27. Abe E. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling./ E.Abe , RC.Marians, W. Yu, X Wu, et al. // Cell, 2003, Vol. 115, pp. 151-162.
28. Ayala C, Lemus O & Frías M. Oral and systemic manifestations of congenital hypothyroidism in children. //J Oral Res.- 2015; 4(5):329-334.
29. Babu NS Venkatesh, Pate Purna B., Oral health status of children suffering from thyroid disorders// Journal of Indian society of Periodontics and Preventive dentistry-2016-№34(2)/-P.139-144. DOI:10.4103/0970-4388.180443
30. Dong T. Association Between Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Salivary Microbiome Shifts/ Ting Dong,, Fen Zhao, Keyong Yuan, et al// Front. Cell. Infect. Microbiol., 2021.- Feb 26;11:603291.
31. Kozma A. Dento-maxillary changes in children with congenital hypothyroidism. Mini review and clinical cases/ A. Kozma, M. I. Teodorescu., A.T.Constantin, et al, // Rom J Leg Med.-2019.- 27(4).- C. 382-387. DOI:10.4323/rjlm.2019.382
32. Laura, M., Turiel, E. (1993). Children's concepts of authority and social contexts.// Journal of Educational Psychology.-1993.-№ 85.-C. 191-197. Doi: 10.1037/0022-0663.85.1.191.
33. Riggs B. L, Khosla S, Melton L. J. 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton// Endocr. Rev. - 2002.- Jun;23(3).-C.279-302. doi: 10.1210/edrv.23.3.0465.
34. Sanders J.E. Late effects in children receiving total body irradiation for bone marrow transplantation // Radiother. Oncol. - 1990. - Vol. 18, № 1. - P. 82-87.

**Каминская Л.А., Труфанова Я.Ю., Брусницына Е.В., Закиров Т.В., Муратова А.А.
К проблеме участия мелатонина слюны в биохимических процессах в полости рта и
поддержании гомеостаза и аллостаза при пародонтите (на основе обзора литературных
данных)**

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-12-2021-314

Аннотация

В статье проведен анализ научных данных о действии мелатонина слюны в полости рта. Предложена схема, которая демонстрирует биохимические процессы с участием мелатонина, препятствующие основным факторам развития патологических процессов в пародонте. Использованы 39 авторских источника из реферируемых научных статей

Ключевые слова: мелатонин, слюна, факторы, пародонтит.

Abstract

The article analyzes scientific data on the effect of saliva melatonin in the oral cavity. A scheme is proposed that demonstrates biochemical processes with the participation of melatonin, which prevent the main factors in the development of pathological processes in the periodontium. 39 author's sources from peer-reviewed scientific articles were used.

Keywords: melatonin, saliva, factors, periodontitis.

Интерес к гормону мелатонину (М) не ослабевает в течение многих лет. В 2016г. поисковик Google показывал по запросу «melatonin более 11 млн. ссылок, из них 663 тыс. - русскоязычный поиск термина «мелатонин» [11]. Общеизвестно, что эпифиз является структурой, обеспечивающей процессы временной адаптации[8], а М - регулятор гомеостаза и непосредственный участник аллостаза. Гомеостаз - постоянство состава внутренней среды организма. При изучении проблем, связанных со стрессом, появилось понятие аллостаза (П. Стерлинг, 1988) - состояние, в котором организм восстанавливает свою динамическую стабильность через изменения, соответствующие внешним условиям. Отдельные параметры могут отличаться от гомеостатических норм [27]. Обзоры [1-3,8,11,13,29], доступные вниманию медицинского сообщества, заинтересованному в проблеме участия М в регуляции и поддержании функций организма, позволяют нам остановиться исключительно

на тех направлениях, которые будут более подробно обсуждаться в связи с участием мелатонина слюны в биохимических процессах, обеспечивающих гомеостаз и аллостаз полости рта при пародонтите. Местом синтеза М долгое время рассматривали только шишковидную железу. Клетки, синтезирующие М, обнаружены практически в большинстве органов. М выявлен в естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах, тучных клетках, в ядрах, митохондриях. В тканях желудочно-кишечного тракта у человека мелатонина в 400 раз больше, чем в эпифизе [8]. В ротовой жидкости М происходит из нескольких источников: имеет эпифизарную природу, вырабатывается тучными клетками в полости рта [5], энтерохромаффинными клетками ж.к.т., в том числе слизистой оболочки полости рта [3]. Подчелюстные слюнные железы человека синтезируют М [26], рецепторы к М обнаружены в околоушной железе [13]. Выводится М из отдельных ацинарных клеток слюнных желез за счет сокращения миоэпителиальных структур ацинуса. После выделения в кровь М пассивно переносится в слюну. Примерно 70 % мелатонина плазмы связано с альбумином и не проходит через гематосаливарный барьер. Концентрация в слюне составляет от концентрации в плазме (24 - 33)%. Содержание М слюны отражает содержание свободного М крови. Содержание М в крови во многом связано с продолжительностью сна [18]. Недосыпание уже начинается с детства: в 9 лет никогда не высыпается до 10%, иногда -38% [22], а в 18 - 20 лет уже около 18% и 68% соответственно [16]. Оценка уровня М в слюне используется в клинической лабораторной диагностике как показатель для мониторинга циркадных ритмов и содержания в крови [18,36,].

Цель: Анализ и систематизация научных данных о роли мелатонина в полости рта для формирования концепции участия мелатонина в биохимических процессах при пародонтите.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования включает обзор 39 литературных источников по теме. Для реализации поставленной цели был использован аналитический метод - анализ статей отечественных и зарубежных авторов из научных реферируемых журналов, интернет – ресурсов, авторефераты диссертаций. Использованы поисковые слова: мелатонин (М) – слюна железы; М- пародонт; М –кариес; М – микробиота полости рта; М- свободно – радикальное окисление.

Результаты и обсуждение

Пародонтит - заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол. Развивается в результате воздействия одного или нескольких этиологических факторов. Предложены два основных механизма развития патологических процессов в пародонте: действие медиаторов воспаления, вызванных патогенами; влияние микробиоты биотопа полости рта и ее продуктов [10]. Оказывают действие многие общие факторы: атеросклеротическое изменение сосудов, эндокринная патология, авитаминозы, снижение резистентности организма [17]. Профилактика и применение новых препаратов в лечении заболеваний пародонта – непрерывно развивающиеся направления в стоматологии [4]. Воспаление - типовой общепатологический процесс, которым организм отвечает на самые различные воздействия, превосходящие по силе адаптивные возможности организма, начинается как ответная реакция на местное повреждение. В полости рта развиваются каскады биохимических процессов, приводящих в конечном итоге к разрушению тканей пародонта.

Рисунок 1. Последовательность развития патохимических процессов в тканях пародонта при воспалении

Для объединения наблюдаемых процессов можем предложить составленную нами патогенетическую картину воспаления в тканях пародонта на схеме (рис.1). При пародонтите соединительная ткань десны содержит значительное количество лимфоплазмоцеллюлярного инфильтрата, что свидетельствует об иммунологической перестройке тканей. Наблюдается увеличение эозинофилов, накопление в строме десны комплексов антиген - антитело, возрастание числа тучных клеток, увеличение продуктов перекисного окисления липидов. Активная дегрануляция указывает на изменения уровня метаболизма в тканях пародонта [5,6]. В слизистой оболочке десны при воспалительных заболеваниях пародонта происходит снижение количества тучных клеток, продуцирующих М[21]. В то же время у пациентов с легкой и средней степенью тяжести пародонтита содержание мелатонина в смешенной слюне значимо превышало значения (в 1,7 и 2,8 раза соответственно) в контрольной группе; имеется прямая корреляционная связь между содержанием мелатонина в слюне и значением индекса РМА, характеризующего степень воспаления в тканях пародонта ($r=+0,73$ при $p=0,008$). При тяжелой степени - достоверное снижение и отрицательная связь ($r= - 0,53$) [20]. В зоне воспаления М снижает действие адреналина на агрегацию тромбоцитов [11]. Адреналин провоцирует выделение небольшого количества густой слюны, что неблагоприятно для полости рта. Увеличение количества тучных клеток, способных к продукции М, можно рассматривать как проявление аллостаза. Мелатонин содержится в десневой жидкости, и уровень его коррелирует с состоянием пародонта [39]. Кроме мембранных рецепторов, к М присутствуют ядерные рецепторы ROR α и ROR β . Присутствие ROR α высокое в Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и лейкоцитах [13], последние есть в слюне. Фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, выделенных из жидкости десневых карманов у больных с очаговым или генерализованным пародонтитом легкой степени, ниже активности лейкоцитов из десневой борозды здоровых [19].

Мелатонин обладает выраженным антиоксидантным эффектом [1, 35] и может снижать биохимические изменения в пародонте (рис.1, пути А,Б). Подавляет свободное высвобождение цитохрома С из мембран митохондрий [30,33] и этим предотвращает в клетках пародонта апоптоз, сигналом которого служит выход цитохрома С [25]. В клетках и межклеточном матриксе соединительной ткани низкая устойчивость к избытку продуктов ПОЛ, поскольку отличаются низким содержанием ферментов антиоксидантной защиты, гидрофильных и липофильных антиоксидантов. Клинико-биохимические исследования уровня СРО и ПОЛ выявляют серьезные изменения в этом звене патогенеза. У пациентов с пародонтитом содержание (отн. ед./ мг общих липидов) диеновых конъюгатов ($0,522 \pm 0,113$) увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с пациентами контрольной группы ($0,249 \pm 0,022$) [15]. Достоверно снижается активность ферментов супероксиддисмутазы, каталазы; содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов повышается у пациентов с генерализованным пародонтитом, но одновременно увеличивается продукция оксида азота. [28], Оксид азота рассматривается как вазодилатор и участник СРО, но химические свойства этой молекулы, содержащей неспаренный электрон, дают ему право участвовать в неферментативном снижении уровня СРО, реагируя с активными формами кислорода. М ингибирует окисление, индуцированное ионами металлов с переменной степенью окисления, которые могут присутствовать в ротовой жидкости, защищает митохондрии от окислительного стресса при пародонтите [32]. М связывает радикальные частицы, стимулирует активность каскада ферментов внутриклеточной антиоксидантной защиты [30].

Типичным ответом на воспаление является активация мембранной ФЛА₂ (рис.1, путь Б). Установлена тесная связь между тяжестью воспалительных процессов в пародонте и активностью ФЛА₂[14]. Образующиеся в процессе действия мембранной ФЛА₂ лизофосфатиды вызывают разрушающее действие на мембраны, препятствуют перестройке мембраны и образованию рафтовых участков, что характерно для ответной реакции на

стресс. М ингибирует циклооксигеназу -2, снижает выработку простагландинов и этим оказывает противовоспалительный эффект [3,23].

Источником активных форм кислорода также могут быть микроорганизмы полости рта. Грамотрицательные бактерии в зубном камне выделяют токсичные липополисахариды, приводящие к образованию цитокинов, например, IL-1 и ФНО-α и свободных радикалов. Активируются металлопротеиназы, которые разрушают внутриклеточные белки, коллаген в пародонте (рис 1, путь В). Лейкоциты мигрируют из крови в очаг воспаления, выделяют свободные радикалы и стимулируют остеолиз. Разрушение периодонтальной связки и потеря костной массы вызывают ослабление зуба и его потенциальную потерю [26]. Специфическими патогенными бактериями, вызывающими заболевания пародонта, считают три вида: *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus* *P. Gingivalis*. Заселенность полости рта основными пародонтопатогенными бактериями отмечена уже в период раннего сменного прикуса [12]. Показано влияние мелатонина на снижение роста указанных штаммов микроорганизмов [9]. Антиоксидантные свойства мелатонина в полости рта также обсуждаются в ряде статей, представляющих собой как авторские исследования, так и обзоры [29,30-32, 37-39].

Деструкция тканей пародонта сопровождается появлением в слюне маркеров остеолиза. Для оценки состояния пародонта используют маркеры sRANKL и остеопротегерин (OPG). Повышение отношения RANKL/OPG характеризует способность поддерживать формирование и активацию остеокластов. RANKL связывается на поверхности клеток, предшественников остеокластов, с RANK, трансмембранным белком. Этот белок-рецепторный комплекс активирует ядерный фактор κB (NFκB), который далее активирует пролиферацию и дифференциацию остеокластов (рис.2). В смешанной слюне стоматологически здоровых людей содержание белков sRANKL и OPG не выявлено, но установлено в смешанной слюне пациентов с хроническим пародонтитом. Содержание sRANKL в слюне находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания [7]. OPG блокирует комплекс RANKL / RANK. Повышенные значения OPG коррелируют достоверно с изменениями десневого индекса и глубины кармана [26].

Рисунок 2. Взаимодействие белков RANKL, RANK

Действие М на резорбцию костной ткани осуществляется через ингибирование активатора рецептора ядерного фактора RANK и снижает остеолиз. В обзоре [34] также обобщены функции и влияние М на стоматологические заболевания. У мелатонина обнаружено действие регулятора обмена кальция: синтеза коллагена типа I и других белков костного матрикса, в том числе костных маркеров (щелочной фосфатазы, остеопонтина и остеокальцина). Образование в результате этих эффектов новой минерализованной матрицы стимулирует ремоделирование костной ткани пародонта.

Выводы

В предлагаемой вниманию статье обсуждается только часть направлений влияния М на предотвращение развития патохимических процессов в тканях пародонта. Всем, кто занимается сиалологией, проблемой пародонтита, известны достаточно большие отличия многих характерных биохимических показателей у разных обследованных пациентов.

Вполне вероятно, может быть связано с изменением уровня мелатонина, определение которого в слюне при заболеваниях полости рта и применение при пародонтите в качестве лечебно - профилактического средства будет весьма уместно.

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14; № 4. – С. 269
2. Арсаханова Г.А. Меланин в структуре противодействия стрессовым явлениям организма// Международный журнал прикладных наук и технологий INTEGRAL -2020.- №: 6.-С 5.
3. Арушанян, Э.Б. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов / Э.Б. Арушанян, Е.В. Щетинин// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, No1. – С. 79 – 88.
4. Брусницына Е.В., Закиров Т.В., Гаврилов И.В., Каминская Л.А., Приходкин А.С., Савченко Г.Д., Беда Е.С. Клинические и биохимические параметры эффективности применения пародонтального пробиотического комплекса. Пародонтология – 2020. -№25(3).-С. 225-230.
5. Булкина Н. В., Лепилин А. В. Мелатонинпродуцирующие тучные клетки \слизистой оболочки десны в норме и при генерализованном пародонтите // Современные проблемы науки и образования. – 2004. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=2479>
6. Булкина Н.В., Осипова Ю.Л. Клинические и иммуноморфологические особенности течения хронического генерализованного пародонтита на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-1. – С. 213-216;
7. Вавилова Т.П., Пашкова Г.С., Гринин В.М. Исследования растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом // Российский стоматологический журнал. 2010. № 2. С. 11-13
8. Васендин Д.В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения// Вестник военно-медицинской академии.-2016 -№3(55) -С.171 -178.
9. Васенина О. Н. Экспериментальное обоснование применения мелатонина в терапии хронического генерализованного пародонтита/ О.Н. Васенина, С.Н. Громова, Е.П.Колеватова, Е.К. Кропанева//Вятский медицинский вестник.- 2018.- № 1 (57).- С.13 -16.
10. Гаража Н.Н., Гарус Я.Н., Ивашов А.В., Сакуров А.А. Эффективность антиоксидантного препарата мексидола в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. -2006. - №6. - С.19-21.
11. Губин Д.Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11-6. – С. 1048-1053;
12. Закиров Т.В. Диагностика основных пародонтопатогенных бактерий при гингивите у детей в период раннего сменного прикуса/Т.В Закиров, Е.С Ворошилина, Е.В.,Брусницына, и др.// Уральский медицинский журнал.- 2019. -№1 (69).- С 19-23.
13. Захаров А. В. Мелатонин — известные и новые области клинического применения/ А.В.Захаров, Е. В.Хивинцева, В.Ф.Пятин, и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.- 2017.- №117(4-2).-С.74-78.
14. Зубачик В.М. Маркерный и прогностический тест на фосфолипазу А2 при воспалительных заболеваниях пародонта //Стоматология.- 2000.- №3.- С.9 – 11.
15. Казарина Л.Н.,Окулова.Ю.В. Динамика биохимических показателей у пациентов с генерализованным пародонтитом под влиянием КВЧ-терапии// Стоматология. -2007.-№ 4- С. 22-24.
16. Каминская Л.А., Агаева Л.С., Муратова А.А. Изучение мнения молодых лиц женского пола об их здоровье на фоне ряда социальных и бытовых факторов жизни// Тенденции развития науки и образования.- 2021.-. №74 -1. –С.74-77.
17. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL:<https://diseases.medelement.com/>
18. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Физиологическая роль и клинические эффекты мелатонина// Врач.- 2015 - №3.- С.72 -75.
19. Майборода Ю. Н. Шаповалова И.А Урясьева Э.В. Трансформация иммуноцитохимических показателей нейтрофилов при пародонтите после одонтопрепарирования Мед. вестник Северного Кавказа.- 2009 –№3. С 60 -63. 20.Маркарова Г., Эльбекьян К.С., Караков К.Г . Мелатонин и его роль в диагностке степени тяжести генерализованного пародонтита// Здоровье и образование в XXI веке.-2010.-т.12.-№4.-С.461.
20. Масумова В.В. Морфологические, морфометрические и функциональные показатели тучных клеток десны, продуцирующих мелатонин, при воспалительных заболеваниях пародонта и динамика их изменений после лечения/ В.В. Масумова, Н.В.Булкина , Ю.Л. Осипова Е.А. Савина// Российский стоматологический журнал.- 2011.-том 15. - № 2. -С. 25 -27.

21. Муратова Е.В., Каминская Л.А., Муратова А.А., Левчук Л.В. Исследование единства мнений детей младшего класса и родителей о проблемах их жизненного пространства и состоянии здоровья// Тенденции развития науки и образования.- 2021.-№ 69-5.- С.72-75.
22. Наумов А. В., Конох Е. А. Мелатонин: медико-биологические функции// Проблемы здоровья и экологии.- 2011.№3 (29).- С.132-136.
23. Осиков М.В., Симонян Е.В., Агеева А.А., Федосов А.А. Перспективы локального применения мелатонина для коррекции иммунного статуса при термической травме // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29489>
24. Савицкая М.А., Онищенко Г.Е. Механизмы апоптоза// Биохимия, 2015, том 80, вып. 11, с. 1613 – 162.
25. Черемных А.И. Антиоксидантная активность мелатонина в полости рта при гингивите и пародонтите Е // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 5-1.- С.10.
26. Шевченко А.В. Роль стресса в развитии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга(клинико= экспериментальное исследование) Автореф. дис.... уч. степ. к.мед.наук.Томск.-2018. 28с. https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_008707840/
27. Ярова С.П., Яров Ю.Ю., Желдакова А.Д. Взаимосвязь систем окиси азота и перекисного окисления липидов у пациентов с генерализованным пародонтитом//Н- практический журнал Стоматолог.-2013.- №3.-С.17 -20.
28. Almughrab O., Marzouk K.M., HasanatoR.H.S. Melatonin levels in periodontal health and disease Journal of Periodontal Research.-2012- 48(3) P.1-7. DOI:10.1111/jre.12010 URL:<https://www.researchgate.net/publication/232007193>
29. Chitimus D. M. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease/ D. M. Chitimus , M. R. Popescu, S. E. Voiculescu, et.al// Biomolecules.- 2020.-№ 10. – С. 1211-1240 ; doi:10.3390/biom1009 1211 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825327/> URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825327/>
30. Srinath R. , A. B Acharya A. B, Thakur S. L. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease J Periodontol.-2010.- №81(2).- P.277-83. doi: 10.1902/jop.2009.090327. URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151807/>
31. Cutando A. Melatonin: Potential Functions in the Oral Cavity/ A. Cutando, G. Go'mez-Moreno, C. Arana,et al.// J Periodontol.- 2007 .-№78(6).- С..1094-102.
32. Melhuish Beaupre, L.M., Brown, G.M., Gonçalves, V.F. et al. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders. Transl Psychiatry 11, 339 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01464-x>
33. Permuy M., Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Dental Diseases/ M. PermuyM., M. López-Peña, A. González-Cantalapiedra and F.Muñoz// Int J Mol Sci.- 2017. - №18(4). – P. :865-878.. doi: 10.3390/ijms18040865.URL:<https://www.researchgate.net/publication/316773045>
34. Reiter RJ,Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications/ R.J. Reiter, S.A Rosales-Corral, X.Y. Liu, et al. // J Periodontal Res, -2015.-№59(1).-С.9-17. doi: 10.1111/jre.12176URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665831/>
35. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature// J. Int J Environ Res Public Health. 2020.- №17(6).- P.1916- 1934..doi: 10.3390/ijerph17061916. URL:<https://www.researchgate.net/publication/>
36. Semak, I. A novel metabolic pathway of melatonin: oxidation by cytochrome C / I. Semak , M. Naumova, E. Korik, et al.// Biochemistry. – 2005. – Vol. 44, № 26. – P. 9300–9307. doi: 10.1021/bi050202d URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825327/>
37. Siu, A.W. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases / A.W. Siu [et al.] // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 101–109. URL:<https://www.researchgate.net/publication/7331249>
38. Srinath R, Acharya A., Thakur S. L. Salivary and Gingival Crevicular Fluid Melatonin in Periodontal Health and Disease// Journal of Periodontology – 2010. - №81(2). P.277-83. URL:<https://www.researchgate.net/publication/41426216>

Карсанова А.Л.

Изготовление суппозиторий

*Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова
(Россия, Владикавказ)*

doi: 10.18411/trnio-12-2021-315

Аннотация

На 2020 год есть широкий спектр лекарственных форм. Но популярными в медицинской практике все больше и больше становятся суппозиторные лекарственные