. Sun H., Gusdon A.M., Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr. Opin. Lipidol.* V. 27(4) (2016): pp. 408-413.
62. Tan D.X. et al. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules*. V. 20(10) (2015): pp. 18886-18906.
63. Wiesenberg I. et al. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR α by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP52608 as a synthetic ligand. *Nucleic. Acid. Res.* V. 23 (1995): pp. 327-333.
64. Wu C.C. et al. Melatonin enhances endogenous heme oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental murine membranous nephropathy. *J. Pineal. Res.* V. 52(4) (2012): pp. 460-469.
65. Xu L. et al. Melatonin differentially regulates pathological and physiological cardiac hypertrophy: Crucial role of circadian nuclear receptor ROR α signaling. *J. Pineal. Res.* V. 67 (2019): pp. e12579.
66. Yang X.O. et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR α and ROR γ . *Immunity*. V. 28 (2008): pp. 29-39.
67. Yoo Y.M. et al. Pharmacological advantages of melatonin in immunosenescence by improving activity of T lymphocytes. *J. Biomed. Res.* V. 30 (2016): pp. 314-321.
68. Zang M. et al. The circadian nuclear receptor ROR α negatively regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and mediates the neuroprotective effects of melatonin. *BBA. Mol. Basis Dis.* V. 1866 (2020). pp. 165890.

Статья поступила в редакцию 11.04.2023; одобрена после рецензирования 11.05.2023; принята к публикации 02.06.2023.

The article was submitted 11.04.2023; approved after reviewing 11.05.2023; accepted for publication 02.06.2023.

Информация об авторах

Е. М. Куклина – д-р. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции;

Н. С. Глебездина – канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции.

Information about the authors

E. M. Kuklina – doctor of biology, leading researcher of laboratory of immunoregulation;

N. S. Glebezdina – candidate of biology, junior researcher of laboratory of immunoregulation.

Вклад авторов:

Куклина Е. М. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы.

Глебездина Н. С. – оформление, доработка текста.

Contribution of the authors:

Kuklina E. M. – scientific management, research concept, writing the source text, conclusions.

Glebezdina N. S. – design, revision of the text.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.