

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ЛЕЧЕБНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕЛАТОНИНА ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Э. Б. Арушанян, К. Г. Караков, К. С. Эльбекьян<sup>1</sup>

Мелатонин, секретируемый мозговой железой эпифизом и энтерохромаффинными клетками слизистой желудочно-кишечного тракта, обеспечивает универсальный защитный эффект при различных видах поражения ротовой полости. Это позволяет использовать его препараты для борьбы со стоматологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** мелатонин, эпифиз, болезни полости рта

Мелатонин (МТ) — основной гормон мозговой железы эпифиза, открытый в середине 50-х годов минувшего века, быстро привлёк внимание исследователей различного профиля и клиницистов. Оказалось, что МТ образуется только в темноте, а потому очень скоро у дневных животных и человека за ним закрепилась репутация естественного гормона сна и регулятора суточных биоритмов. В силу этого эпифиз, или шишковидная железа был отнесён к числу центральных аппаратов управления ими. Позднее стало понятно, что МТ обладает рядом других биологически и фармакологически ценных свойств. Главным среди них следует признать способность гормона обеспечивать защиту различных органов и тканей практически от любого повреждения. В результате его препараты нашли применение при лечении многих заболеваний ЦНС и внутренних органов, в том числе желудочно-кишечного тракта, делая мелатонин поистине уникальным соединением [см. 4].

Среди прочего МТ обнаружен в достаточных количествах в слюне, чем позднее воспользовались для оценки плазменного содержания гормона. Однако биологическая роль такого периферического фактора во рту долгое время оставалась неизвестной. И лишь в последние годы, благодаря серии в первую очередь экспериментальных исследований, стало проясняться его истинное значение. Как теперь очевидно, в физиологическом плане он предназначен для организации нормальной деятельности всего желудочно-кишечного тракта, начиная с ротовой полости, в патофизиологическом отношении призван ограничивать его поражение при разного рода неблагоприятных воздействиях. В приложении к стоматологическим проблемам это подтверждают приводимые далее сведения.

МТ слюны происходит из двух источников. Во-первых, имеет эпифизарную природу. Синтез индольного соединения, каковым является МТ, осуществляется в

секреторных клетках эпифиза пинеалоцитах под контролем симпатического нерва в несколько этапов. Начальным звеном служит триптофан, который через серотонин и N-ацетилсеротонин превращается в конечный гормон. Контроль за этим процессом обеспечивается посредством двух ключевых ферментов — N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-O-метилтрансферазы. Образующийся в тёмное время суток МТ секретируется главным образом в ликвор, откуда поступает в сосудистое русло, а затем током крови разносится по всему организму. За счёт хорошей липофильности он очень скоро (в течение нескольких минут) проникает в различные мозговые структуры и периферические органы. В дальнейшем гормональные эффекты реализуются преимущественно посредством двух типов специфических мембранных рецепторов (MT1 и MT2), сопряжённых с G-белком [см. 1, 4, 34].

Во-вторых, МТ имеет местное происхождение. Его вырабатывают энтерохромаффинные клетки (апудоциты), обладающие паракриной функцией и заложенные в слизистой оболочке практически всех отделов желудочно-кишечного тракта. Как и в эпифизе, локальный (периферический) МТ проходит аналогичные этапы синтеза при участии тех же ферментов. Замечательно, что его общее количество в тканях и органах в десятки раз превосходит уровень плазменного МТ эпифизарного происхождения. После удаления эпифиза исчезают суточные колебания плазменного содержания гормона, но за счёт апудоцитов в дневные часы он продолжает в определённом количестве удерживаться в сосудистом русле. Всё это в полной мере относится к слюнным железам человека и животных [8, 15, 28, 38].

#### Физиологическая роль мелатонина в ротовой полости

Она, очевидно, в первую очередь сводится к регуляции деятельности слюнных желёз путём непосредственного вмешательства в выработку их секрета. С физиологической точки зрения за этим стоит, с одной стороны, участие МТ в нормальных процессах пищеварения, с другой — подобным образом обеспечивает-

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) и кафедра терапевтической стоматологии (зав. — проф. К. Г. Караков) Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

ся поддержание в оптимальном состоянии ротовой полости для предупреждения неблагоприятных воздействий на её слизистую оболочку.

Согласно результатам экспериментов, уже в течение часа после системного введения меченого МТ в этих железах как и других периферических тканях (лёгких, печени, почек), обнаруживается значительное содержание метки. Радиоактивность локализована преимущественно в ядерной фракции железистых клеток [40].

Представлены доказательства того, что действие такого экзогенного МТ направлено, прежде всего, на усиление секреторных процессов в слюнных железах. Например, его внутривенная инфузия наркотизированным крысам, правда, в относительно высоких дозах (5 и 25 мг/кг), провоцировала усиленную выработку слюны околушными железами с богатым содержанием белков и повышенной амилазной активностью. Попытка определить вклад вегетативных нервов в данный эффект привела к выводу о его частичной зависимости от симпатических или парасимпатических влияний, поскольку он лишь отчасти редуцировался на фоне фармакологической блокады тех и других. Слабые результаты давало подавление не только альфа- и бета-адренорецепторов, но и применение антагониста холинэргических А-рецепторов лорглумида. Вместе с тем секреторный ответ на МТ заметно ослаблял избирательный блокатор его специфических рецепторов 2-го типа лузиндол. Эти факты рассматриваются как прямое свидетельство участия эпифизарного гормона в комплексном эндокринном контроле над пищеварительной деятельностью и в защите ротовой полости от ксеростомии [11, 17].

В то же время, как показано на примере подчелюстной железы, эпифиз посредством МТ, вероятно, вносит определённый вклад в иннервацию слюнных желёз. Так, после эпифизарной трансплантации в ткань указанной железы во многих иннервирующих её постганглионарных нейронах обнаруживается экспрессия ранее отсутствовавших там нейропептида Y и кальций-связывающего протеина (кальбиндина) [10, 18].

Для понимания функционального значения “орального” МТ принципиально важным является вопрос, в какой мере, наряду с локальным, за это несёт ответственность эпифизарный гормон. Отчасти ответ на него дают результаты опытов на животных с функциональной инактивацией шишковидной железы.

В экспериментальной практике распространённым приёмом подавления в ней секреторных процессов служит длительное экспонирование животных на свету, неизменно приводящее к нарушению синтеза МТ. Как установлено, в таких условиях у крыс наблюдается дегрануляция ацинарных клеток субмандибулярной слюнной железы и десенситизация их бета-адренорецепторов. Это позволяет предполагать, что влияние света на состояние слизистой ротовой полости реализуется при участии эпифиза посредством циркулирующих в крови катехоламинов [12].

Подтверждением значимости эпифизарного МТ для организации нормальных секреторных процессов в рту служат результаты и другого исследования. Если у беременных самок крыс производили десимпатизацию эпифиза путём билатерального удаления верхних шейных ганглиев, то в околушных железах новорожденных животных ниже оказывалась альфа-амилазная активность и исчезали её суточные колебания. Ежедневные инъекции экзогенного МТ (1 мг/кг) на протяжении лактационного периода устраняли такие нарушения [13].

Наряду с секрецией МТ может оказывать влияние на развитие зубов, как и на рост костного скелета в целом. По данным иммуногистохимического анализа, МТ рецепторы определённого вида (типа 1a) экспрессируют амелобласты, внешние дентальные эпителиальные клетки, одонтобласты зубной ткани. Линия дентальных эпителиальных клеток крыс не просто демонстрирует экспрессию указанных рецепторов, но её уровень заметно повышается после слияния клеток. Тем самым МТ обладает способностью регулировать клеточной функции одонтогенных элементов зачатков зубов. Кроме того, он может вмешиваться в регенерацию альвеолярной кости путём усиления выработки коллагеновых волокон 1 типа и увеличения прочности периодонта [21, 29].

#### **Мелатонин и патологические процессы в ротовой полости**

Исходя из понимания функциональных свойств “орального” МТ, представляется возможным а priori очертить круг стоматологических заболеваний, которые развиваются в ответ на снижение его уровня в слюне и плазме крови. Сюда могут относиться различные поражения слизистой оболочки ротовой полости, периодонта, зубов. Подтверждением тому служит ряд фактов.

Коль скоро МТ активно участвует в контроле за секреторной деятельностью слюнных желёз, естественно ожидать при его дефиците возникновение ксеростомии. Однако этим не ограничивается участие недостаточности МТ в формировании патологии, поскольку у него обнаружена отчётливая противовоспалительная активность. Так, в случае провокации воспалительного процесса в околушной железе крыс введением в паротидный проток липополисахарида, парентеральные инъекции МТ (10 или 25 мг/кг) в несколько раз снижали сопутствующий этому подъём миелопероксидазной активности. Правда, специфический антагонист МТ рецепторов 2-го типа лузиндол не ослаблял его противовоспалительный эффект [16]. У собак экстракция премоляров и моляров сопровождалась локальным усилением воспаления и одновременно системными нарушениями оксидантного статуса животных. Даже местные аппликации (по 2 мг) МТ в альвеолярные полости приводили к ослаблению патологических проявлений того и другого типа [20]. При изъязвлении слизистой оболочки рта у грызунов МТ, как и эпидермальный фактор роста (EGF), не

только ограничивал масштабы воспалительной реакции, но и стимулировал пролиферацию орофарингеального эпителия, ускоряя заживление язв [26, 27].

Способность ослаблять воспаление сочетается у МТ с противоинфекционными свойствами. Это показано на примере вирусной герпетической инфекции, поражающей различные слизистые оболочки организма человека. У больных герпесом (Herpes simplex) повторные приёмы МТ (2,5 мг ежедневно) в течение недели заметно ослабляли проявления заболевания, в частности, в полости рта. Интересно, что терапевтический эффект найден у большего числа пациентов (95,7 %), чем у тех, кто получал стандартное лечение ацикловиром (85,3 %) [32].

Представлены косвенные свидетельства участия МТ в поддержании нормального состояния периодонта. Как известно, лица с сахарным диабетом зачастую страдают периодонтальными нарушениями. Радиоиммунное определение у них в слюне и крови уровня МТ обнаружило его повышенные значения по сравнению с контрольной группой лиц того же возраста. Это позволило исследователям предположить, что увеличение его содержания в слюне служит частным проявлением ответа организма диабетических больных, направленного, в том числе, на защиту периодонта от воспалительного повреждения [22].

В ротовой полости МТ может также обеспечивать защиту от токсического воздействия используемых в ортопедической стоматологии полимеров. По данным многочисленных исследований *in vivo* и *in vitro*, он успешно ограничивает цито- и генотоксические эффекты мономеров метакрилата, не влияя на прочность композиционных материалов [14].

Наконец, наряду с перечисленными эффектами, МТ способен осуществлять и противоопухолевую защиту. В соответствии с давно уже описанными у эпифизарного МТ антионкогенными свойствами [см. 1, 37] среди прочего показано его сдерживающее влияние на рост опухолеподобной эпидермоидной карциномы в ротовой полости, и такое сдерживание реализуется при участии МТ рецепторов 1 и 2 типа. В частности, отсутствие у линии клеток, которые используются для моделирования оральной карциномы, иммунореактивности, свойственной МТ 1а рецепторам, прямо коррелирует со значительными размерами опухоли и коротким сроком жизни такого рода онкологических больных [19, 31].

Таким образом, представленные к настоящему времени экспериментальные и отчасти клинические данные позволяют говорить о достаточно широком диапазоне защитных возможностей МТ в стоматологии. Сюда входят ксеростомия, воспалительные поражения слизистой, герпетическая вирусная инфекция, альвеолярные дефекты, заболевания периодонта и даже злокачественный клеточный рост. Независимо от природы патологического процесса в основе протекторного действия МТ, по-видимому, лежат сходные механизмы.

### Происхождение защитных эффектов мелатонина при стоматологической патологии

Защитные свойства МТ на клеточном и системном уровне определяются комплексом факторов. Среди клеточных механизмов его протекторной активности на первое место по значимости, несомненно, следует поставить противодействие оксидантному стрессу.

Известно, что последний развивается в ответ на любые патологические процессы в различных тканях и органах, в том числе при стоматологических заболеваниях. Воспалительные и язвенные поражения слизистой оболочки рта, вызванные экстракцией или повреждением зубов, травмой, образованием зубного камня, микрофлорой, пломбирочным материалом, инородными телами и т.п., неизменно провоцируют оксидантный стресс. Для него типично снижение антиоксидантного статуса с ростом процессов перекисного окисления липидов, накоплением свободных радикалов кислорода и последующей деструкцией мягких и костных тканей ротовой полости [20, 24, 26].

Между тем МТ сейчас признаётся в качестве одного из самых эффективных естественных антиоксидантов. Гормон выступает в роли “ловушки” свободных радикалов и одновременно служит индуктором антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и др.). По индуктивным возможностям он существенно превосходит такие антиоксиданты как аскорбиновая кислота и токоферол, а свободные радикалы может нейтрализовать путём непосредственного взаимодействия с ними без привлечение специфических МТ рецепторов клеточных мембран [35, 37]. В случае стоматологической патологии такие сдвиги под влиянием МТ даже при его локальном применении показаны не только на местном, но и на системном уровне, например, в виде увеличения активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах [21].

Вместе с тем ограничение оксидантного стресса служит, вероятно, одним из источников отчётливой противовоспалительной активности МТ. Она может дополняться его способностью связывать обе циклооксигеназы (1 и 2) с последующим ограничением выработки провоспалительных простагландинов, а также ингибировать синтазу окиси азота, в том числе в воспалённой ткани околоушных желёз [16, 25].

Ослабление воспалительных и деструктивных реакций в полости рта МТ способен обеспечивать также за счёт влияния на регенеративные процессы. В сочетании с такими пептидными гормонами слюны как эпидермальный ростовой фактор (EGF) и TGF- $\alpha$  он усиливает пролиферативные явления в слизистой. Обнаружено, что МТ повышает выработку в подчелюстных слюнных железах животных другого нейротрофина — фактора роста нервов (NGF). В последнем случае был установлен весьма знаменательный факт: существенный рост уровня NGF наблюдался при введении лишь очень низких доз МТ, с увеличением доз эффект исчезал. К указанным выше сдвигам следует добавить уже упоминавшееся стимулирующее



влияние на синтез волокон коллагена 1 типа [24, 27, 33], в связи с чем защита ротовой полости от неблагоприятных воздействий, безусловно, носит комплексный характер. При этом следует принимать в расчёт как локальные, так и системные сдвиги иммунологической реактивности, возникающие под его влиянием. Значительное число экспериментальных и клинических исследований свидетельствует в пользу наличия у МТ своеобразной иммуномодуляторной активности, которая выражается в ослаблении им ранее повышенного иммунного ответа и выраженности аутоиммунного процесса в условиях исходной гиперактивности и, напротив, в иммунной стимуляции на фоне предшествующей депрессии [см. 6, 36, 39]. В связи с этим не удивительно, что иммунный дефицит, который складывается, например, после удаления эпифиза, некоторые исследователи рассматривают в качестве одной из серьёзных причин поражений в полости рта [23].

Приведённые ранее сведения в сочетании с современным пониманием механизмов защитного действия МТ позволяют уже предварительно определить круг его клинических возможностей в стоматологической практике. Следует подчеркнуть, что одновременное вмешательство в процессы оксидантного стресса, воспаления, систему иммунитета, а также тканевую репарацию делают МТ весьма привлекательным для борьбы с такой распространённой формой патологии, какой является парадонтоз. Как теперь очевидно, весь набор тех же самых факторов может определять генез этого сложного заболевания [см. 7].

Наряду с описанными механизмами при оценке терапевтических достоинств МТ в стоматологической практике, на наш взгляд, нельзя сбрасывать со счетов системные сдвиги в организме, обусловленные эпифизарным гормоном. Секретируемый железой МТ обладает рядом важных биологических эффектов, которые могут по-разному благоприятствовать реализации его лечебных свойств. Сюда следует отнести присущие МТ ритморганизующую, антистрессорную, болеутоляющую активность, влияние на эндокринную сферу.

Известно, что все физиологические процессы испытывают колебания во времени в виде биологических ритмов. Столь же очевидна патогенетическая связь любых заболеваний, в том числе стоматологических, с их дезорганизацией — дизритмией. Отсюда прямое или косвенное восстановление нормальной структуры биоритмов всегда направлено на выздоровление [см. 3]. Между тем гормональный МТ — типичный хронобиотик, способствующий синхронизации колебательных процессов разной частоты в организме, тогда как удаление эпифиза ведёт к поломке ритмики, развитию десинхроноза [4, 41].

Многие виды болезней, стоматологических в том числе, сопряжены с развитием стресса, невротических расстройств, нередко сопровождающих стоматологические заболевания. Нарушения в эмоциональной сфере могут быть и первопричиной патологических

явлений в ротовой полости, и их следствием в случае хронизации процесса. Согласно результатам наших исследований, эпифизарный МТ обладает широким спектром психотропной активности, который включает антистрессорный, анксиолитический эффекты. Он может также ограничивать проявления психической депрессии, порой развивающейся на фоне предшествующего невроза. В основе психодепримирующего эффекта МТ, вероятно, лежит ограничение возбудимости эмоциогенных структур головного мозга [2, 4].

Коль скоро стоматологическая патология нередко сопровождается болевым синдромом, в определённых ситуациях немаловажную роль может играть и наличие у МТ анальгетической активности. Последняя имеет, очевидно, в основном центральное происхождение. В опытах на различных моделях болевых реакций как невралгического, так и висцерального генеза, МТ, правда, в высоких дозах (30 – 60 мг/кг) вызывал анальгезию у животных разных видов. Обезболивание связывают с изменением функции опиоид- и ГАМК-ергических механизмов головного мозга, а также с ограничением свободнорадикальных процессов и выработки провоспалительных цитокинов [9, 30].

Наконец, будучи железой внутренней секреции, эпифиз тесно взаимодействует с гипофизом. Через него, а также непосредственно с помощью МТ он вмешивается в функцию многих эндокринных органов на периферии, в том числе коры надпочечников. Неадекватно повышенная секреция глюкокортикоидных гормонов предрасполагает к формированию патологических процессов в центральной нервной системе и в периферических тканях. Проведённый нами ранее анализ эпифизарно-адренкортикальных отношений свидетельствовал о том, что, оказываясь замаскированными в условиях физиологической нормы, при заболеваниях (стоматологические не служат исключением) они выступают на первый план, принимая тормозный характер. Тем самым МТ оказывается в положении ингибитора адреналового гиперкортицизма, вследствие чего происходит ограничение его неблагоприятных последствий для организма в условиях любой патологии [5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержащееся в слюне индолное соединение мелатонин (МТ) обнаруживает в ротовой полости универсальные защитные свойства. Он имеет гуморальное происхождение, являясь гормоном мозговой железы эпифиза и в то же время образуется на месте энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки (апудоцитами). Согласно результатам современных, преимущественно экспериментальных, исследований биологическая роль МТ в условиях физиологической нормы сводится в первую очередь к регуляции деятельности слюнных желёз. При заболеваниях полости рта МТ обеспечивает ряд протекторных эффектов за счёт способности уменьшать ксеростомию, ослаблять выраженность воспалительных процессов и пораже-

ние периодонта, ограничивать токсичность полимерных материалов и злокачественный клеточный рост. В основе терапевтического действия МТ может лежать комплекс местных и системных факторов. Среди первых особенно важным представляется его угнетающее влияние на процессы оксидантного стресса, тогда как системные механизмы включают ритморганизующие, антистрессорные и анальгетические свойства. Естественное происхождение, высокая безопасность в сочетании с уже накопленным успешным опытом применения МТ при заболеваниях головного мозга и периферических органов позволяют, на наш взгляд, рекомендовать его использование после адекватной клинической апробации и в практике лечения стоматологических заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике*, Система, СПб (2007).
2. Э. Б. Арушанян, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004).
3. Э. Б. Арушанян, *Хронофармакология на рубеже веков*, Ставрополь (2005).
4. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2007).
5. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, К. С. Эльбекьян, *Усп. физиол. наук*, **24**, 73 – 79 (1993).
6. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**, 73 – 80 (2002).
7. А. И. Воложин, Т. И. Сошкина, Н. К. Логинова, *Патофизиол., Медицина*, **3**, 235 – 258 (2007).
8. Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, М. А. Осадчук, *APUD-система (общепедагогические и онкологические аспекты)*, Обнинск (1993).
9. М. Ambriz-Tufuti, Н. Rocha-Gonzalez, S. L. Cruz, *Life Sci.*, **84**, 489 – 498 (2009).
10. C. R. Anderson, S. L. Penkethman, A. J. Bergner, et al., *Neuroscience*, **109**, 329 – 337 (2002).
11. H. C. Aras, J. Ekstrom, *J. Pineal Res.*, **45**, 413 – 421 (2008).
12. S. L. Bellavia, R. V. Gallara, *Arch. Oral. Biol.*, **45**, 933 – 939 (1998).
13. S. L. Belavia, E. G. Sanz, R. V. Gallara, *Arch. Oral. Biol.*, **38**, 1121 – 1123 (1993).
14. J. Blasiak, J. Kasznicki, J. Drzewoski, et al., *J. Pineal Res.*, **48**, 246 – 253 (2011).
15. G. A. Bubenik, *J. Physiol. Pharmacol.*, **59**, 33 – 51 (2008).
16. H. Cervik-Aras, *J. Ekstrom, Oral Dis.*, **66**, 661 – 667 (2010).
17. H. Cervik-Aras, T. Goday, *J. Ekstrom, J. Physiol. Pharmacol.*, **62**, 95 – 99 (2011).
18. R. S. Chanthaphavong, S. M. Murphy, C. R. Anderson, *Cell Tissue Res.*, **317**, 165 – 172 (2004).
19. A. Cutando, J. Aneiros-Fernandez, J. Aneiros-Cachaza, *J. Oral Pathol. Med.*, **38**, 164 – 175 (2006).
20. J. Cutando, C. Arana, G. Gomez-Moreno, et al., *J. Periodontol.*, **78**, 576 – 583 (2007).
21. A. Cutando, G. Gomez-Moreno, C. Arana, et al., *J. Periodontol.*, **78**, 1094 – 1102 (2007).
22. A. Cutando, G. Gomez-Moreno, J. Villabla, et al., *J. Pineal Res.*, **35**, 239 – 244 (2003).
23. A. Cutando, F. K. Silvestre, *Bull. Group Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol.*, **38**, 81 – 86 (1995).
24. M. Czesnikiewicz-Guzik, S. J. Konturek, B. Loster, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 5 – 19 (2007).
25. N. De la Rocha, A. Rotelli, C. Aguilar, *Arzneimittelforschung*, **57**, 782 – 786 (2007).
26. G. Gomez-Moreno, J. Guardiola, M. J. Ferrera, et al., *Oral Dis.*, **16**, 242 – 247 (2010).
27. M. Groschi, *Bioessays*, **31**, 843 – 852 (2009).
28. S. J. Konturek, P. C. Konturek, I. Brzozowska, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 381 – 405 (2007).
29. S. Kumasaka, M. Shimozuma, T. Kawamoto, et al., *Histochem., Cell. Biol.*, **133**, 577 – 584 (2010).
30. A. Mickle, M. Sood, Z. Zhang, et al., *Pain*, **149**, 555 – 564 (2010).
31. E. Nakamura, K. Kozaki, H. Tsuda, et al., *Cancer Sci.*, **99**, 1390 – 1400 (2009).
32. O. S. Nunes, R. S. Pereira, *J. Pineal Res.*, **44**, 373 – 378 (2008).
33. A. Pongsa-Asawapoiboon, P. Asavaritkrai, B. Withyachumnarnkui, *J. Pineal Res.*, **24**, 73 – 77 (1998).
34. R. J. Reiter, *Endocrinol. Rev.*, **91**, 151 – 180 (1991).
35. R. J. Reiter, *Aging Clin. Exp. Res.*, **7**, 340 – 351 (1995).
36. R. J. Reiter, J. P. Calvo, M. Karbowik, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **917**, 376 – 386 (2000).
37. R. J. Reiter, D. X. Tan, P. Poeggeler, et al., *Adv. Pineal Res.*, **7**, 211 – 228 (1994).
38. M. Shimozuma, R. Tokuyama, S. Tatekara, et al., *Histochem. Cell. Biol.*, **135**, 389 – 396 (2011).
39. V. Srinivasan, M. J. Maestroni, D. F. Cardinali, et al., *Immune. Aging*, **2**, 17 – 27 (2005).
40. B. Withyachumnarnkul, P. Wongprapairot, W. Tsakulrungsi, *J. Pineal Res.*, **4**, 169 – 176 (1987).
41. J. B. Zawilska, D. J. Skene, J. Arendt, *Pharmacol. Rep.*, **61**, 383 – 410 (2009).

Поступила 18.12.11

## THERAPEUTIC POTENTIAL OF MELATONIN IN ORAL CAVITY DISEASES

E. B. Arushanyan, K. G. Karakov, and K. S. El'bek'yann

Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

Melatonin produced by the pineal gland and apudocytes of gastro-intestinal tract has high universal therapeutic potential for the treatment of various diseases of oral cavity. These properties can be used in clinical practice.

**Key words:** Melatonin, pineal gland, oral cavity diseases