

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА В ПРОИСХОЖДЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КОСТНОЙ ТКАНИ И ИХ ОГРАНИЧЕНИИ

Э. Б. Арушанян<sup>1</sup>

Мелатонин, продуцируемый эпифизом и клетками периферических тканей, посредством специфических рецепторов контролирует обмен в костной ткани и участвует в происхождении костной патологии. Современные экспериментальные доказательства его остеогенной активности позволяют рассматривать мелатонин в качестве потенциального лекарственного средства при различных видах заболеваний костей.

**Ключевые слова:** мелатонин; болезни костей; лечение.

Индольное соединение мелатонин (МТ), идентифицированное лишь в середине XX века в качестве специфического гормона мозговой железы эпифиза, быстро оказался в центре интересов исследователей и врачей самых различных специальностей в связи с необычайно широким спектром физиологических свойств и лечебных возможностей, описанию которых посвящён целый ряд обобщающих работ [1, 2, 39]. Опуская детали, можно выделить несколько важных положений из биологии МТ.

Как было показано на начальном этапе изучения эпифиза, основной гормон железы синтезируется из аминокислоты триптофана в несколько этапов с участием серотонина в качестве его основного прекурсора. Клеточные элементы железы секретируют МТ преимущественно в тёмное время суток, на основании чего сегодня убедительно документировано его участие в организации биологических ритмов, в частности, базального циркадианного периодизма физиологических функций, а также ночного сна. Вследствие этого за МТ прочно закрепилась репутация естественного хронобиотика и гипногенного агента. Позднее иммуногистохимическая техника позволила выявить МТ и в различных периферических тканях, где он проходит те же этапы синтеза [7, 9].

Оказалось, что центральный (эпифизарный) и местный (региональный) МТ, широко распространяясь по организму человека и животных, за счёт своей высокой липофильности легко проникает в клетки и вмешивается в самые различные биохимические процессы, играя роль универсальной сигнальной молекулы для координации разного рода клеточных функций [22]. Благодаря такого рода универсальности, МТ воздействует практически и на любые патологические процессы, обнаруживая способность обеспечивать их поправочную коррекцию. Этим объясняется тот факт,

что в последние годы препараты МТ оказались востребованы в терапии многих психоневрологических и соматических заболеваний [4, 5].

Обобщаемые в настоящей работе результаты современных экспериментальных исследований об участии МТ в генезе патологии костной ткани позволяют, на наш взгляд, ставить вопрос о его привлечении и к решению некоторых проблем остеологии в качестве лечебного средства.

#### **Влияние МТ на патологию и метаболизм костной ткани**

**Участие МТ в процессах сколиоза и остеопороза костей.** Среди различных поражений костной ткани у детей и подростков идиопатический сколиоз в виде деформации позвоночника занимает особое положение из-за неопределённости в понимании его генеза. В происхождении заболевания предполагается участие многих факторов, среди которых в последние годы всё чаще привлекает к себе внимание исследователей и клиницистов нейрогормональный, в частности, связанный с возможностью вовлечения в процесс эпифиза. Представлено значительное число, правда, не всегда однозначных доказательств зависимости проявлений сколиоза от отклонений в секреторной активности железы и во временной динамике выработки МТ.

Первые аргументы были получены в опытах на эпифизэктомированных цыплятах. Если их подвергали операции вскоре после рождения, у большинства животных в дальнейшем развивался сколиоз, причём более выраженный при ранних сроках удаления эпифиза. Этому сопутствовало снижение плазменного уровня МТ и некоторых металлов, что побудило даже рассматривать эпифизэктомию в качестве специфической экспериментальной модели патологии [18]. Впрочем, столь однозначная оценка ведущей роли железы не объясняет, почему при тех же условиях и заметных суточных колебаниях в чувствительности специфических МТ рецепторов к гормону у отдельных цыплят сколиоз всё-таки не развивается. Не приводит к нему и

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира 310.

эпифизэктомия у млекопитающих, в частности, крыс или обезьян [13].

Тем не менее более поздние исследования на молодых людях с идиопатическим сколиозом отчасти проливают свет на возможную заинтересованность МТ в генезе заболевания. В биоптате костной ткани, полученном при оперативном вмешательстве на позвоночнике девушек, кстати, чаще страдающих от такой патологии, обнаружена неодинаковая плотность распределения МТ рецепторов. В зависимости от степени поражения позвонка найдены и заметные колебания в их чувствительности к МТ. Это позволяло по таким критериям выделить несколько групп больных, одновременно различающихся и по тяжести процесса [20, 29].

Для более дифференцированного подхода к определению роли МТ имеется, по-видимому, ещё одно основание. На культуре первичных остеобластов, полученных от пациентов со сколиозом, показана связь патологии с выраженным полиморфизмом генов определённого типа МТ рецепторов (МТ2). При их блокаде специфическими антагонистами гормона МТ перестаёт стимулировать пролиферацию клеток. Причиной, очевидно, служит существование явных различий в экспрессии МТ2 рецепторов остеобластами здоровой и поражённой сколиозом костной ткани, а потому можно подозревать нарушение сигнальной роли МТ при заболевании [32]. Следовательно, если опыты с экстирпацией эпифиза и не дают однозначного ответа на вопрос о его прямой заинтересованности в генезе сколиотической деформации позвоночника, то выявление отклонений в остеогенных эффектах самого МТ позволяет утверждать существование такой зависимости с большей определённой.

Подтверждением тому служат и результаты изучения возможного вклада МТ в развитии остеопороза. Удаление яичников у самок крыс нарушает процесс ремоделирования костной ткани в виде разрежения трубчатых костей, снижения их массы и степени минерализации с одновременным усилением резорбции. Возникший остеопороз сопровождается ростом активности костной щелочной фосфатазы и снижением плазменного уровня кальция. У эпифизэктомированных животных описанные нарушения принимают более значительный вид. Однако их удаётся ослабить или предотвратить хроническим введением МТ (0,5 мг/кг на протяжении месяца). Сходный защитный эффект даёт повторное применение эстрадиола (0,1 мг/кг), выступающего в роли постоянного синергиста гормона эпифиза [27, 35].

Критическую роль в патогенезе остеопороза, вызванного овариэктомией, может играть повышение активности индуцибельной NO синтазы с накоплением NO и свободных радикалов. Это обуславливает поломку равновесия между процессами формирования и резорбции костной ткани с ростом числа апоптозных клеток в эпифизальном хряще. Те и другие сдвиги удаётся ликвидировать длительным применением МТ

(10 мг/кг в течение 4 недель) [34]. Прямо противоположные влияния эпифизэктомия и МТ оказывали также на костный метаболизм у кастрированных самцов крыс и овариэктомированных овец [15, 36].

Важно подчеркнуть, что близкие результаты были получены и в одном из пока немногочисленных клинических исследований. Так, ультразвуковое изучение плотности костей и определение уровня плазменных маркёров костного обмена, подобных остеокальцину, у группы перименопаузных женщин свидетельствовали в отдельных случаях о заметном отклонении этих показателей от нормы. Ежедневное назначение тем же пациенткам перед сном МТ (3 мг в течение 6 мес) восстанавливало костное ремоделирование, предупреждало истончение костей одновременно с улучшением психоэмоционального состояния испытуемых, в сравнении с эффектом плацебо [25].

Помимо сколиоза и остеопороза, в пользу непосредственной заинтересованности МТ в регуляции костного метаболизма свидетельствуют ещё две группы фактов, полученных и при других патологических состояниях. Во-первых, последние меняются при изменении собственной секреторной активности эпифиза, а во-вторых, под действием экзогенного МТ.

**Роль уровня плазменного МТ.** Необходимо отметить, что дефектам в обмене и функции костей зачастую могут сопутствовать разнонаправленные сдвиги плазменного содержания гормона. Например, как обнаружено у неонатально эпифизэктомированных цыплят, в отличие от ложнооперированных птиц, у них со временем развивается дегенерация межпозвоночных дисков, которая коррелирует с низкими значениями уровня МТ в крови. Сходная зависимость установлена теми же авторами и в исследовании на людях. У больных с межпозвоночными грыжами спинного мозга выраженность повреждения позвонков, по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансного исследования, совпадает с пониженным содержанием в плазме МТ и ионов магния, а также значительной возрастной кальцификацией эпифиза [48, 49]. По мнению других исследователей, недостаточность МТ может быть причиной фиброзной дисплазии костей у отдельных пациентов, возникающей вследствие изменения экспрессии генов костного сиалопротеина из-за гормонального дефицита [8].

В то же время существует серия экспериментальных и клинических наблюдений, по которым костной патологии, напротив, аккомпанирует рост плазменного уровня МТ. В частности, такой сдвиг показан у крыс вскоре после спинномозговой травмы или обширной ламинэктомии. Повышенным оказывается его содержание в ликворе и при травматической субарахноидальной гематоме [19]. Сходные результаты зарегистрированы у больных с анкилозирующим спондилитом и молодых женщин с дефектами костной ткани, страдающих анорексией [37].

Приведённые сведения со всей определённой указывают на вовлечение эпифиза и его основного гормона в развитие заболеваний костей, однако остаётся открытым вопрос о причинно-следственных отношениях между двумя этими процессами. Поскольку прямое участие МТ в метаболизме костной ткани не вызывает сомнений, пониженные значения плазменного гормона можно рассматривать как один из вероятных источников патологии. Вместе с тем гиперсекреция МТ может представлять собой компенсаторную реакцию, направленную на устранение первичного костного дефекта. Подтверждением последнего положения отчасти служат излагаемые далее результаты исследований с введением экзогенного МТ.

**Эффекты экзогенного МТ.** Они продемонстрированы в разных методических условиях и в большинстве случаев свидетельствуют о его стимулирующем влиянии на процессы остеогенеза. Так, в опытах *in vitro* на популяции остеобластов мышей показана способность МТ при добавлении к инкубационной среде уже в низких концентрациях усиливать дифференцировку и минерализацию клеток за счёт активации ряда маркеров остеогенеза (остеокальцина, морфогенного протеина кости). При местном применении он также облегчает трансформацию стволовых мезенхимальных клеток человека в остеобласты [38, 42].

Такого рода свойства МТ представляют несомненный интерес для стоматологической практики и могут быть востребованы с лечебными целями. Действительно, топическая аппликация к нижней челюсти собак смеси МТ с коллагенизированной свиной костью в область экстрагированных зубов существенно укорачивает сроки приживления импланта и приводит к ускоренному образованию новой костной ткани. Данный процесс ещё отчётливее активируется в сочетании с препаратом гормона роста [10, 33]. Местно применяемый МТ усиливает также новообразование наружных дентальных эпителиальных клеток зубных зачатков у мышей и людей, демонстрируя тем самым прямую заинтересованность в контроле роста зубов [26].

С такими возможностями МТ в стоматологии согласуются наблюдения на кроликах при пересадке у них фрагмента берцовой кости. Повторные аппликации растворов гормонального препарата к пересаженному костному участку одновременно с ускорением приживления, по морфометрическим данным, обеспечивали также увеличение массы и плотности его трабекулярной зоны. Аналогичный результат давали и хронические (до 60 дней) инъекции МТ [11, 47].

Судя по данным и других опытов, выполненных преимущественно на мелких грызунах, резорбтивное использование МТ в разных модельных условиях чаще всего обуславливает защитный эффект в отношении костной ткани. Так, его хроническое введение (4 недели по 0,3 мг/кг ежедневно) ослабляло дегенеративные явления в межпозвоночных дисках у крыс с улучшением васкуляризации хрящевой ткани [50].

В несколько больших дозах (7,5 и 15 мг/кг, соответственно) у животных того же вида МТ предупреждал развитие перидурального фиброза после ламинэктомии, а также укорочение костей задней конечности и задержку эпифизального роста, вызываемых радиационным поражением [46]. В комбинации с глюкокортикоидным препаратом (метилпреднизолоном) он повышал минеральную плотность костей (BMD) в кортикальной и трабекулярной ткани (по данным денситометрии), тормозя процессы костной резорбции. Сходное действие МТ показано и у мышей [28].

Правда, приведённым доказательствам протективного влияния МТ на костную ткань противоречат выводы из недавно опубликованной работы [23], показавшие, что МТ при регулярном введении, напротив, ухудшает заживление костных переломов у мышей. Однако нельзя не обратить внимание на то, что в данном исследовании применялись его неадекватно высокие дозировки (50 мг/кг), эффект которых и в других экспериментальных условиях порой мог оказываться обратным действию более низких доз препарата, приближающихся к физиологическим. Возможно, этой причиной объясняются столь же парадоксальные сведения об ингибирующем влиянии МТ на пролиферацию клеточных элементов зубного дентина у крыс [30].

#### **Механизмы остеогенной и остеопротекторной активности МТ**

В основе очевидного воздействия МТ на функцию костной ткани лежит, по-видимому, целый комплекс идентифицированных сегодня клеточных и системных механизмов. На клеточном уровне гормон способен активно влиять на remodelирование кости как рецепторным, так и внерецепторным путём.

Известно, что феномен remodelирования определяется равновесием 2 разнонаправленных процессов: формированием кости за счёт активации остеобластов и её резорбции посредством остеокластов. Разнообразные последствия вмешательства МТ в remodelирование подробно изучены в последние годы и обобщены в серии публикаций [12, 38, 41 и др.]. Приводимые в них факты сводятся к нескольким основным моментам.

Во-первых, МТ усиливает дифференцировку остеобластов из предшественников преостеобластов и стимулирует их деятельность. Одновременно возрастает активность щелочной фосфатазы и степень минерализации кости. В конечном счёте, под влиянием МТ повышается генная экспрессия коллагена I типа, остеопонтин, костного сиалопротеина и остеокальцина, что прямо коррелирует с новообразованием кортикальной костной ткани. Во-вторых, такого рода гормональный остеогенез дополняет увеличение экспрессии остеобластами остеопротогерина, ингибирующего дифференцировку остеокластов. В-третьих, МТ сдерживает резорбцию кости и развитие остеопороза за счёт ограничения активности остеокластов, связанной с повышенной генерацией свободных радикалов.

К приведённым сведениям можно добавить стимулирующее действие МТ на трансформацию стволовых клеток в остеобласты — процесс, привлекающий сейчас к себе всё больше внимание в регенеративной биологии [42]. Кроме того, имеют значение модуляция с его участием минерального обмена (не только ионов кальция, но также магния и цинка), индуцирование некоторых факторов роста кости (например, TGF $\beta$ 1) [48, 49]. Тем самым есть все основания причислить МТ к разряду естественных остеонаболических гормонов.

Рецепторный путь влияния МТ на процессы остеогенеза определяется мобилизацией специфических МТ рецепторов, идентифицированных в костной ткани, точно так же, как и в других органах (головной мозг, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт и пр.). В настоящее время они показаны практически во всех клеточных элементах кости, косвенно демонстрируя функциональную значимость гормона для её физиологии и патологии.

Выделяют несколько видов МТ рецепторов, различающихся по своей клеточной локализации и роли. В прошлом много внимания уделялось мембранным рецепторам, среди которых превалируют два типа МТ1 и МТ2 с подтипами (А и В), сопряжённые в мембране с G-белком. Позднее были идентифицированы орфановые рецепторы семейства RORa/RZR в ядрах клеток [43]. Все они так или иначе несут ответственность за основные аспекты остеогенной активности МТ, описанной выше.

Вместе с тем отклонения в чувствительности, либо количестве МТ рецепторов могут сопутствовать разным видам патологии костей или обуславливать их происхождение. Так, нарушение связывания МТ с мембранными рецепторами МТ1 и МТ2 из-за гормонального дефицита при некоторых формах фиброзной дисплазии ведёт к изменению уровня ядерной цАМФ, вследствие чего падает экспрессия костного сиалопротеина [8]. Склонность к развитию идиопатического сколиоза у людей может зависеть от генетического полиморфизма определённого подтипа МТ2 рецепторов. По крайней мере, в биоптате из ткани позвонков у девушек, страдавших этим заболеванием, все изученные остеобласты экспрессировали оба варианта МТ1 рецепторов и только часть из них — 1В подтип МТ2 рецепторов, что позволило предполагать здесь причинно-следственную связь [32]. На изолированных клетках из образцов остеосаркомы людей в отличие от нормальных остеобластов найдена неадекватно усиленная экспрессия мРНК МТ1 рецепторов, указывавшая, как предполагают исследователи, на их непосредственное участие в генезе данной формы костной патологии [45].

В случае заболевания костной системы особое значение, очевидно, приобретает внецепторный механизм действия МТ. Дело в том, что, по современным представлениям, любым патологическим процессам вне зависимости от функции поражённого органа не-

изменно сопутствует повышенная выработка цитотоксических свободных радикалов кислорода и азота с формированием так называемого окислительного стресса. Это ведёт к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижению активности антиоксидантных ферментов, подавлению синтеза нуклеиновых кислот и ограничению регенеративных процессов. Результатом служит грубое повреждение клеточных структур. Аналогичные сдвиги сопровождают и патологию костной ткани любого вида (переломы и травма костей, сколиоз, остеопороз и др.) [21, 52, 54].

Между тем МТ принадлежит к разряду самых мощных естественных антиоксидантов. После его проникновения в клетки внецепторное ограничение окислительного стресса определяет большинство защитных эффектов МТ при самых разных заболеваниях головного мозга и периферических органов. Такое действие носит сложный характер и складывается из способности эпифизарного гормона служить своеобразной ловушкой свободных радикалов, ограничивать выраженность ПОЛ, восстанавливать уровень глутатиона и активность антиоксидантных ферментов (каталаза, пирувооксидаза и др.), нормализовать деятельность митохондрий и т.д. [4, 14, 40]. Протекторное антиоксидантное свойство МТ, по-видимому, правомерно целиком экстраполировать и на костную патологию. Помимо этого к другим местным факторам МТ защиты костей надо дополнительно отнести его противовоспалительные и иммуномодуляторные свойства [6, 16].

Наряду с местными клеточными процессами, МТ должен обладать способностью вмешиваться в костный метаболизм и посредством системных механизмов, в регуляции которых ему теперь уже традиционно придают большое значение. Главная биологическая роль гормона сводится, как известно, к организации околосуточных колебаний основных физиологических функций. К их числу принадлежит и обмен веществ костей, осуществляющийся с чётким циркадианным ритмом. В силу этого он обнаруживает естественную зависимость от уровня внешней освещённости и плазменного содержания МТ, возрастающего в тёмную фазу суточного цикла. В этой связи инактивация эпифиза (путём удаления или длительным экспонированием животных на свету) и введение МТ разнонаправленно меняют циркадианные флюктуации маркёров костного метаболизма, как и других регуляторных факторов гормонального и негормонального происхождения [35, 51].

Системные эндокринные сдвиги также могут внести свой вклад в остеогенные возможности МТ. В роли его синергистов, вероятно, выступает содружественное усиление секреции гормона роста и эстрогенов яичников, причём последние заметно потенцируют сдерживающее влияние МТ на костную резорбцию за счёт дополнительного ограничения свободнорадикальных и воспалительных процессов [12, 27, 44].

### Перспективы клинического применения МТ

Исходя из представленных, преимущественно экспериментальных данных, резонно *a priori* очертить круг возможных клинических показаний для использования МТ в качестве лечебного средства. Его одонтогенная активность, очевидно, может быть востребована в стоматологической и травматологической практике, при некоторых заболеваниях костно-мышечной системы в клинике внутренних болезней.

В стоматологии сфера применения МТ включает устранение костных дефектов при осложнённых последствиях экстракции зубов, переломы верхней и нижней челюсти, необходимость ускоренной регенерации максиллофациальных костей в реконструктивной хирургии. Знаменательно, что препараты МТ могут использоваться местно, в том числе в виде биоактивных имплантов [31].

В травматологии и ортопедии в круг показаний для использования МТ, по-видимому, должны быть включены вяло заживающие переломы скелета, идиопатический сколиоз, нарушения костной регенерации разного генеза [53]. Наряду с этим, он прямо показан у пожилых больных с признаками остеопении и выраженного остеопороза. В сочетании с эстрогенными гормональными препаратами его профилактическое назначение постменопаузным женщинам может быть направлено на предупреждение переломов трубчатых костей, а также их защиту от радиационного повреждения [12, 46, 51]. Знаменательно, что у лиц, страдающих остеоартитом, не исключается возможность внутрисуставного введения МТ, облегчающего регенерацию хрящевой ткани [24].

Несмотря на то, что перечисленные заболевания костей могут служить вполне очевидной мишенью для лечебного действия МТ, в пользу этого сегодня представлены пока лишь единичные клинические доказательства. Между тем обладающий крайне низкой токсичностью МТ уже давно и вполне убедительно продемонстрировал свою безопасность для человека в целом ряде исследований и зарекомендовал себя в качестве эффективного фармакологического агента при разнообразных психоневрологических и соматических заболеваниях. В том числе в настоящее время клинически хорошо обоснована целесообразность его применения в комбинации со средствами специфической фармакотерапии [3, 5].

В этой связи, по нашему мнению, сегодня отсутствуют объективные препятствия для широких placebo-контролируемых испытаний препаратов МТ на людях в клинических условиях с целью разработки новых методов терапии разнообразных поражений костной ткани.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МТ, секретлируемый мозговой железой эпифизом и продуцируемый многими периферическими клетками, обладает способностью модулировать самые различ-

ные метаболические процессы. За счёт разнообразных клеточных и системных механизмов МТ среди прочего вмешивается и в функцию костной ткани, обнаруживая остеогенную активность, направленную на нормализацию процессов её ремоделирования. Представленный в настоящей работе анализ современных экспериментальных доказательств активного участия МТ в генезе различных видов патологии костей позволяет в будущем, опираясь на результаты надёжных клинических исследований, рекомендовать его препараты для лечения людей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике*, Система, Санкт-Петербург (2007).
2. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2006).
3. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(9), 39 – 45 (2011).
4. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(5), 44 – 49 (2012).
5. Э. Б. Арушанян, *Клин. мед.*, **2**, 4 – 8 (2013).
6. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(5), 73 – 80 (2002).
7. Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, М. А. Осадчук, *APUD-система (общественнобиологический и онкологический аспекты)*, Обнинск (1993).
8. М. Е. Abdel-Wanis, Н. Tsuckiya, *Med. Hypotheses*, **59**, 552 – 554 (2002).
9. G. A. Bubenik, *J. Physiol. Pharmacol.*, **59**, Suppl. 2, 33 – 51 (2008).
10. J. L. Calvo-Guirado, G. Gomez-Moreno, L. Lopez-Mari, et al., *J. Pineal Res.*, **48**, 194 – 203 (2010).
11. J. L. Calvo-Guirado, M. P. Ramirez-Fernandez, G. Gomez-Moreno, et al., *J. Pineal Res.*, **49**, 356 – 363 (2010).
12. D. P. Cardinali, M. G. Ladizesky, V. Boggio, et al., *J. Pineal Res.*, **34**, 81 – 87 (2003).
13. K. M. Cheung, T. Wang, A. M. Poon, et al., *Spine*, **30**, 2009 – 2013 (2005).
14. K. M. Czesnikiewicz-Guzik, S. J. Konturek, B. Loster, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, Suppl. 3, 5 – 19 (2007).
15. M. Egermann, C. Gerhardt, A. Barth, et al., *BMC Musculoskelet. Disord.*, **12**, 271 – 275 (2011).
16. S. M. El-Shenawy, O. Abdel-Salam, A. R. Baiuomy, et al., *Pharmacol. Res.*, **46**, 235 – 243 (2002).
17. F. S. Erol, A. Kavakli, N. Ilhan, et al., *Turk. Neurosurg.*, **20**, 50 – 56 (2010).
18. A. B. Fagan, D. I. Kennaway, A. P. Oakley, *Eur. Spine J.*, **18**, 1154 – 1159 (2009).
19. A. R. Gezici, A. Karakas, R. Ergun, *Spinal Cord*, **48**, 10 – 14 (2010).
20. K. F. Gorman, C. Julien, A. Moreau, *Eur. Spine J.*, **21**, 1905 – 1919 (2012).
21. Y. Hamada, H. Fugii, M. Fukagama, *Bone*, **45**, 35 – 39 (2009).
22. R. Hardeland, D. P. Cardinali, V. Srinivasan, *Progr. Neurobiol.*, **93**, 350 – 384 (2011).
23. T. Histing, C. Anton, C. Scheuer, et al., *J. Surg. Res.*, **173**, 83 – 90 (2012).
24. C. Huang, J. Liu, C. Xia, *Zhongguo Xiu Fu Chong. Jian Wai.*, **24**, 1082 – 1087 (2010).
25. M. P. Kotlarczyk, H. C. Lassila, C. K. O'Neil, et al., *J. Pineal Res.*, **52**, 414 – 426 (2012).
26. S. Kumasaka, M. Shinozuma, T. Kawamoto, et al., *Histochem. Cell Biol.*, **133**, 577 – 584 (2010).

27. M. G. Ladizesky, V. Boggio, L. Albornoz, et al., *J. Pineal Res.*, **34**, 143 – 151 (2003).
28. M. G. Ladizesky, V. Boggio, R. A. Cutrera, et al., *J. Pineal Res.*, **40**, 497 – 304 (2006).
29. K. Letellier, B. Azeddine, S. Blains, et al., *Med. Sci.*, **23**, 910 – 916 (2007).
30. J. Liu, H. Zhou, W. Fan, et al., *J. Pineal Res.*, **54**, 170 – 178 (2013).
31. F. Lopez-Martinez, P. Olivares Ponce, M. Guerra Rodriguez, *Int. J. Dent.*, **62**, 153 – 161 (2012).
32. G. C. Man, J. H. Wong, W. Wang, et al., *J. Pineal Res.*, **50**, 395 – 402 (2011).
33. F. Munoz, M. Lopez-Pefia, N. Muno, et al., *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, **14**, 226 – 235 (2012).
34. G. Oktem, S. Uslu, S. Vatansver, et al., *Surg. Radiol. Anat.*, **28**, 157 – 162 (2006).
35. Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, B. Marek, et al., *Neuro Endocrinol. Let.*, **23**, 104 – 109 (2002).
36. Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, E. Swietochowska, et al., *Endokrynol. Pol.*, **57**, 7 – 14 (2006).
37. Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, K. Ziora, et al., *Endokrynol. Pol.*, **61**, 117 – 123 (2010).
38. K. H. Park, J. W. Kang, E. M. Lee, et al., *J. Pineal Res.*, **51**, 187 – 194 (2011).
39. R. J. Reiter, *News Physiol. Sci.*, **6**, 223 – 227 (1991).
40. R. J. Reiter, D. X. Tan, L. Manchester, et al., *Adv. Med. Sci.*, **52**, 11 – 28 (2007).
41. E. J. Sanchez-Barcelo, M. D. Mediavilla, D. X. Tan, et al., *J. Osteoporosis*, **40**, 61 – 72 (2010).
42. S. Sethi, N. M. Radio, M. Kotlarczyk, et al., *J. Pineal Res.*, **49**, 227 – 235 (2010).
43. R. M. Slominski, J. Reiter, N. S. Schlabritz-Loutsevitch, et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, **351**, 152 – 166 (2012).
44. S. H. Tai, J. C. Hung, E. J. Lee, et al., *J. Pineal Res.*, **50**, 292 – 303 (2011).
45. C. D. Toma, M. Svoboda, E. Arrich, et al., *J. Pineal Res.*, **43**, 206 – 213 (2007).
46. E. Topkan, H. Tufan, A. Yavuz, et al., *Int. J. Radiat. Biol.*, **84**, 796 – 802 (2008).
47. J. T. Tresguerres, C. Clemente, L. Blanco, et al., *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, **12**, 395 – 399 (2012).
48. M. Turgut, H. K. Basaloglu, C. Yenisey, *Eur. Spine J.*, **15**, 605 – 612 (2006).
49. M. Turgut, G. Oktem, S. Uslu, et al., *J. Clin. Neurosci.*, **13**, 357 – 363 (2006).
50. M. Turgut, C. Yenisev, O. Akyuz, et al., *Biol. Trace Elem. Res.*, **109**, 123 – 134 (2006).
51. P. A. Witt-Enderby, J. P. Slater, N. A. Johnson, et al., *J. Pineal Res.*, **53**, 374 – 380 (2012).
52. T. Ueno, M. Yamada, J. Igarashi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **99**, 523 – 531 (2011).
53. L. Zhang, I. Zhang, J. Ling, et al., *J. Pineal Res.*, **53**, 417 – 425 (2012).
54. Y. B. Zhang, Z. Zhong, G. Hou, et al., *J. Surg. Res.*, **169**, 37 – 42 (2011).

Поступила 26.05.14

## MELATONIN PARTICIPATES IN THE ORIGIN AND LIMITATION OF BONE PATHOLOGICAL PROCESSES

E. B. Arushanian

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Melatonin, a hormone produced by pineal gland and peripheral tissue cells, controls bone metabolism and is involved in various kinds of the bone pathology through specific receptors. Modern experimental data about its osteogenic activity allow melatonin to be considered as potential drug for treating bone diseases.

**Keywords:** melatonin; bone diseases; therapy.