

УДК 591.147.5

## АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА В ПОЛОСТИ РТА ПРИ ГИНГИВИТЕ И ПАРОДОНТИТЕ

Антиоксидантная активность мелатонина в полости рта при гингивите и пародонтите

Черемных А.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. Акад.

Е.А.Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

(614000, Пермь, ул.Петропавловская, 26), email: [anna\\_cheremnyh@mail.ru](mailto:anna_cheremnyh@mail.ru)

Черемных А.И. (Cheremnykh A.I.) – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России

**Специальность 14.01.14 – Стоматология**

В данной статье рассматривается влияние антиоксидантов на воспалительные процессы в слизистой оболочке полости рта. Мелатонин - эволюционно консервативная молекула, принимающая участие в передаче фотопериодической информации у разных организмов. Присутствие мелатонина было показано у беспозвоночных и позвоночных животных, в том числе и у человека. Мелатонин также обнаружили в грибах, микро- и макроводорослях и высших растениях. Мелатонин – один из самых сильных антиоксидантов организма человека. Он не только регулирует суточные биоритмы, играет интегративную функцию всех систем в организме, но и борется с окислителями. Очевидно, что высокая представленность мелатонина на эволюционном и органном уровне означает его высокое функциональное разнообразие и критическую степень задействованности в регуляции биохимических процессов организма. Поэтому объектом исследования механизмов действия мелатонина у высокоорганизованных существ могут также служить и организмы любого уровня организации, как например, влияние мелатонина на процессы гингивита и пародонтита в полости рта. Необходимо качественное изучение данной области, чтобы в дальнейшем не только использовать данное средство для лечения воспалительных процессов в полости рта, но и проводить эффективную профилактику.

Ключевые слова: мелатонин, полость рта, гингивит, пародонтит, воспаление, антиоксидантная активность

This article discusses the effect of antioxidants on inflammatory processes in the oral cavity. Melatonin is an evolutionarily conservative molecule involved in the transmission of photoperiodic information in different organisms. The presence of melatonin has been shown in invertebrates and vertebrates, including humans. Melatonin has also been found in fungi, micro-and macroalgae, and higher plants. Melatonin is one of the strongest antioxidants in the human body. It not only regulates daily biorhythms, plays an integrative function of all systems in the body, but also fights oxidants. It is obvious that the high representation of melatonin at the evolutionary and organ level means its high functional diversity and a critical degree of involvement in the regulation of biochemical processes of the body. Therefore, the object of study of the mechanisms of action of melatonin in highly organized creatures can also serve as organisms of any level of organization, such as the influence of melatonin on the processes of gingivitis and periodontitis in the oral cavity. It is necessary to study the quality of this area in order to continue not only to use this tool for the treatment of inflammatory processes in the oral cavity, but also to carry out effective prevention.

Key words: melatonin, oral cavity, gingivitis, periodontitis, inflammation, antioxidant activity

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MELATONIN IN THE ORAL CAVITY WITH GINGIVITIS AND PERIODONTITIS

## **Cheremnykh A.I.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Суточные изменения мелатонина наблюдаются в сыворотке позвоночных животных и в слюне. Действительно, уровень мелатонина в слюне, отражает уровень гормона в крови. Это часто используется для определения активности шишковидной железы и изменения биологических часов.[1]

Уровень мелатонина в слюне составляет от  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{1}{3}$  общего мелатонина в крови. Считается, что мелатонин слюны образуется из несвязанного компонента мелатонина в системе циркуляции, который пассивно поступает в клетки крупных слюнных желез. Он выводится из отдельных ацинарных клеток слюнных желез за счет сокращения миоэпителиальных элементов ацинуса. Учитывая, что количество, поступающего в полость рта пропорционально слюноотделению, вероятно, ксеростомия связана с низким уровнем мелатонина в полости рта. [2]

Слюнные железы могут сами синтезировать мелатонин. Шимозума с соавторами (6) иммуногистохимически идентифицировали экспрессию ферментов, опосредующих трансформацию серотонина мелатонин в основных слюнных железах крысы и в подчелюстной железе человека. Таким образом, было показано, что как акрилалкиламин N-ацетилтрансфераза, так и ацилсеротонинметилтрансфераза, которые экспрессируются в миоэпителиальных клетках желез, превращают серотонин в мелатонин. [6]

Капсулы и таблетки, содержащие мелатонин широко используются, как правило ежедневно, как снотворное, антидепрессант, антиоксидант или по другим причинам [2,3]. В частности, при использовании сублингвальной таблетки концентрация мелатонина в полости рта значительно увеличивается хоть и ненадолго. Учитывая выраженную антиоксидантную и противовоспалительную активность индола, использование этих препаратов может в значительной мере улучшить состояние полости рта. [5]

Другие факторы, которые влияют на количество изменяемого мелатонина в слюне, - это тип пищи, съеденной до сбора слюны. Фрукты и овощи, злаковые и орехи, а именно рис, помидоры, огурцы и другие, а также напитки, например, кофе, содержат мелатонин. Это может быть актуально, учитывая, что пищевые продукты модифицируются генетически на производстве мелатонина. Чаще с этой целью используются растения, т.к. именно они обладают высокой антиоксидантной активностью. [4]

Мелатонин использовался в качестве ингредиента зубных паст и ополаскивателей для полости рта (патент US2006/0127326-A1). При использовании данных средств гигиены перед сном, они могут поддерживать более высокий уровень мелатонина в полости рта, в то время,

когда слюнная секреция его минимальна. Существует запатентованный гель, содержащий медленно высвобождаемый мелатонин. Данный гель применяется в полости рта и может быть эффективен в уменьшении повреждений слизистой оболочки, возникающих по многим причинам.

Мелатонин присутствует в десневой жидкости людей [5]. Измерение уровня гормона у людей со здоровой полостью рта (без воспалительных процессов в ней) показало от 1.54 пг мелатонина/мл до 2.17 пг мелатонина/мл в десневой жидкости. Эти значения низкие, что и следовало ожидать, ведь жидкость собрали у пациентов в дневное время.

Cutando с соавторами [4] исследовали связь между дневным уровнем мелатонина в слюне и тяжестью воспалительного процесса при пародонтите, оцениваемого с помощью пародонтального индекса. Они показали обратную корреляцию между уровнем мелатонина в плазме и слюне и тяжестью пародонтита. В то время как эта обратная корреляция е доказывает определяющей ассоциации, люди с большим слюноотделением имели более высокие концентрации мелатонина. Отрицательная корреляция между концентрацией мелатонина в слюне и общим пародонтальным индексом может быть связана с более быстрым использованием мелатонина в качестве антиоксиданта. Это можно было бы проверить путем измерения метаболитов, которые образуются при детоксикации радикалов мелатонином. С другой стороны, более тяжелый пародонтит, теоретически, мог быть результатом снижения секреции мелатонина в слюну.

Обнаружена положительная связь между ксеростомией и ухудшением состояния пародонта. При сухой полости рта мелатонина поступает меньше из-за снижения слюноотделения. У пожилых людей, как правило, слюноотделение снижается на 25-33%. Также болезнь Шегрена распространена больше среди женщин, чем мужчин. При таком заболевании мелатонина в полости рта очень мало, как следствие состояние полости рта ухудшается. [4]

Существуют дополнительные исследования том, влияет ли патология полости рта на уровень мелатонина в жидкостях полости рта. Так Cutando и др. [4] сравнили уровни мелатонина в слюнной и десневой жидкостях у четырех групп пациентов: со здоровым пародонтом, катаральным гингивитом, хроническим и острым периодонтитом. Полученные значения были обратно пропорциональны тяжести патологии в полости рта. Таким образом, у пациентов с хроническим и острым периодонтитом был более низкий уровень мелатонина, чем у пациентов со здоровым пародонтом и катаральным гингивитом в слюнной и десневой жидкостях. Учитывая, что уровень мелатонина в жидкостях полости рта коррелирует с уровнем индоламина в сыворотке крови, можно предположить, что пациенты с периодонтитом также имели низкий уровень мелатонина в сыворотке крови. И наоборот,

снижение концентрации может быть следствием более быстрого использования мелатонина, поскольку он функционирует в детоксикации свободных радикалов, продукция которых повышена во время воспаления. И наконец, измерения мелатонина проводились в дневное время. В течение дня эти значения обычно расположены вблизи минимальных концентраций. Если бы групповые различия были очевидны в повышенных ночных уровнях мелатонина, они, возможно, были бы более надежными маркерами тяжести заболеваний пародонта. [7]

Тяжелый периодонтит вызывает изменения в клетках расположенных далеко от полости рта, например, в легких, почках, печени и т.д вследствие выхода липополисахарида (ЛПС) в кровеносную систему из его первоначального участка в полости рта. Ограничивая тяжесть периодонтита, мелатонин защищает другие органы от окислительного повреждения.

#### Мелатонин рецептор-опосредованные и рецептор-независимые действия в полости рта

Мембранные рецепторы мелатонина есть на практически всех клетках организма. Существуют 3 типа рецепторов: MT<sub>1</sub> (Mel<sub>1a</sub>), MT<sub>2</sub> (Mel<sub>1b</sub>) и MT<sub>3</sub> [2]. Эти рецепторы имеют разную молекулярную структуру, фармакологические характеристики и хромосомную локализацию. Рецепторы MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub> представляют собой белки, состоящие из 350 и 362 аминокислот соответственно, с молекулярной массой 39–40 кДа. Эти рецепторы несут сайт гликозилирования на N-конце, сайты фосфорилирования для протеинкиназы C, казеинкиназы 1 и 2 и протеинкиназы A, которые могут принимать участие в регуляции функций рецепторов, что продемонстрировано и для других рецепторов, связанных с G-белками. Рецепторы мелатонина MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub> составляют обособленную группу внутри суперсемейства рецепторов, связанных с G-белками, т.к. имеют NRY-мотив, а не DRY (или ERY), который содержится во внутриклеточной петле II всех рецепторов, связанных с G-белками. Этот участок MT<sub>1</sub>-рецепторов участвует в рецепторном транспорте и клеточном сигналинге. Передача сигнала при помощи рецепторов мелатонина MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub> осуществляется за счет связывания гетеротримерных G-белков, состоящих из  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ -субъединиц. [2] Активация этих рецепторов приводит к диссоциации G-белка на  $\alpha$ -субъединицу и  $\beta\gamma$ -димер, который взаимодействует с различными эффекторными молекулами, участвующими в клеточном сигналинге. Эффекторная система, на которую действует мелатонин через рецепторы MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>, включает аденилатциклазу, фосфолипазу C, фосфолипазу A<sub>2</sub>, калиевые каналы и потенциально гуанилатциклазу и кальциевые каналы [3]. Предполагаемый рецептор мелатонина MT<sub>3</sub> имеет отличный от остальных рецепторов мелатонина фармакологический профиль и связывание его с мелатонином, по-видимому, вызывает стимуляцию фосфоинозитольного цикла. Показано, что рецептор мелатонина MT<sub>3</sub> представляет собой хиноновую редуктазу II. Ткани, в которых найдены и полностью

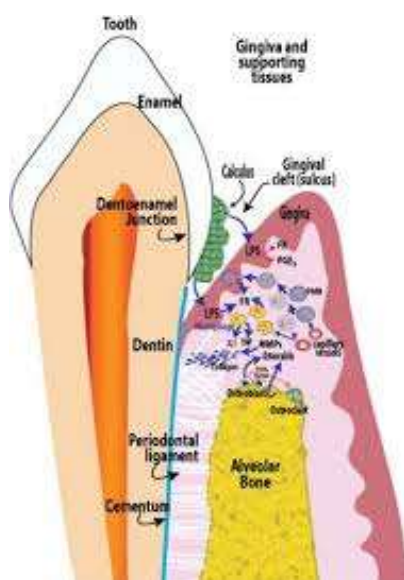
охарактеризованы MT1 и/или MT2- рецепторы, – сетчатка, супрахиазматическое ядро, pars tuberalis, позвоночные и периферические артерии, почки, поджелудочная железа, кора надпочечников, семенники и иммунные клетки, желудочно-кишечный тракт.

Мелатонин, а также его некоторые метаболиты, образующиеся при нейтрализации мелатонином токсичных свободных радикалов, обладают высокой эффективностью в снижении окислительного повреждения тканей за счет рецептор-независимых действий [3]. Благодаря такому «антиоксидантному каскаду мелатонина», сам гормон обладает высокой эффективностью в детоксикации ряда активных форм и, таким образом, уменьшает клеточные и молекулярные повреждения, вызванные частично восстановленными видами кислорода. Это приводит к различным последствиям для тканей полости рта, где окислительный стресс является общим.

#### Доказательства, подтверждающие функцию и использование мелатонина в полости рта при гингивите и пародонтите

Разнообразие функций мелатонина было признано в течение последних 2 десятилетий, и недавние исследования еще больше подчеркнули повсеместное действие этого индоламина. В связи с этим предполагать, что у мелатонина нет функций в полости рта, как в других органах, было ошибкой.

Гингивит и пародонтит – это сопутствующие воспалительные состояния, поражающие мягкие ткани полости рта. (Рис.1)



*Рис 1. Мех-мы возникновения гингивита и пародонтита и потере альвеолярной кости.*

Грамотрицательные бактерии в зубном камне, расположенном часто под десной, выделяют токсичные ЛПС, приводящие к продукции и выделению цитокинов, например IL-1 и ФНО- $\alpha$  и образование FR. Возникающий в результате окислительный раздражитель стимулирует активность MMPs, которые разрушают внутриклеточные ткани, в т.ч. коллаген в пародонте, приводя к его распаду. PMN лейкоциты мигрируют из кров сосудов в очаг воспаления. Они наряду с МФ и ЛПС

генерируют дополнительные FR, которые разрушают ткани. Стимуляция остеокластической активности растворяет альвеолярную кость за счет процессов, в которые также вовлекаются FR. Растворение периодонтальной связки и связанная с этим потеря костной массы вызывают ослабление зуба и его потенциальную потерю. Мелатонин работает в нескольких местах, чтобы ограничить воспаление и повреждение тканей. Мелатонин делает это путем: -ограничения набора PMN к месту, - уменьшения токсичности ЛПС, - ингибирования MMPs, - подавления остеокластической активности, и – стимуляцией остеобластической активности.

Прогрессирующий пародонтит может в конечном итоге разрушить пародонтальную связку и альвеолярную кость, что приведет к потере зубов. Тяжелые воспалительные реакции связаны с массивным образованием свободных радикалов. Таким образом, действие мелатонина как противовоспалительного и антиоксидантного средства может быть полезным, особенно при помещении его непосредственно в полость рта для уменьшения выраженности воспаления десны и пародонта. [8]

Существуют публикации, касающиеся использования мелатонина в качестве лечения пародонтита. Чтобы это проверить Кара и др. [5] помещали лигатуру под десну на нижней челюсти у первых моляров крыс; этот метод обычно используется для стимулирования накопления бляшек и следовательно воспалительной реакции. Через 4 недели лигатуры были удалены и животным вводили внутривнутрибрюшинно плацебо или мелатонин (15 мг/кг) ежедневно в течение 15 дней. Авторы утверждали, что лечение мелатонином приводило к снижению сывороточного уровня противовоспалительных цитокинов, ИЛ и ФНО- $\alpha$  и к снижению количества 8-гидрокси-2-дезоксигуанина (окислительно поврежденного продукта ДНК) в десне. Кроме того, мелатонин стимулирует выработку глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта, в тех же тканях и сохранял гистоморфологический облик слизистой оболочки десен, о чем свидетельствует уменьшение набора воспалительных клеток в пораженные ткани полости рта.

Кутандо и др. [4], которые являются основными сторонниками исследований по использованию мелатонина в подавлении периодонтальных заболеваний. Было опубликовано 2 доклада, в которых описывают механизмы действия индоламина в данных ситуациях. Для исследования были отобраны пациенты с сахарным диабетом, т.к. они предрасположены к пародонтиту. До начала лечения мелатонином у пациентов с сахарным диабетом наблюдалось достоверное повышение уровня щелочной и кислой фосфатазы в слюне, а также высокие концентрации остеопонтинина (костного сиалопротеина) и остеокальцина по сравнению с этими показателями у пациентов без диабетического контроля. После местного введения мелатонина (1% мазь) в десну один раз в день в течение

20 дней наблюдалось значительное снижение каждого из этих четырех параметров. Кроме того, десневой индекс и глубина кармана были уменьшены из-за использования мелатонина. [9]

Во втором опубликованном докладе Кутандо и его коллеги вновь изучили пациентов с диабетом, у которых также был пародонтит, и оценили несколько параметров слюны и сыворотки, влияющих на здоровье тканей полости рта. После первоначального измерения уровня RANKL в слюне и остеопрогерина (OPG), а также уровень мелатонина в слюне и сыворотке крови, пациенты применяли мелатонин в виде мази (как и в прошлом исследовании) на десну в течение 20 дней. По сравнению со здоровыми контрольными группами, пациенты с сахарным диабетом первоначально демонстрировали повышенный уровень RANKL в слюне, а также пониженный уровень OPG в образцах Сали и уменьшенный уровень мелатонина в слюне и сыворотке крови. После лечения мелатонином у пациентов с сахарным диабетом наблюдалось статистически значимое снижение глубины карманов десневого индекса и уровня RANKL, а также повышение концентрации OPG как в слюне, так и в сыворотке крови.

Повышенные значения OPG достоверно коррелировали с изменениями десневого индекса и глубины кармана. В совокупности, несколько индексов, оцененных Кутандо и др.[10] согласуются с мелатонином, способствующим нормальному функционированию альвеолярной кости за счет снижения остеокластической активности. Эти результаты совместимы с действием мелатонина на костную ткань по всему телу где индоламин, как было показано, поддерживает и восстанавливает здоровье костей. Поскольку другие исследования показали, что мелатонин также снижает тяжесть воспалительного ответа при пародонтите, подразумевается, что мелатонин может быть использован в качестве средства для сохранения здоровья слизистой полости рта, особенно у курящих людей и при других ситуациях.

#### Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. С.-Петербург, Наука, 2003, 467 с
2. Коваленко Р.И. Нейроэндокринология / Под ред. А.Л. Поленова. (Основы современной физиологии). Часть 1. Книга 2. —СПб: РАН, 1993. —С. 300-324.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. - М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – 308 с.

4. Cutando A, Galindo P, Gomez-Moreno G et al. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease. *J Periodontol* 2006;77:1533–1538
5. Kara A, Akman S, Ozkanlar S et al. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radic Biol Med* 2013;55:21–26.
6. Saakso ML, Parkka-Heiskanen T, Alila A, Stenberg D, Johannsson G. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels. *J Pineal Res* 1990;9:39–50.
7. Shimozuma M, Tokuyama R, Tatehara S et al. Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in rat and human salivary glands. *Histochem Cell Biol* 2011;135:389–396.
8. Srinath R, Acharya AB, Thakur SL. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2010;81:277
9. Stehle JH, Saade A, Rawashdeh O et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J Pineal Res* 2011; 51:17–43.
10. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009;44:175–200.