

УЧАСТИЕ НА МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛАЦИЯТА НА КОСТНАТА МАСА

Процесите на регулация на костната плътност и нарушенията, свързани с нея, основателно предизвикват голям клиничен интерес. Детайлното проучване на механизмите, по които се извършва костното ремоделиране и познаването на факторите, които участват в неговия контрол, биха разширили възможностите за превенция и лечение на едно от най-важните социално-значими заболявания на нашето съвремие – остеопорозата.



доц. д-р Ирина Пашалиева, гм

Категора по физиология и патофизиология, МУ-Варна

В костния метаболизъм участва и епифизният хормон мелатонин. Многобройни изследвания в последните години, извършени в условия *in vitro*, върху клетъчни култури, експериментални животни и резултати от клинични проучвания недвусмислено потвърждават ролята на този хормон в регулацията на костната структура.

Структура на костната тъкан

През целия живот на индивида в структурата на костите се извършват промени под влияние на редица фактори – възраст, хормони, хранене, двигателна активност и др.

Костта се състои от костно вещество, периост, ендост и костен мозък. Ендостът (*endosteum*) е тънък слой от съединителна тъкан, който покрива стените на вътрешните ку-

хини на костите и ограничава костната тъкан от костния мозък. Той се състои от един ред остеопрогениторни клетки (диференциращи се в остеобласти), клетки, покриващи костта и остеокласти. Ендостът участва активно в нарастването и вътрешното преустройство на костите чрез своите клетъчни елементи – остеобласти и остеокласти, чиято дейност е свързана с образуване и разрушаване на костната тъкан. Остеобластите произвеждат органичния матрикс на костите. Те секретират колаген тип I (90% от протеините в костта) и калций свързващи протеини (остеокалцин и остеоонектин), мултиадхезивни протеини (сиалопротеини), алкална фосфатаза, протеогликани и др. В така формираната остеоидна тъкан остеобластите иницират процес на минерализация, при който силно се повишава концентрацията на Ca^{2+} и PO_4^{2-} йони и се стимулира образува-

нето на кристали хидроксиапатит $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$.

Остеокластите се намират в зони и участъци на разрушаване и резорбиране на хрущялна и костна тъкан. Чрез отделяне на протеолитични ензими те разграждат межуклетъчния органичен матрикс. Остеокластите са гигантски многоядрени клетки, произлизащи от мононуклеарни хемопоеични прогениторни клетки на кръвта. Последните, след напускане на кръвоносните съдове, се сливат помежду си под действие на множество цитокини, като образуват остеокласти. Следва процес на активация и те се превръщат в активни кост-резорбиращи клетки^[2].

Мелатонин

У бозайниците мелатонинът се секретира главно от епифизата през тъмния период на денонощието. Циркадният ритъм на синтез на хормона се управлява от пейсмейкърни клетки (*master clock*/главен часовник), локализирани в супрахиазматичното ядро (СХЯ) на хипоталамуса и цикъла светло/тъмно. Супрахиазматичното ядро изпраща към епифизата мултисинаптичен път. То е



локализирано в предния хипоталамус и е отговорно за създаването на поведенческите и физиологични циркадни ритми (включващи локомоция, сън-бодърстване, терморегулация, кардиоваскуларна, имунна функция и редица ендокринни процеси^[15,21]).

Известно е, че в организма присъства и екстрапинеален мелатонин, т.е. синтезиран в тъкани извън епифизата^[10]. Освен в ентерохромафинните клетки на стомашно-чревния тракт (СЧТ) (съдържащи до 95% от ендогенния серотонин, предшественик на мелатонина), този хормон се образува и в други отдели на СЧТ, както и в черен дроб, бъбреци, надбъбречни жлези, жлъчен мехур, бял дроб, яйчници, ендометриум, простата. Синтез на мелатонин е открит и в клетки на тимуса, панкреаса, левкоцити, тромбоцити, ендотелни клетки, някои части на централната нервна система (ЦНС), ретина, кожа, клетки на костния мозък^[1,3,10,14]. Съществуват предположения, че именно екстрапинеалният мелатонин има ключова роля като паракринна сигнална молекула при клетъчните взаимодействия^[9].

Физиологичното действие на мелатонина се състои в повлияване на циркадните ритми в организма, цикъла сън-бодърстване, ефекти върху имунната система, регулация на енергийния метаболизъм и др.^[13]

Ефектите на ендогенния и екзогенния мелатонин у бозайници се медиатират от мембранни MT1 и MT2 рецептори^[10]. Такива са локализираны в човешкия мозък и периферни тъкани – съдове, имунна система, кожа, СЧТ, кости, бъбреци, репродуктивни органи^[23]. Още през 1994 г. са представени данни за геномното действие на

мелатонина чрез нуклеарни RZR/ROR рецептори. Това са retinoid Z (RZR) и retinoid и receptor-related orphan receptor (ROR)^[7]. Известно е, че MT1 и MT2 рецептори са експресирани главно в ЦНС, а RZR/RORα – в периферията и мозъка. Действието на мембранните мелатонинови рецептори и техните специфични агонисти са свързани с циркадната ритмичност, докато ефектите на мелатонина (като имуномодулация, клетъчен растеж, костна диференциация) са медиатирани главно от RZR/RORα^[9].

Циркадни ритми в костния метаболизъм

Многобройни физиологични процеси у бозайниците, в това число и костният метаболизъм, са регулирани чрез системата на циркадния часовник, който се състои от централен регулатор (СХЯ) и периферни осцилатори^[14,24].

Секрецията на мелатонин, а така също на паратхормон и на различни маркери на костния метаболизъм показва генонощен ритъм. Нарушаването на този ритъм, причинено от работа на смени, недоспиване, изключване на часовниковите гени или заболявания, са свързани с остеопороза и други нарушения в метаболизма на костите^[11,24].

Ясни циркадни ритми с пикове през тъмния период на генонощето показват концентрациите на калций и неорганични фосфати в метафизни кости у плъхове. Циркадни флукуации в условия *in vitro* са установени и при образуването на колаген в костите. Друг маркер (FGF23), компонент на остеоцитната функция, също показва циркадна ритмичност у мишки.

Минимална и максимална концентрация в рамките на 24 часа, с пикове в определени часове притежава остеокалциът у едрогорба камила^[24].

В подкрепа на наличието на циркадни ритми в костния метаболизъм са и данните на *C. Swanson et al.*^[25], които изследват у здрави мъже маркера на костна резорбция C-terminal cross linked telopeptide of type I collagen (CTX) и установяват разпределение в генонощен ритъм, с пик в 05.30 ч. За ритмичен модел на секреция в генонощето на плазмения CTX, проколаген *min 1-N-propeptide (P1NP)*, N-mid osteocalcin и костно-мозъчна алкална фосфатаза у хора съобщават *J. Redmond et al.*^[20].

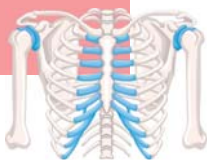
Участието на мелатонина в хомеостазата на костния метаболизъм се потвърждава и от нарушенията, които настъпват в нея при дефицит на хормона. Намалването му с възрастта се счита за критичен фактор в загубата на костна маса. Така серумните мелатонинови нива могат да изпълняват функцията на биомаркер за ранно откриване и превенция на остеопороза^[17].

Участие на мелатонина в костното ремоделиране – механизми

Процесите на обмяна на веществата в организма като цяло и в частност в костната тъкан се регулират от сложен комплекс взаимно свързани механизми. Основните хормони, регулиращи метаболизма на костите и калциевата хомеостаза, са паратхормонът, витамин D и калцитонинът. В регулацията на костното образуване обаче участват в една или друга степен и други хормони, медиаци-

ФАКТ

При дишане ребрата се движат около 5 милиона пъти на година.



тори и модулатори в организма.

Ремоделирането, на което е поглована малка част от костната тъкан, е процес на динамичен баланс между процесите на изграждане и разграждане на костта, в които участва и мелатонинът^[23]. Механизмът на действие на епифизния хормон включва анаболен и антирезорбтивен ефект, редуция на оксидативния стрес, подобряване на костообразуването чрез повишаване диференциацията на човешките мезенхимални стволови клетки в остеобластни клетъчни линии.

Проучвания при животни с отстранена епифиза показват сигнификантно понижена костна минерална плътност в сравнение с контролите, което потвърждава значението на мелатонина. У хора, работещи на нощни смени, дисфункцията на мелатониновия сигнален път може да е свързана с развитието на идиопатична сколиоза и повишен риск от фрактури^[5].

Изследвания от последните години внасят повече светлина върху клетъчните механизми на действие на мелатонина върху костната тъкан. Установи се, че хормонът осъществява регулаторни ефекти върху плурипотентните мезенхимни стволови клетки, намиращи се в костния мозък. Различни сигнални пътища насочват диференциацията на тези клетки в остеогенни или хондрогенни линии. Идентифицирани са рецептор-зависими и рецептор-независими отговори на мелатониновото действие^[8]. Установено е, че хормонът повишава остеобластната диференциация в първични костно-мозъчни мезенхимни стволови клетки от мишки^[27] и регулира експресията на остеогенен маркер Osterix чрез протеинкиназа А и протеинкиназа С сигнални пътища^[12]. Този маркер

е от съществено значение за диференциацията на преостеобластите в зрели остеобласти. Това означава, че мелатонинът директно регулира късните етапи на остеобластната диференциация^[12].

Въпреки че съществува корелация между появата на остеопороза и възрастовото намаляване на продукцията на епифизния хормон, все още директните ефекти на хормона върху остеокластогенезата не са докрай изяснени^[5]. Прилагането му в култури от бедрени кости на мишки показва, че мелатонинът дозозависимо във фармакологични, но не и във физиологични дози значимо потиска остеокластогенезата. Механизмът включва инхибиция на нуклеарен фактор капа β (NF-κβ)^[28].

Хормонът повишава остеобластната и намалява остеокластната активност чрез MT1 и RORα рецептори. По-нови проучвания върху мишки с дефицит на MT1 или MT2 рецептори, както и върху клетъчни култури с остеобласти и остеокласти обаче показват участие на MT2 рецепторен път в регулацията на костната маса^[22]. Чрез активиране на MT2 рецептори и ир-регулация мелатонинът повлиява генната експресия на алкална фосфатаза, костен морфогенетичен протеин 2 (BMP2), BMP6, остеокалцин и остеопротегерин и по този начин повишава остеогенезата. В същото време хормонът инхибира рецепторния активатор NF-κβ и потиска остеолізата според проучвания на *T. Li et al.*^[17].

Подобен ефект на епифизния хормон е установен и у хора. При приложение на мелатонин в дози 1 mg и 3 mg per os вечер за период от една година на остеопенични жени в постменопауза, се установява повишаване на костната плътност (измерена

чрез двойна рентгенова абсорбциометрия, компютърна томография, калциотропни хормони и костни маркери) на бедрената шийка по дозозависим начин, докато костната плътност на гръбначния стълб се увеличава от по-високата доза^[6]. Други проучвания на жени в перименопауза и менопауза, приемали вечер по 3-5 mg per os мелатонин за 6-12 месеца също показват възстановяване на баланса в костното ремоделиране^[16,18]. В сравнение с плацебо, лечението с мелатонин, заедно със стронций, витамин D3 и витамин K2, повишава костната минерална плътност в лумбалния отдел на гръбначния стълб и шийката на бедрената кост. Същевременно, в култури с човешки мезенхимни стволови клетки и човешки моноцити се наблюдава повишаване на остеобластогенезата и намаляване на остеокластогенезата^[18]. Освен благоприятните ефекти върху костния метаболизъм, се отбелязват добра поносимост на екзогенния мелатонин у изследваните жени, както и намаляване на неприятните физически симптоми, свързани с менопаузата^[16]. Последните ефекти бихме могли да разглеждаме като част от универсалното адаптогенно действие на епифизния хормон, който хармонизира нормалните жизнени функции в човешкия организъм при настъпила временна дисрегулация и ги съгласува с денонощния ритъм.

Практически съвети за повишаване на ендогенната продукция на мелатонин

Имайки предвид научните доказана

мелтства за участие на епифизния хормон в регулацията и поддържането на костната структура в организма, вероятно е уместно да се посочат пътищата за съхраняване и повишаване на продукцията на собствения мелатонин. Необходимо е да се съблюдава следното:

- Да се осигури ежедневен престой на слънце (при невъзможност, да се създаде оптимален режим на изкуствено дневно осветление).
- Не се препоръчва въздействие на светлина и работа с компютри след полунощ.
- По възможност да се избягва нощният труд.
- Да се осигури максимално добро затъмняване на помещението, в което се спи.
- Да се избягват продължителни трансмеридианни полети.
- Да се ограничи употребата на алкохол и цигари.
- По възможност да се изключи продължителният прием на лекарства, понижавачи плазмената концентрация на мелатонин (особено β -блокери, нестероидни противовоспалителни средства и др.).
- В хранителния рацион да се включат продукти, богати на калций, магнезий, антиоксиданти, достатъчно витамини; белтъчни храни с високо съдържание на триптофан (изходна аминокиселина за синтез на мелатонин); храни, съдържащи хормона (ориз, овес, царевичка, домати, банани); някои билки (жълт кантарион). Най-добре е храните, съдържащи мелатонин да се консумират вечер, за да се поддържа по естествен път по-високо плазмено ниво на хормона през нощта^[4].

Приложение на екзогенен мелатонин

Както вече бе посочено, хормонът на епифизата е не само основен хронобиологичен регулатор на съня. Тя участва в нормалното физиологично протичане на редица функции в организма. Тъй като мелатониновата секреция е комплексно регулирана, включва централни и автономни пътища, при много патофизиологични състояния тя може да бъде нарушена. В същото време широкото разпространение на MT1 и MT2 рецептори в организма дава възможност за използването им като терапевтични таргети. Приложението на различни форми на мелатонин би могло да подпомогне и динамичните процеси на костното ремоделиране. Някои автори разглеждат епифизния хормон дори като „друг начин за лечение на остеопороза“^[17]. Това би могло да се осъществи не само чрез повишаване на остеобластогенезата и намаляване на остеокластогенезата, но и чрез способността на хормона да ресинхронизира биологичните ритми, да взаимодейства с ендокринната и имунната системи, чрез антиоксидантното и цитопротективното му действие.

Заклучение

Участието на мелатонина в регулацията на костната маса е безспорно. Това се доказва от голям брой експериментални и клинични изследвания. Остеобласт-индуциращите ефекти на мелатонина могат да се използват като безопасна и ефективна терапия срещу загубата на костно вещество. Целта тук е

по-скоро предотвратяване на по-нататъшна загуба на костна тъкан, отколкото стимулиране на образуването на нова такава. В този смисъл, физиологичните, и особено фармакологичните концентрации на хормона в организма, биха могли да задържат във времето възрастните промени в костната тъкан. Имайки предвид ефектите на мелатонина върху костния метаболизъм, бихме могли да приемем, че хормонът на епифизата, в съчетание с конвенционалните методи, би могъл да допринесе за по-добра превенция и лечение на остеопорозата. ■

Книгопис:

1. Андрилов В. Хронометрия жизни. Природа 2007; №7: 3-10.
2. Ванков В., Овчаров В. Анатомия на човека. МИ „Арс“ София, 2016.
3. Кавказе Н., Собольева Е., Скоромная Н. Физиологические, патогенетические и фармакологические эффекты мелатонина: итоги и перспективы. Здоровье ребенка 2010; 23 (2).
4. Пашалиева И. Мелатонин – съвременни предпоставки за дребната молекула. МУ-Варна, 2016.
5. Arnstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejmark L. Melatonin and the skeleton.
6. Osteoporosis in Wani S, Dingjun H Baorong He, Lingbo K. Regulation effects of melatonin on bone marrow mesenchymal stem cell differentiation. J Cell Physiol 2018; doi.org/10.1002/jcp.27090
7. Carlberg C. Gene regulation by melatonin. Ann NY Acad Sci 2000; 917:387-396.
8. Dubocovich M, Delagrègne P, Krause D, Sugden D, Cardinali D, Olcese J. International Union of basic and Clinical Pharmacology. LXIV. Nomenclature, Classification and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. Pharmacol Rev 2010; 62(3):343-380.
9. Ghareghani M, Scavo L, Arnould D, Zibara K, Farhad N. Melatonin therapy reduces the risk of osteoporosis and normalizes bone formation in multiple sclerosis. Fundam Clin Pharmacol. 2018; 32(2):181-187.
10. Han Y, Kim Y, Kim H, Lee K. Melatonin promotes osteoblast differentiation by regulating Osterix protein stability and expression. Sci Rep 2017; 7(1):5716.
11. Hardeland R. Investigational melatonin receptor agonists. Expert Opin Investig Drugs 2010; 19(6):747-64.
12. Hardeland R, Madrid J, Tan D, Reiter R. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. J Pineal Res 2012; 52(2):139-166.
13. Jie Liu, Fang Huang, Hong-Wen He. Melatonin Effects on Hard Tissues: Bone and Tooth. Int J Mol Sci 2013; 14(5): 10063-10074.
14. Kotlarczyk MP1, Lassila HC, O'Neil CK, D'Amico F, Enderby LT, Witt-Enderby PA, Balk JL. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. J Pineal Res 2012; 52(4):414-26.
15. Li T, Jiang S, Lu C, Yang W, Yang Z, Hu W, Xin Z, Yang Y. Melatonin: Another avenue for treating osteoporosis? J Pineal Res 2018; e12548.
16. Maria S, Swanson MH, Enderby LT, D'Amico F, Enderby B, Samsonraj RM, Dudakovic A, van Wijnen AJ, Witt-Enderby PA. Melatonin-micronutrients Osteopenia Treatment Study (MOTS): a translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblast-osteoclast cocultures. Aging (Albany NY) 2017; 9(1):256-285.
17. Maria S, Samsonraj RM, Munmun F, Glas J, Silvestros M, Kotlarczyk MP, Rylands R, Dudakovic A, van Wijnen AJ, Enderby LT, Lassila H, Dodda B, Davis VL, Balk J, Burrow M, Bunnell BA, Witt-Enderby PA. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoclastogenesis. J Pineal Res 2018; 64(3).
18. Redmond J, Fulford A, Jarjour L, Zhou B, Prentice A, Schoenmakers I. Diurnal rhythms of bone turnover markers in three ethnic groups. J Clin Endocrinol Metabol 2016; 101(8):3222-3230.
19. Reiersen GW, Mastronardi C, Licinio J, Wong M. Chronic fluoxetine treatment increases daytime melatonin synthesis in the rodent. Clin Pharmacol 2009; 1, 1-6.
20. Sharan K, Lewis K, Furukawa T, Yadav V. Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway. J Pineal Res 2017; 63(2).
21. Slominski R, Reiter R, Schlaibritz-Loutsevitch N, Ostrom R, Slominski A. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. Mol Cell Endocrinol 2012; 351(2):152-166.
22. Song C, Wang J, Kim B, Lu C, Zhang Z, Liu H, Kang H, Sun Y, Guan H, Fang Z, Li F. Insights into the Role of Circadian Rhythms in Bone Metabolism: A Promising Intervention Target? Biomed Res Int 2019; 9156478.
23. Swanson C, Shea A, Wolfe P et al. 24-hour profile of serum sclerostin and its association with bone biomarkers in men. Osteoporos Int 2017; 28(11):3205-3213.
24. Wang B, Wen H, Smith W, Hao D, He B, Kong L. Regulation effects of melatonin on bone marrow mesenchymal stem cell differentiation. J Cell Physiol 2019; 234(2):1008-1015.
25. Xu L, Zhang L, Wang Z, Li C, Li S, Li L, Fan Q, Zheng L. Melatonin Suppresses Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis and Promotes Osteoclastogenesis by Inactivating the NLRP3 Inflammation. Calcif Tissue Int 2018; 103(4):400-410.
26. Zhou L, Chen X, Yan J, Li M, Liu T, Zhu C, Pan G, Guo Q, Yang H, Pei M, He F. Melatonin at pharmacological concentrations suppresses osteoclastogenesis via the attenuation of intracellular ROS. Osteoporos Int 2017; 28(12):3325-3337.