Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 375-380

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 375-380

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 ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» 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*

Резюме. 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. 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. В настоящей работе исследована экспрессия MT1 и MT2 провоспалительными Т-хелперными популяциями периферической крови. Показано, что неклассические Th1-поляризованные клетки Th17 имеют избирательно высокий уровень экспрессии этих рецепторов, что делает их приоритетной мишенью для действия мелатонина. 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 С, 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, RORα (облигатная молекула для клеток Th17 – как классических, так и неклассических), а в микромолярных концентрациях спо-

Адрес для переписки:
Куклина Елена Михайловна
Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (342) 280-84-31.
Факс: 8 (342) 280-92-11.
E-mail: ibis_07@mail.ru

Address for correspondence:
Elena M. Kuklina
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation
Phone: +7 (342) 280-84-31.
Fax: +7 (342) 280-92-11.
E-mail: ibis_07@mail.ru

Образец цитирования:
Е.М. Куклина, И.Ю. Данченко, Т.В. Байдина «Мелатониновые рецепторы MT1/MT2 в провоспалительных Т-хелперных популяциях» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 375-380. doi: 10.46235/1028-7221-17120-MMM

© Куклина Е.М. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
E.M. Kuklina, I.Yu. Danchenko, T.V. Baidina "MT1/MT2 melatonin receptors in proinflammatory T helper cell populations", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 375-380. doi: 10.46235/1028-7221-17120-MMM

© Kuklina E.M. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17120-MMM

собен 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

MT1/MT2 MELATONIN RECEPTORS IN PROINFLAMMATORY T HELPER CELL 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] *Perm State Medical University named after E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russian Federation*

Abstract. Melatonin, a pineal gland hormone, is an effective regulator of the main T helper Th1 and Th17 populations. Currently, the studies of T helpers are shifting from classical to non-classical variants of these cells, primarily to Th1-polarized Th17 lymphocytes (Th17.1), which are formed *in vitro* and *in vivo* by transformation of 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 pathogenesis of Th-dependent pro-inflammatory disorders, including autoimmune diseases. Such a shift in priorities in the study of T helper activity raises the issue of sensitivity of non-classical pathogenic $CD4^+$T lymphocytes to melatonin-dependent regulation, which is largely determined by the cell membrane expression of high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptors. *Materials and methods.* In this work, we studied the expression of MT1 and MT2 at the proinflammatory T helper populations in peripheral blood. *Results.* It was shown that non-classical Th1-polarized Th17 cells have a selectively high level of expression of these receptors, thus making them a priority target for the action of melatonin. *Discussion and conclusions.* Worth of note, MT1 and MT2 exert their effects, mainly, *via* inhibitory G proteins (Gi), suppressing the activity of adenylate cyclase, and, to a lesser extent, through Gq and Go proteins, activating phospholipase C, calcium channels and mitogen-activated protein kinases. Moreover, all these signaling pathways triggered by melatonin binding to specific membrane receptors are stimulatory or co-stimulatory for T cells. In this regard, one could expect a stimulatory effect of melatonin on the pathogenic Th17.1 population. However, melatonin receptors are not only on membrane, but also in target cell unclear. E.g., RORα (an obligate molecule for Th17 cells, both classical and non-classical) is able to bind at micromolar amounts to additional intracellular targets, such as calmodulin or hydroquinone, and trigger other signaling mechanisms that may correct MT1/MT2-dependent signals.

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

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-25-00331.

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 поляризующих 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 мелатонинзависимой 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.

Материалы и методы

В работе использовали лейкоциты здоровых доноров (средний возраст 37,0±2,69 года). 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 Хельсинкской декларации об исследованиях с участием человека. Лейкоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина (1,077 г/см^3). 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 поляризующих 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 Th17/Th1/Th17.1 определялись отдельно во фракции Т-клеток памяти/эффекторных Т-лимфоцитов ($CD4^+CD45R0^+$). Экспрессия мембранных мелатониновых рецепторов MT1/MT2 оценивалась во всех перечисленных Т-хелперных популяциях также проточной цитометрией. Статистический анализ проводили с использованием парного t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

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

Прогнозирование MT1/MT2-зависимых эффектов мелатонина требует анализа внутриклеточных сигнальных механизмов, реализуемых при связывании гормона – большинство этих

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

При связывании лиганда MT1 и MT2 инициируют сходные внутриклеточные сигналы, главным образом через ингибиторные G-белки, чувствительные к коклюшному токсину (Gi-белки, изоформы Gαi2 и Gαi3), подавляя активность аденилатциклазы, хотя они также могут передавать сигнал через белки Gq/11, Gio и G16, участвуя таким образом в регуляции фосфолипазы C, кальциевых каналов и митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [3, 11]. Сигнальный путь, реализуемый через Gi-белки и связанный с ингибированием аденилатциклазы, сопровождается последовательным снижением уровня cAMP, активности cAMP-индуцируемой протеинкиназы A (PKA) и PKA-зависимого фосфорилирования ядерного фактора CREB (cAMP-responsive element). Фосфорилированный CREB далее связывается с промоторами различных генов и регулирует их транскрипцию. Именно Gi/cAMP-зависимый путь является ключевым в регуляции экспрессии «часовых генов» в центральной нервной системе и периферических тканях [11]. Связывание активированных MT с белками Gq ведет к стимуляции фосфолипазы C (PLC), которая превращает фосфатидилинозитол (PIP2) в диацилглицерин (DAG) и инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3), а последние, в свою очередь, вызывают активацию протеинкиназы C (PKC), вход кальция в клетку, а также стимуляцию MAPK, включая ERK, JNK и p38. И наконец, MT-зависимую стимуляцию белков Gi/o связывают преимущественно с повышением активности киназ, регулируемых внеклеточным сигналом (ERK) [3, 11].

Следует отметить, что внутриклеточные сигналы, реализуемые при связывании мелатонина с мембранными рецепторами, напрямую зависят от клеточного контекста, т. е. от типа клеток, уровня их дифференцировки, активационного статуса, а также, в немалой степени, от рецепторного аппарата – речь идет о способности MT1 и MT2 формировать гомо- и гетеродимеры (как друг с другом, так и с сиротским рецептором GPR50), и изменение структуры может существенно скорректировать сигнализацию, вплоть до потери функции рецептора [3, 11]. Поэтому, говоря о потенциальных MT1/MT2-зависимых эффектах мелатонина в Т-лимфоцитах, следует учитывать все эти нюансы и опираться в первую очередь на данные, полученные для лимфоидных клеток. Тем не менее теоретически все перечисленные выше сигнальные пути, запускаемые при связывании мелатонина с мембранными рецепторами, являются для Т-клеток стимулирующими или костимулирующими: активация фосфолипазы C, с последующей стимуляцией PKC и кальциевых каналов является классическим активационным сигналом в Т-лимфоцитах в ответ на распознавание антигена или на поликлональную стимуляцию; MAP-киназный каскад лежит в основе классического костимулирующего сигнала, обязательного для адекватной активации лимфоцита (без него активированная клетка уйдет в апоптоз или анергию); снижение уровня cAMP в клетке также важный элемент активационного сигнала – cAMP-понижающие агенты служат традиционными усилителями антиген-зависимого активационного сигнала, тогда как cAMP-повышающие агенты, напротив, ингибируют его.

Эти выводы имеют экспериментальное подтверждение: в большинстве ранних работ по мелатонин-зависимой регуляции Т-клеточного звена показаны стимулирующие эффекты гормона. Так, выявлено сильное и дозозависимое снижение уровня cAMP в Т-лимфоцитах в ответ на действие мелатонина, и одновременный рост уровня диацилглицерина, свидетельствующий об активации фосфолипазы C в клетке [10]. Другими исследованиями показано, что мелатонин усиливает пролиферацию спленоцитов, с отменой эффекта на фоне неселективной блокады MT1/MT2 [5], а также стимулирует продукцию Т-лимфоцитами главного аутокринного ростового фактора IL-2 и отменяет ингибирующее действие на этот процесс простагландина E2, причем эффект гормона реализуется через MT1 и ассоциирован со снижением уровня cAMP в клетке [2]. Кроме того, гормон стимулирует дифференцировку клеток Th1 [9], увеличивает продукцию IFNγ мышиными спленоцитами [2] и циркулирующими $CD4^+$T-лимфоцитами человека [8], усиливает дифференцировку клеток Th17 *in vitro* [1]. В то же время имеется немало работ, демонстрирующих обратные эффекты мелатонина, в частности подавление активности провоспалительных Т-хелперных популяций Th1 и Th17 [4, 7]. Противоречия в данных по эффектам гормона в отношении клеток Th1 и Th17 могут

быть связаны с упоминавшимся ранее клеточным контекстом, в том числе с особенностями состава/структуры мелатониновых рецепторов в данных клетках, но более вероятным является другое объяснение: практически во всех работах, демонстрирующих супрессивные (противовоспалительные) эффекты мелатонина, последний использовался в микромолярных концентрациях, а в этом случае гормон может связываться с дополнительными внутриклеточными мишенями, такими как кальмодулин или гидрохинон, и запускать другие сигнальные механизмы, которые, возможно, перекрывают MT1/MT2-зависимые сигналы.

Выводы

Популяция Th17 обладает высокой пластичностью: рестимуляция этих лимфоцитов в воспалительном окружении способна индуцировать их трансформацию в клетки с другим фенотипом, и наиболее часто реализуется сдвиг в направлении Th1. Результатом такой трансформации является появление клеток, сочетающих фенотипические характеристики обеих популяций и экспрессирующих наряду с классическими маркерами клеток Th17, такими как транскрипционный фактор RORC, мембранные маркеры CD161/CCR6 и цитокины IL-17A/IL-17F, ключевые Th1-ассоциированные молекулы — транскрипционный фактор T-bet, хемокиновый рецептор CXCR3 и важнейший Th1-цитокин IFNγ [14]. Данная популяция имеет уникальные функциональные свойства — повышенный провоспалительный потенциал и способность преодолевать гистогематические барьеры [14, 15]. В норме IFNγ-продуцирующие Th17 присутствуют в периферической крови в следовых количествах, однако их содержание в инфильтратах воспаленных тканей достигает 60% [13], и именно этим клеткам в настоящее время отводится ключевая роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний, включая и аутоиммунные [12, 13], причем для многих патологий убедительно показана прямая ассоциация с данной неклассической Т-хелперной популяцией. Как следствие, процесс трансдифференцировки Th17 в Th1 рассматривается в настоящее время как перспективная терапевтическая мишень.

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

Список литературы / References

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). *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2016, Vol. 160, no. 5, pp. 656-658.* (In Russ.)]

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.*

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.*

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 peripheral effector and regulatory T helper cells in myasthenia gravis. *Aging (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. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2001, Vol. 280, pp. R1476-R1482.*

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. *Pharm. Rev., 2010, Vol. 62, pp. 343-380.*

7. Farez M.F., Mascanfroni I.D., Mendez-Huergo S.P., Yeste A., Murugaiyan G., Garo L.P., Balbuena Aguirre M.E., Patel B., Ysrraelit M.C., Zhu C., Kuchroo V.K., Rabinovich G.A., Quintana F.J., Correale J. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell, 2015, Vol. 162, no. 6, pp. 1338-1352.*

8. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R., Rafii-El-Idrissi M., Sanchez-Margalet V., Goberna R., Guerrero J.M. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFNγ production by human circulating CD4+ cells: A posible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J. Immunol., 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. *Life Sci., 1999, Vol. 65, pp. 2143-2150.*

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. *J. Immunol., 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. *Int. J. Mol. Sci., 2021, Vol. 23, no. 1, 471.* doi: 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 fingolimod treatment. *Mediators Inflamm., 2019, Vol. 2019, 8147803.* doi: 10.1155/2019/8147803.

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. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2016, Vol. 193, no. 11, pp. 1281-1291.*

14. Schnell A., Littman D.R., Kuchroo V.K. TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. *Nat. Immunol., 2023, Vol. 24, pp. 19-29.*

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. *BioRxiv, 2002, 2022.02.26.482041.* doi: 10.1101/2022.02.26.482041.

Авторы:

Куклина Е.М. *— д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия*

Данченко И.Ю. *— к.м.н., ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия*

Байдина Т.В. *— д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия*

Authors:

Kuklina E.M., *PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

Danchenko I.Yu., *PhD (Medicine), Assistant 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, Perm, Russian Federation*

Baidina T.V., *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, Perm, Russian Federation*

Поступила 17.03.2025
Отправлена на доработку 09.05.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 17.03.2025
Revision received 09.05.2025
Accepted 25.05.2025