

**МЕЛАТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ MT1/MT2 В
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ Т-ХЕЛПЕРНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ**

Куклина Е. М. ¹,
Данченко И. Ю. ²,
Байдина Т. В. ²

¹ «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия.

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия.

MELATONIN RECEPTORS MT1/MT2 IN PROINFLAMMATORY T-HELPER POPULATIONS

Kuklina E. M. ^a,
Danchenko I. Yu. ^b,
Baidina T. V. ^b

^a Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation.

^b E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation.

Резюме

Цель. Эпифизарный гормон мелатонин является эффективным регулятором основных Т-хелперных популяций Th1 и Th17. В настоящее время фокус внимания в исследовании Т-хелперов смещается с классических на неклассические варианты этих клеток, в первую очередь – на Th1-поляризованные лимфоциты Th17 (Th17.1), которые формируются *in vitro* и *in vivo* путем трансформации дифференцированных клеток Th17 в Th1 в поляризующих условиях. Клетки Th17.1 обладают существенно более высоким провоспалительным потенциалом в сравнении с классическими Th1/Th17 и играют ключевую роль в патогенезе Th-зависимых провоспалительных заболеваний, включая и аутоиммунные. **Задачи.** Такой сдвиг приоритетов в исследовании Т-хелперной активности поднимает вопрос о чувствительности неклассических патогенных CD4⁺Т-лимфоцитов к мелатонин-зависимой регуляции, которая в значительной степени определяется экспрессией на мембране клеток высокоаффинных рецепторов для гормона, MT1 и MT2. **Материалы и методы.** В настоящей работе исследована экспрессия MT1 и MT2 провоспалительными Т-хелперными популяциями периферической крови. **Результаты.** Показано, что неклассические Th1-поляризованные клетки Th17 имеют избирательно высокий уровень экспрессии этих рецепторов, что делает их приоритетной мишенью для действия мелатонина. **Обсуждение и выводы.** Важно отметить, что MT1 и MT2 реализуют свои эффекты главным образом через ингибиторные G-белки (Gi), подавляя активность аденилатциклазы, и, в меньшей степени, через белки Gq и Go, активируя фосфолипазу C, кальциевые каналы и митоген-активируемые протеинкиназы. При этом все перечисленные сигнальные пути, запускаемые при связывании мелатонина с мембранными мелатониновыми рецепторами, являются для Т-клеток стимулирующими или костимулирующими. В связи с этим, логично ожидать стимулирующего действия мелатонина в отношении патогенной популяции Th17.1. Тем не менее, мелатонин имеет не только мембранные, но и ядерный рецептор, ROR α (облигатная молекула для клеток Th17 – как классических, так и неклассических), а в микромолярных концентрациях способен связываться с дополнительными внутриклеточными мишенями, такими как кальмодулин или гидрохинон, и запускать другие сигнальные механизмы, которые могут корректировать MT1/MT2-зависимые сигналы.

Ключевые слова: мелатонин, MT1, MT2, Th17, Th1, Th17.1.

Abstract

Objective. The pineal hormone melatonin is an effective regulator of the main T helper populations Th1 and Th17. Currently, the focus of attention in the study of T helpers is shifting from classical to non-classical variants of these cells, primarily to Th1-polarized lymphocytes Th17 (Th17.1), which are formed *in vitro* and *in vivo* by transforming differentiated Th17 cells into Th1 under polarizing conditions. Th17.1 cells have a significantly higher pro-inflammatory potential compared to classical Th1/Th17 and play a key role in the pathogenesis of Th-dependent pro-inflammatory diseases, including autoimmune diseases. **Tasks.** This shift in priorities in the study of T helper activity raises the question of the sensitivity of non-classical pathogenic CD4⁺T lymphocytes to melatonin-dependent regulation, which is largely determined by the expression of high-affinity receptors for the hormone, MT1 and MT2, on the cell membrane. **Materials and methods.** In this work, we studied the expression of MT1 and MT2 by proinflammatory T-helper populations of peripheral blood. **Results.** It was shown that non-classical Th1-polarized Th17 cells have a selectively high level of expression of these receptors, which makes them a priority target for the action of melatonin. **Discussion and conclusions.** It is important to note that MT1 and MT2 exert their effects primarily through inhibitory G proteins (Gi), suppressing adenylate cyclase activity, and, to a lesser extent, through Gq and Go proteins, activating phospholipase C, calcium channels, and mitogen-activated protein kinases. Moreover, all of the listed signaling pathways, launched when melatonin binds to membrane melatonin receptors, are stimulating or costimulating for T cells. In this regard, it is logical to expect a stimulatory effect of melatonin on the pathogenic Th17.1 population. However, melatonin has not only a membrane but also a nuclear receptor, ROR α (an obligate molecule for Th17 cells – both classical and non-classical), and at micromolar concentrations is able to bind to additional intracellular targets, such as calmodulin or hydroquinone, and trigger other signaling mechanisms that can correct MT1/MT2-dependent signals.

Keywords: melatonin, MT1, MT2, Th17, Th1, Th17.1.

1 Введение

Помимо функции главного циркадного регулятора в организме, гормону эпифиза мелатонину отводят важную роль в контроле ключевых клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка или апоптоз, в том числе – в клетках иммунной системы. Еще в первых работах по мелатонину была убедительно показана способность гормона регулировать активность классической провоспалительной Т-хелперной популяции Th1 [2, 8], а на более позднем этапе эффекты мелатонина были выявлены и в отношении второй основной провоспалительной популяции, Th17 [1, 7]. В настоящее время фокус внимания в исследовании Т-хелперов смещается с классических на неклассические варианты этих клеток, в первую очередь – на Th1-поляризованные лимфоциты Th17 (Th17.1, продукт трансформации зрелых Th17 в Th1 в поляризирующих условиях *in vitro* и *in vivo*). Клетки Th17.1 обладают существенно более высоким провоспалительным потенциалом в сравнении с классическими Th1/Th17 [14, 15] и играют ключевую роль в патогенезе Th-зависимых провоспалительных заболеваний, включая и аутоиммунные [12, 13]. Такой сдвиг приоритетов в исследовании Т-хелперной активности поднимает вопрос о чувствительности неклассических патогенных CD4⁺Т-лимфоцитов к мелатонин-зависимой регуляции, которая в значительной степени определяется экспрессией на мембране клеток высокоаффинных рецепторов для гормона, MT1 и MT2 [6, 11]. Решение этого вопроса является предметом настоящего исследования.

2 Материалы и методы

В работе использовали лейкоциты здоровых доноров (средний возраст 37,0 ± 2,69 лет). От всех доноров получено информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Комитетом по этике “ИЭГМ УрО РАН” и проведено в соответствии с положениями Хельсинской Декларации об исследованиях с участием человека. Лейкоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина (1,077 г/см³). Для экспериментов *in vitro* из суспензии мононуклеарных клеток получали наивные CD4⁺Т-лимфоциты, фракционированием на иммуномагнитных частицах с помощью стандартных коммерческих систем для выделения. Наивные CD4⁺Т-лимфоциты культивировали в присутствии поликлонального активатора (анти-CD3/CD28) в поляризирующих условиях (IL-6/IL-1/IL-23) в течение 3-5 суток. В суспензии мононуклеарных лейкоцитов и в дифференцированных *in vitro* CD4⁺Т-лимфоцитов на основе экспрессии мембранных маркеров определяли классические Т-хелперные популяции Th17 (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁻Т-клетки) и Th1 (CD4⁺CCR6⁻CXCR3⁺Т-клетки), а также Th1-поляризованные лимфоциты Th17, коэкспрессирующие маркеры обеих классических популяций, Th17/Th1, (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁻CXCR3⁺Т-клетки), так называемые клетки Th17.1. Идентификация Т-хелперных популяций проводилась проточной цитометрией, с использованием соответствующих коммерческих моноклональных антител. В суспензии мононуклеарных лейкоцитов клетки

45 Th17/Th1/Th17.1 определялись отдельно во фракции Т-клеток
46 памяти/эффекторных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD45R0⁺). Экспрессия мембранных
47 мелатониновых рецепторов MT1/MT2 оценивалась во всех перечисленных Т-
48 хелперных популяциях, также проточной цитометрией. Статистический анализ
49 проводили с использованием парного *t*-критерия Стьюдента.

50 3 Результаты и обсуждение

51 В исследовании экспрессии мембранных мелатониновых рецепторов Т-
52 лимфоцитами *ex vivo* показан существенно более высокий уровень MT1 в
53 популяции CD4⁺Т-клеток памяти/эффекторных Т-лимфоцитов в сравнении с
54 общей Т-хелперной популяцией (процент MT1⁺Т-клеток: 4,45 ± 1,00 в
55 популяции CD4⁺Т-лимфоцитов и 37,3 ± 8,43 в популяции CD4⁺CD45R0⁺Т-
56 клеток; *p* < 0,05). Более детальный анализ этого рецептора в различных Т-
57 хелперных субпопуляциях выявил следующие закономерности: экспрессия
58 MT1 лимфоцитами Th1 была вдвое выше таковой для Th17 (процент MT1⁺Т-
59 клеток: 29,2 ± 7,89 в популяции Th1 (CD4⁺CCR6⁺CXCR3⁺Т-клеток) и 15,5 ± 4,71
60 для клеток Th17 (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺Т-клеток); *p* < 0,05), а в
61 неклассической Т-хелперной популяции Th1-поляризованных лимфоцитов
62 Th17 уровень MT1 был статистически значимо выше аналогичных показателей
63 в обеих классических популяциях, Th1 и Th17 (процент MT1⁺Т-клеток: 52,5 ±
64 11,8 в популяции Th17.1 (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺Т-клеток) и 29,2 ± 7,89 в
65 популяции Th1 (CD4⁺CCR6⁺CXCR3⁺Т-клеток); *p* < 0,05; или 15,5 ± 4,71 для
66 клеток Th17 (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺Т-клеток); *p* < 0,05). Экспрессия
67 второго мелатонинового рецептора MT2 в общей популяции CD4⁺Т-
68 лимфоцитов была существенно ниже таковой для MT1, хотя статистической
69 значимости для этого отличия не выявлено (процент CD4⁺MT⁺Т-клеток: 4,45 ±
70 1,00 для MT1 и 0,963 ± 0,012 для MT2; *p* > 0,05). В экспериментах *in vitro* на Т-
71 хелперах, дифференцированных из наивных CD4⁺Т-лимфоцитов в
72 поляризующих условиях, были получены сходные результаты: хотя экспрессия
73 MT1 была сопоставима для классических популяций Th1 и Th17 (процент
74 MT1⁺Т-клеток: 37,4 ± 9,51 и 32,9 ± 8,60, соответственно), уровень данного
75 рецептора у неклассических Th1-поляризованных клеток Th17 существенно
76 превышал эти показатели (процент MT1⁺Т-клеток: 60,8 ± 12,7 в популяции
77 Th17.1 (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺Т-клеток) и 37,4 ± 9,51 в популяции Th1
78 (CD4⁺CCR6⁺CXCR3⁺Т-клеток); *p* < 0,05; или 32,9 ± 8,60 для клеток Th17
79 (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺Т-клеток); *p* < 0,05). В целом, проведенные
80 исследования показали, что высокоаффинные рецепторы для мелатонина
81 MT1/MT2 конститутивно присутствуют на мембране CD4⁺Т-лимфоцитов и
82 существенно усиливают экспрессию в ответ на стимуляцию клеток. При этом
83 уровень MT1 существенно выше, чем MT2, а его распределение в Т-хелперной
84 популяции неравномерно – неклассические Th1-поляризованные клетки Th17
85 имеют избирательно высокий уровень экспрессии этого рецептора, что делает
86 их приоритетной мишенью для действия мелатонина.

87 Прогнозирование MT1/MT2-зависимых эффектов мелатонина требует
88 анализа внутриклеточных сигнальных механизмов, реализуемых при

89 связывании гормона – большинство этих данных получено на неиммунных
90 клетках, однако есть единичные работы, демонстрирующие такие эффекты
91 непосредственно в Т-лимфоцитах. Мембранные рецепторы для мелатонина
92 MT1 и MT2 представляют собой типичные G-белок-связывающие рецепторы,
93 состоящие из семи трансмембранных α -спиральных сегментов, соединенных
94 чередующимися внутриклеточными и внеклеточными петлями, с
95 внеклеточным аминоконцом и внутриклеточным карбоксильным. Они
96 включают 350 и 362 аминокислот, соответственно, и имеют 55%-ную
97 гомологию общей последовательности и 70%-ную в трансмембранном домене
98 [6, 11]. MT1 и MT2 различаются по своей аффинности к мелатонину: у человека
99 константы ингибирования составляют 80,7 pM для первого рецептора и 383 pM
100 для второго.

101 При связывании лиганда MT1 и MT2 иницируют сходные
102 внутриклеточные сигналы, главным образом через ингибиторные G-белки,
103 чувствительные к коклюшному токсину (Gi-белки, изоформы Gai2 и Gai3),
104 подавляя активность аденилатциклазы, хотя они также могут передавать сигнал
105 через белки Gq/11, Gi α и G16, участвуя таким образом в регуляции
106 фосфолипазы C, кальциевых каналов и митоген-активируемых протеинкиназ
107 (МАРК) [3, 11]. Сигнальный путь, реализуемый через Gi-белки и связанный с
108 ингибированием аденилатциклазы, сопровождается последовательным
109 снижением уровня cAMP, активности cAMP-индуцируемой протеинкиназы A
110 (РКА) и РКА-зависимого фосфорилирования ядерного фактора CREB (cAMP-
111 responsive element). Фосфорилированный CREB далее связывается с
112 промоторами различных генов и регулирует их транскрипцию. Именно
113 Gi/cAMP-зависимый путь является ключевым в регуляции экспрессии
114 «часовых генов» в центральной нервной системе и периферических тканях
115 [11]. Связывание активированных MT с белками Gq ведет к стимуляции
116 фосфолипазы C (PLC), которая превращает фосфатидилинозитол (PIP2) в
117 диацилглицерин (DAG) и инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3), а последние, в свою
118 очередь, вызывают активацию протеинкиназы C (PKC), вход кальция в клетку,
119 а также стимуляцию МАРК, включая ERK, JNK и p38. И наконец, MT-
120 зависимую стимуляцию белков Gi/o связывают преимущественно с
121 повышением активности киназ, регулируемых внеклеточным сигналом (ERK)
122 [3, 11].

123 Следует отметить, что внутриклеточные сигналы, реализуемые при
124 связывании мелатонина с мембранными рецепторами, напрямую зависят от
125 клеточного контекста, то есть от типа клеток, уровня их дифференцировки,
126 активационного статуса, а также, в немалой степени, от рецепторного аппарата
127 – речь идет о способности MT1 и MT2 формировать гомо- и гетеродимеры (как
128 друг с другом, так и с сиротским рецептором GPR50), и изменение структуры
129 может существенно скорректировать сигнализацию, вплоть до потери
130 функции рецептора [3, 11]. Поэтому, говоря о потенциальных MT1/MT2-
131 зависимых эффектах мелатонина в Т-лимфоцитах следует учитывать все эти
132 нюансы и опираться в первую очередь на данные, полученные для

133 лимфоидных клеток. Тем не менее, теоретически, все перечисленные выше
134 сигнальные пути, запускаемые при связывании мелатонина с мембранными
135 рецепторами, являются для Т-клеток стимулирующими или
136 костимулирующими: активация фосфолипазы С, с последующей стимуляцией
137 РКС и кальциевых каналов, является классическим активационным сигналом
138 в Т-лимфоцитах в ответ на распознавание антигена или на поликлональную
139 стимуляцию; MAP-киназный каскад лежит в основе классического
140 костимулирующего сигнала, обязательного для адекватной активации
141 лимфоцита (без него активированная клетка уйдет в апоптоз или анергию);
142 снижение уровня сАМР в клетке также важный элемент активационного
143 сигнала – сАМР-понижающие агенты служат традиционными усилителями
144 антиген-зависимого активационного сигнала, тогда как сАМР-повышающие
145 агенты, напротив, ингибируют его.

146 Эти выводы имеют экспериментальное подтверждение: в большинстве
147 ранних работ по мелатонин-зависимой регуляции Т-клеточного звена
148 показаны стимулирующие эффекты гормона. Так, выявлено сильное и
149 дозозависимое снижение уровня сАМР в Т-лимфоцитах в ответ на действие
150 мелатонина, и одновременный рост уровня диацилглицерина,
151 свидетельствующий об активации фосфолипазы С в клетке [10]. Другими
152 исследованиями показано, что мелатонин усиливает пролиферацию
153 спленоцитов, с отменой эффекта на фоне неселективной блокады MT1/MT2
154 [5], а также стимулирует продукцию Т-лимфоцитами главного аутокринного
155 ростового фактора IL-2 и отменяет ингибирующее действие на этот процесс
156 простагландина E2, причем эффект гормона реализуется через MT1 и
157 ассоциирован со снижением уровня сАМР в клетке [2]. Кроме того, гормон
158 стимулирует дифференцировку клеток Th1 [9], увеличивает продукцию IFN γ
159 мышинными спленоцитами [2] и циркулирующими CD4⁺Т-лимфоцитами
160 человека [8], усиливает дифференцировку клеток Th17 *in vitro* [1]. В то же
161 время, имеется немало работ, демонстрирующих обратные эффекты
162 мелатонина, в частности, подавление активности провоспалительных Т-
163 хелперных популяций Th1 и Th17 [4, 7]. Противоречия в данных по эффектам
164 гормона в отношении клеток Th1 и Th17 могут быть связаны с упоминавшимся
165 ранее клеточным контекстом, в том числе с особенностями состава/структуры
166 мелатониновых рецепторов в данных клетках, но более вероятным является
167 другое объяснение: практически во всех работах, демонстрирующих
168 супрессивные (противовоспалительные) эффекты мелатонина, последний
169 использовался в микромолярных концентрациях, а в этом случае гормон
170 может связываться с дополнительными внутриклеточными мишенями, такими
171 как кальмодулин или гидрохинон, и запускать другие сигнальные механизмы,
172 которые, возможно, перекрывают MT1/MT2-зависимые сигналы.

173 4 Выводы

174 Популяция Th17 обладает высокой пластичностью: рестимуляция этих
175 лимфоцитов в воспалительном окружении способна индуцировать их
176 трансформацию в клетки с другим фенотипом, и наиболее часто реализуется

177 сдвиг в направлении Th1. Результатом такой трансформации является
178 появление клеток, сочетающих фенотипические характеристики обеих
179 популяций и экспрессирующих наряду с классическими маркерами клеток
180 Th17, такими как транскрипционный фактор RORC, мембранные маркеры
181 CD161/CCR6 и цитокины IL-17A/IL-17F, ключевые Th1-ассоциированные
182 молекулы – транскрипционный фактор T-bet, хемокиновый рецептор CXCR3
183 и важнейший Th1-цитокин IFN γ [14]. Данная популяция имеет уникальные
184 функциональные свойства – повышенный провоспалительный потенциал и
185 способность преодолевать гистогематические барьеры [14, 15]. В норме IFN-
186 γ -продуцирующие Th17 присутствуют в периферической крови в следовых
187 количествах, однако их содержание в инфильтратах воспаленных тканей
188 достигает 60% [13], и именно этим клеткам в настоящее время отводится
189 ключевая роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний, включая и
190 аутоиммунные [12, 13], причем для многих патологий убедительно показана
191 прямая ассоциация с данной неклассической T-хелперной популяцией. Как
192 следствие, процесс трансдифференцировки Th17 в Th1 рассматривается в
193 настоящее время как перспективная терапевтическая мишень.

194 Подведем итоги. С одной стороны, мы показали, что неклассические
195 Th1-поляризованные клетки Th17 имеют повышенную экспрессию
196 высокоаффинного мембранного рецептора MT1, что указывает на их
197 потенциальную избирательную чувствительность к действию мелатонина. С
198 другой стороны, анализ сигнальной трансдукции, реализуемой через MT1 как
199 в иммунных, так и в неиммунных клетках, позволяет прогнозировать
200 стимулирующее действие гормона на эту клеточную популяцию. Учитывая,
201 что неклассические T-хелперы Th17.1 за счет повышенной провоспалительной
202 и миграционной активности играет ключевую роль в патогенезе Th-зависимых
203 воспалительных заболеваний, в первую очередь – аутоиммунных,
204 фармакологическое применение мелатонина при таких патологиях требует
205 тщательной оценки риска возможных обострений.

206 **Благодарности.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 24-25-
207 00331.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Куклина Елена Михайловна - доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13

телефон: +7 (342) 280-84-31

факс +7 (342) 280-92-11

e-mail: ibis_07@mail.ru

Elena Michajlovna Kuklina - Dr. Sc, (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Immunoregulation, Perm Federal Research Center, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 13, Golev str., Perm, 614081, Russia

Блок 2. Информация об авторах

Данченко Ирина Юрьевна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26;

ORCID: 0000-0002-3145-5409

Irina Yu. Danchenko - Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Neurology and Medical Genetics, Perm State Medical University named after E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia;

ORCID: 0000-0002-3145-5409

Байдина Татьяна Витальевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26;

ORCID: 0000-0002-3145-5409

Baidina Tatiana Vitalievna - PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Neurology and Medical Genetics, Perm State Medical University named after E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia;

ORCID: 0000-0002-5114-0463

Блок 3. Метаданные статьи

МЕЛАТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ МТ1/МТ2 В ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
Т-ХЕЛПЕРНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

MELATONIN RECEPTORS MT1/MT2 IN PROINFLAMMATORY T-HELPER
POPULATIONS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РЕЦЕПТОРЫ МТ1/МТ2 В ТН17.1

MT1/MT2 RECEPTORS IN TH17.1

Ключевые слова: мелатонин, МТ1, МТ2, Th17, Th1, Th17.1.

Keywords: melatonin, MT1, MT2, Th17, Th1, Th17.1.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

17.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	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.	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. Biol. Med., 2016, Vol. 160, no. 5, pp. 656–658.	https://doi.org/10.1007/s10517-016-3242-4
2	Carrillo-Vico A., Garcia-Maurino 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, Vol. 17, pp. 755–757.	-	https://doi.org/10.1096/fj.02-0501fje
3	Cecon E., Oishi A., Jockers R. Melatonin Receptors: Molecular Pharmacology and Signalling in the Context of System Bias. Br. J. Pharm., 2018, Vol. 175, pp. 3263–3280.	-	https://doi.org/10.1111/bph.13950
4	Chang T., Niu C., Sun C., Ma Y., Guo R., Ruan Z., Gao Y., Lu X., Li H., Lin Y., Lin J., Li Z. Melatonin exerts immunoregulatory effects by balancing	-	https://doi.org/10.18632/agimmunology.103785

	peripheral effector and regulatory T helper cells in myasthenia gravis. <i>Aging</i> (Albany NY), 2020, Vol. 12, no. 21, pp. 21147–21160.		
5	Drazen D.L., Bilu D., Bilbo S.D., Nelson R.J. Melatonin Enhancement of Splenocyte Proliferation Is Attenuated by Luzindole, a Melatonin Receptor Antagonist. <i>Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.</i> , 2001, Vol. 280, pp. R1476–R1482.	-	https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.5.R1476
6	Dubocovich M.L., Delagrange P., Krause D.N., Sugden D., Cardinali D.P., Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. <i>Pharm. Rev.</i> , 2010, Vol. 62, pp. 343–380.	-	https://doi.org/10.1124/pr.110.002832
7	Farez M.F., Mascanfroni I.D., Mendez-Huergo S.P., Yeste A., Murugaiyan G., Garo L.P., Balbuena Aguirre M.E., Patel B., Ysraelit M.C., Zhu C., Kuchroo V.K., Rabinovich G.A., Quintana F.J., Correale J. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses. <i>Cell</i> , 2015, Vol. 162, no. 6, pp. 1338–1352.	-	https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.025
8	Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R., Raffi-El-Idrissi M., Sanchez-Margalet V., Goberna R., Guerrero J.M. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN γ production by human circulating CD 4 ⁺ cells: A	-	-

	possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. <i>J. Immunol.</i> , 1997, Vol. 159, no. 2, pp. 574–581.		
9	Garcia-Maurino S., Pozo D., Carrillo-Vico A., Calvo J.R., Guerrero J.M. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. <i>Life Sci.</i> 1999, Vol. 65, pp. 2143–2150.	-	https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00479-8
10	Garcia-Perganeda A., Pozo D., Guerrero J.M., Calvo J.R. Signal Transduction for Melatonin in Human Lymphocytes: Involvement of a Pertussis Toxin-Sensitive G Protein. <i>J. Immunol.</i> , 1997, Vol. 159, no. 8, pp. 3774–3781.	-	-
11	Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 471.	-	https://doi.org/10.3390/ijms23010471
12	Quirant-Sanchez B., Presas-Rodriguez S., Mansilla M.J., Teniente-Serra A., Hervas-Garcia J.V., Brieva L., Moral-Torres E., Cano A, Munteis E, Navarro-Barriuso J, Martinez-Caceres EM, Ramo-Tello C. Th1Th17CM Lymphocyte Subpopulation as a Predictive Biomarker of Disease Activity in Multiple Sclerosis Patients under Dimethyl Fumarate or	-	https://doi.org/10.1155/2019/8147803

	Fingolimod Treatment. <i>Mediators Inflamm.</i> 2019, Vol. 2019, pp. 8147803.		
13	Ramstein J., Broos C.E., Simpson L.J., Ansel K.M., Sun S.A., Ho M.E., Woodruff P.G., Bhakta N.R., Christian L., Nguyen C.P., Antalek B.J., Benn B.S., Hendriks R.W., van den Blink B., Kool M., Koth L.L. IFN- γ -Producing T-Helper 17.1 Cells Are Increased in Sarcoidosis and Are More Prevalent than T-Helper Type 1 Cells. <i>Am. J. Respir. Crit. Care. Med.</i> , 2016, Vol. 193, no. 11, pp. 1281–1291.	-	https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1499OC
14	Schnell A., Littman D.R., Kuchroo V.K. TH17 Cell Heterogeneity and Its Role in Tissue Inflammation. <i>Nat. Immunol.</i> , 2023, Vol. 24, pp. 19–29.	-	https://doi.org/10.1038/s41590-022-01387-9
15	Thakore P.I., Schnell A., Zhao M., Huang L., Hou Y., Christian E., Zaghouani S., Wang C., Singh V., Ma S., Sankar V., Notarbartolo S., Buenrostro J.D., Sallusto F., Patsopoulos N.A., Rozenblatt-Rosen O., Kuchroo V.K., Regev A. The Chromatin Landscape of Th17 Cells Reveals Mechanisms of Diversification of Regulatory and Pro-Inflammatory States. <i>BioRxiv.</i> , 2022, pp. 2022.02.26.482041.	-	https://doi.org/10.1101/2022.02.26.482041