

Е.В. Честных, Ю.Н. Карташева, Е.С. Захарова, Е.В. Леонтьева

МЕЛАТОНИН В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Кафедра терапевтической стоматологии
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России*

Представлен обзор научной литературы по возможностям и перспективам использования мелатонина в стоматологической практике. Приведены сведения о его иммуномодулирующей и антиоксидантной активности, стимуляции им пролиферации коллагена и костной ткани и действия в качестве защитника от клеточной дегенерации, связанной со старением и токсическими воздействиями кислорода.

Ключевые слова: мелатонин, остеогенез, противовоспалительный агент, вирулицидное действие, цито- и генотоксичность, цитостатическое действие.

MELATONIN IN DENTAL PRACTICE: APPLICATIONS AND PROSPECTS (LITERATURE REVIEW)

E.V. Chestnyh, Yu.N. Kartasheva, E.S. Zakharova, E.V. Leontyeva

Tver State Medical University

A review of the scientific literature on the possibilities and prospects of using melatonin in dental practice is presented. Data on its immunomodulatory and antioxidant activity, its stimulation of the proliferation of collagen and bone tissue and its action as a protector against cellular degeneration associated with aging and toxic effects of oxygen are presented.

Key words: melatonin, osteogenesis, anti-inflammatory agent, virucidal action, cyto- and genotoxicity, cytostatic action.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) был выделен и описан в 1958 году А.В. Lerner [1], при том что одно из его действий – способность отбеливать кожу амфибий – уже было известно с 1917 года [2].

Мелатонин синтезируется шишковидной железой и множеством других органов. Пинеалоциты, основные клетки шишковидной железы, ответственны за производство и секрецию мелатонина в кровь [3–5]. У животных, включая человека, мелатонин достигает своей максимальной концентрации в середине темного периода суток с равномерно низким уровнем в течение дня [6]. Связь синтеза мелатонина с ночным временем дала основание именовать его как «химическое выражение темноты» [7].

Мелатонин и его метаболиты являются высокоэффективными акцепторами свободных радикалов [8–10] и стимуляторами антиоксидантных ферментов [11]. Благодаря его антиоксидантным воздействиям осуществляется уменьшение негативных эффектов окислительного стресса и защита клеток во время тяжелых воспалительных процессов [11]. Он также играет иммуномодулирующую роль [12], регулируя секрецию интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона-альфа (INF-α) и последующую активацию CD4+ лимфоцитов [13].

В данном обзоре будет рассмотрена роль мелатонина в поддержании условий функционирования ротовой полости, включая его противовоспалительное участие в процессах развития зубов и кариеса, заболеваний пародонта, герпетической инфекции, кандидоза, рака полости рта, а также при использовании стоматологических материалов и зубных имплантатов.

Роль мелатонина в развитии зубов и кариеса.

Многочисленные исследования показывают, что мелатонин является важным посредником в формировании и стимуляции развития костной ткани [14]. Благодаря своим антиоксидантным свойствам и способности к детоксикации свободных радикалов он может препятствовать функции остеокластов и тем самым предотвращать резорбцию кости [15]. Гормон также может играть физиологическую роль в развитии/росте зубов, регулируя клеточную функцию одонтогенных клеток в зубных зачатках [16].

Группой французских исследователей в 1973 году было установлено, что у хомяков больше кариозных поражений развивается весной и летом, когда продолжительность секреции ночного мелатонина минимальна, и наоборот, кариес встречается реже осенью и зимой, когда уровни мелатонина максимальны [17].

Мелатонин как противовоспалительный агент в полости рта. Антиоксидантные свойства мелатонина полезны для устранения местных воспалительных процессов, а также для ускорения процесса заживления, например, после удаления зубов и других хирургических процедур в полости рта [8].

Противовоспалительную активность гормона исследователи из Аргентины сравнивали с аналогичным эффектом индометацина. Выявлено, что мелатонин, аналогично индометацину, связывается с активными участками ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Это указывает на его возможность действовать как естественный ингибитор функции этих ферментов и тем самым выступать эндогенным ингибитором воспаления [18].

Мелатонин и заболевания пародонта. Перекисное окисление липидов, действие свободных радикалов и бактерии зубной биопленки являются основными факторами индукции и прогрессирования хронического пародонтита [19–21]. Мелатонин влияет на активность фибробластов и регенерацию костей, способствуя дифференцировке остеобластов, и соответственно, остеогенезу, в то же время он нейтрализует свободные радикалы, тем самым ингибируя резорбцию кости [22–23]. Гормон также стимулирует синтез коллагеновых волокон I типа – самых прочных волокон костной ткани [24].

Белок RANKL (аббревиатура англ. the receptor activation of nuclear factor- κ B ligand) играет важную роль в дифференцировке и пролиферации остеокластов [25]. Другой протеин, остеопротегерин (OPG), препятствует его биологическому потенциалу. Белки RANKL и OPG играют важную роль в развитии болезней пародонта, вызванных повышением регуляции RANKL и подавлением OPG [26]. Мелатонин изменяет эти процессы, модулируя молекулярную триаду OPG/RANK/RANKL [27].

Считается, что увеличение уровня мелатонина слюны может усилить защитный ответ организма на воспалительный процесс в пародонте. Исследование E.Y. Choi [28] показало, что в макрофагах мелатонин подавляет продукцию оксида азота (NO) и интерлейкина-6 (IL-6), индуцированную липополисахаридом (LPS) из *P. intermedia* – бактерии, ассоциированной как основной причинный фактор воспалительного заболевания пародонта. Исследования уровней мелатонина в слюне [22, 29] и зубодесневой жидкости [29] показали, что по мере прогрессирования болезней пародонта уровень гормона в слюне и зубодесневой жидкости уменьшался, доказывая тем самым защитную роль мелатонина от воздействия внешних бактериальных агентов, что актуально при заболеваниях пародонта [22, 29].

Мелатонин и герпетическая инфекция. Группой бразильских ученых для активизации процесса регрессии симптомов инфекции вируса герпеса был разработан препарат, содержащий 2,5 мг мелатонина и 100 мг SB-73 (смесь магнезии, фосфата, жирных кислот и белка, экстрагированного из *Aspergillus oryzae*). У 95,7% пациентов была отмечена полная регрессия инфекции после 7 дней лечения препаратом по сравнению с 85,3% больных, получавших ацикловир в течение этого же времени [30].

Известные эффекты SB-73 в отношении компонентов иммунной системы включают стимуляцию продукции Т-лимфоцитов и цитокинов, в частности интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона-гамма (INF γ), что приводит к повышенной активности естественных киллеров (NK) [30–31].

Мелатонин и кандидоз. T. Yavus и соавт. установили, что мелатонин проявил свои защитные эффекты иммуномодулятора при септикопиемии у экспериментальных крыс, вызванной бактериальным липополисахаридом. Ежедневные внутривенные инъекции гормона (200 мкг/кг) уменьшали уровни

IL-6 и ускоряли реконвалесценцию и у животных с кандидозным сепсисом. Уровни молекул адгезии и TNF- α у леченных мелатонином септических крыс были снижены по сравнению с уровнями контрольной группы, не получавшей мелатонина [32].

Некоторые результаты исследований подтверждают, что мелатонин усиливает фагоцитарную активность и в то же время уменьшает окислительный стресс, возникающий при кандидозе [33–34].

Мелатонин и стоматологические материалы. Метакрилатные мономеры стоматологических материалов высвобождаются из реставраций в полость рта и пульпу, откуда они получают доступ к другим тканям и органам. Такие мономеры проявляют токсические свойства во многих исследованиях *in vivo* и *in vitro*, включая цитотоксичность и генотоксичность (разрывы и различные изменения ДНК, включая окислительные модификации), и значительная часть этих эффектов объясняется окислительным действием этих соединений [35–36].

Стратегия профилактики предполагает необходимость использования хорошо известных антиоксидантов. Мелатонин является одним из таких антиоксидантов, и его метаболиты также являются мощными антиоксидантами [37–41].

Ряд исследований подтверждает его способность предотвращать повреждение ДНК, вызванное токсичными химическими веществами и ионизирующей радиацией [5, 42]. Кроме того, результаты многих исследований, выполненных *in vitro*, подтверждают защитные эффекты мелатонина в нормальных клетках против нескольких агентов, присутствующих в окружающей среде, включая свинец [21, 43], мышьяк и фторид, как по отдельности, так и в комбинации [44–45].

Мелатонин и рак полости рта. Мелатонин проявляет противоопухолевую активность через несколько биологических механизмов, включая антипролиферативные действия, стимуляцию противоракового иммунитета, модуляцию экспрессии онкогена и противовоспалительные, антиоксидантные и антиангиогенные эффекты [46]. Гормон усиливает противоопухолевую активность IL-2 [47]. Он является доказанным мощным цитостатическим препаратом как в условиях лаборатории, так и в естественной среде (*in vitro*, а также *in vivo*) [48–50]. При физиологически циркулирующих концентрациях мелатонин также ингибирует пролиферацию раковых клеток [51].

E. Nakamura и соавт. высказали предположение, что экзогенное восстановление экспрессии рецептора мелатонина 1A (MTNR1A) ингибирует рост клеток полости рта с плоскоклеточной карциномой, лишенных его экспрессии. При предраковых заболеваниях ротовой полости, таких как лейкоплакия и красный плоский лишай, в их патогенезе также участвуют активные формы кислорода. В свете этих исследований важность мелатонина в канцерогенезе в полости рта очевидна [52].

Мелатонин и зубные имплантаты. В исследованиях влияния различных веществ (тромбоцитарный фактор роста [53], морфогенетические белки [54], гормон роста и мелатонин [55]) на остеогенез при имплантации сообщается, что мелатонин является важным посредником в стимуляции формирования кости, способствуя дифференцировке остеобластов [56–57]. Доказано, что он также влияет на предшественников костных клеток в костном мозге крыс [58]. В исследовании J.L. Calvo-Guirado и др. (2010) спустя 4 недели после введения имплантата мелатонин с коллагенизированной свиной костью значительно усиливал остеointegrацию и уменьшал резорбцию альвеолярного гребня по сравнению с костью свиньи без мелатонина [59].

В работах японских ученых отмечено усиление остеointegrации у крыс с титановыми имплантатами голеней, получавших внутрибрюшинные инъекции мелатонина в дозировке 100 мкг/кг в течение 4 недель после имплантации. Кроме того, после введения мелатонина и рекомбинантного человеческого фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) путем внутрибрюшинной инъекции у самок крыс наблюдались новообразованная кость и мощные костные трабекулы в непосредственном контакте с имплантированными поверхностями [60].

Таким образом, в процессе долгой истории исследований мелатонина выявились следующие положительные аспекты его эффектов: он образуется эндогенно, нетоксичен, он проникает во все клетки и жидкости организма, стимулирует ряд ферментов антиоксидантной защиты. Гормон может оказать положительное воздействие при лечении некоторых патологий полости рта благодаря своим многочисленным полезным для организма свойствам [61].

Литература/References

1. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes / A.B. Lerner [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 1958. – Vol. 80, № 10. – Article 2587.
2. Mccord, C.P. Evidence associating pineal gland function with alterations in pigmentation / C.P. Mccord, F.P. Allen // *Journal of Experimental Zoology*. – 1917. – Vol. 23, № 1. – P. 207–224.
3. Melatonin in diseases of the oral cavity / G. Gómez-Moreno [et al.] // *Oral Diseases*. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 242–247.
4. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation / R.J. Reiter [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 917. – P. 376–386.
5. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D.X. Tan [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 28–42.
6. Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity / M. Czesnikiewicz-Guzik [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2007. – Vol. 58, № 3. – P. 5–19.
7. Reiter, R.J. Melatonin: the chemical expression of darkness / R.J. Reiter // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 1991. – Vol. 79, № 1–3. – P. 153–158.
8. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress / A. Cutando [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2007. – Vol. 78, № 3. – P. 576–583.
9. Melatonin: potential functions in the oral cavity / A. Cutando [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2007. – Vol. 78, № 6. – P. 1094–1102.
10. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin / E. Gitto [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 128–139.
11. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 1–9.
12. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrilo-Vico [et al.] // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 189–200.
13. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines / S. Garcia-Maurino [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2000. – Vol. 29, № 3. – P. 129–137.
14. Therapeutic treatments potentially mediated by melatonin receptors: potential clinical uses in the prevention of osteoporosis, cancer and as an adjuvant therapy / P.A. Witt-Enderby [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 297–305.
15. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives / D.P. Cardinali [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 81–87.
16. Possible involvement of melatonin in tooth development: expression of melatonin 1a-receptor in human and mouse tooth germs / S. Kumasaka [et al.] // *Histochemistry and Cell Biology*. – 2010. – Vol. 133, № 5. – P. 577–584.
17. Mechin, J.A. Action of cariogenic diet on fixation and retention of skeleton and teeth strontium in rats / J.A. Mechin, C. Toury // *Revue Odonto-Stomatologique*. – 1973. – Vol. 20, № 1. – P. 55–59.
18. Structural basis of the anti-inflammatory activity of melatonin / N. De La Rocha [et al.] // *Arzneimittel-Forschung*. – 2007. – Vol. 57, № 12. – P. 782–786.
19. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease / A. Cutando [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2006. – Vol. 77, № 9. – P. 1533–1538.
20. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease / M.A. Taubman [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2005. – Vol. 76, № 11. – P. 2033–2041.
21. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis / C.C. Tsai [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2005. – Vol. 40, № 5. – P. 378–384.
22. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients // A. Cutando [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2003. – Vol. 35, № 4. – P. 239–244.
23. Melatonin expression in periodontal disease / G. Gómez-Moreno [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2007. – Vol. 42, № 6. – P. 536–540.
24. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells *in vitro* / O. Nakade [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 1999. – Vol. 27, № 2. – P. 106–110.
25. Boyle, W.J. Osteoclast differentiation and activation / W.J. Boyle, W.S. Simonet, D.L. Lacey // *Nature*. – 2003. – Vol. 423, № 6937. – P. 337–342.
26. Expression of RANKL and OPG m-RNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction / D. Liu [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2003. – Vol. 11, № 1. – P. 17–21.
27. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling / S. Theoleyre [et al.] // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 457–475.
28. Melatonin inhibits Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of Nitric Oxide and inter-

leukin-6 in murine macrophages by suppressing NF-Kb and STAT1 activity / E.Y. Choi [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2011. – Vol. 50, № 2. – P. 197–206.

29. *Srinath, R.* Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease / R. Srinath, A.B. Acharya, S.L. Thakur // Journal of Periodontology. – 2010. – Vol. 81, № 2. – P. 277–283.

30. Melatonin and viral infections / E. Bonilla [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 73–79.

31. *Duran, N.* Characterization of an aggregated polymer from *Penicillium Sp.* (PB-73 Strain) / N. Duran, O. Da-Silva-Nunes // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 1990. – Vol. 23, № 12. – P. 1289–1302.

32. Effects of melatonin on *Candida* sepsis in an experimental rat model / T. Yavuz [et al.] // Advances in Therapy. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 91–100.

33. Phagocytosis of *Candida Albicans* and superoxide anion levels in ring dove (*Streptopelia risoria*) heterophils: effect of melatonin / M.P. Terrón [et al.] // Journal of Neuroendocrinology. – 2003. – Vol. 15, № 12. – P. 1111–1115.

34. Comparative study of the heterophil phagocytic function in young and old ring doves (*Streptopelia risoria*) and its relationship with melatonin levels // M.P. Terrón [et al.] // Journal of Comparative Physiology B. – 2004. – Vol. 174, № 5. – P. 421–427.

35. Perspectives on the use of melatonin to reduce cytotoxic and genotoxic effects of methacrylate-based dental materials / J. Blasiak [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2011. – Vol. 51, № 2. – P. 157–162.

36. *Schweickl, H.* Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers / H. Schweickl, G. Spagnuolo, G. Schmalz // Journal of Dental Research. – 2006. – Vol. 85, № 10. – P. 870–877.

37. Melatonin alters cell death processes in response to age-related oxidative stress in the brain of senescence-accelerated mice / B. Caballero [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 106–114.

38. *Joo, S.S.* Melatonin induces apoptotic death in Incap cells via P38 and JNK pathways: therapeutic implications for prostate cancer / S.S. Joo, Y.M. Yoo // Journal of Pineal Research. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 8–14.

39. Melatonin induces pro-apoptotic signaling pathway in human pancreatic carcinoma cells (PANC-1) / A. Leja-Szpak [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 248–255.

40. Melatonin inhibits arsenite-induced peripheral neurotoxicity / A.M.Y. Lin [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 64–70.

41. Protective effect of melatonin against the inflammatory response elicited by crude venom from isolated nematocysts of *Pelagia Noctiluca* (Cnidaria, Scyphozoa) / A. Marino [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 56–69.

42. *Karbownik, M.* Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants / M. Karbownik, A. Lewinski, R.J. Reiter // International Journal of Biochemistry and Cell Biology. – 2001. – Vol. 33, № 8. – P. 735–753.

43. *Pant, H.H.* Evaluation of *in vitro* anti-genotoxic potential of melatonin against arsenic and fluoride in human blood cultures / H.H. Pant, M.V. Rao // Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2010. – Vol. 73, № 6. – P. 1333–1337.

44. *El-Sokkary, G.H.* Prophylactic effect of melatonin in reducing lead-induced neurotoxicity in the rat / G.H. El-Sokkary, E.S. Kamel, R.J. Reiter // Cellular and Molecular Biology Letters. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 461–470.

45. *Reiter, R.J.* Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection / R.J. Reiter, L.C. Manchester, D.X. Tan // Current Neuropharmacology. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 194–210.

46. *Reiter, R.J.* Mechanisms of cancer inhibition by melatonin / R.J. Reiter // Journal of Pineal Research. – 2004. – Vol. 37, № 3. – P. 213–214.

47. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression and cancer risk: a review / R.J. Reiter [et al.] // Critical Reviews in Oncogenesis. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 303–328.

48. Melatonin induces apoptosis in human neuroblastoma cancer cells / G. García-Santos [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2006. – Vol. 41, № 2. – P. 130–135.

49. Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin / V. Martín [et al.] // Cancer Research. – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 1081–1088.

50. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer / S.C. Miller [et al.] // International Journal of Experimental Pathology. – 2006. – Vol. 87, № 2. – P. 81–87.

51. *Mirick, D.K.* Melatonin as a biomarker of circadian dysregulation / D.K. Mirick, S. Davis // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 3306–3313.

52. Frequent silencing of a putative tumor suppressor gene melatonin receptor 1A (MTNR1A) in oral squamous-cell carcinoma / E. Nakamura [et al.] // Cancer Science. – 2008. – Vol. 99, № 7. – P. 1390–1400.

53. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs / S.E. Lynch [et al.] // Journal of Periodontology. – 1991. – Vol. 62, № 11. – P. 710–716.

54. *Cook, J.J.* Mitogenic effects of growth hormone in cultured human fibroblasts. Evidence for action via local insulin-like growth factor I production / J.J. Cook, K.M. Haynes, G.A. Werther // Journal of Clinical Investigation. – 1988. – Vol. 81, № 1. – P. 206–212.

55. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model: a histologic, histomorphometric and densitometric study / I.F. Tresguerres [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2002. – Vol. 13, № 6. – P. 631–636.

56. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells / A. Conti [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2000. – Vol. 28, № 4. – P. 193–202.

57. The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma / M.D. Maldonado [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 1–11.

58. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger / D.X. Tan [et al.] // Endocrine Journal. – 1993. – Vol. 1. – P. 57–60.

59. Actions of melatonin mixed with collagenized porcine bone versus porcine bone only on osteointegration of dental implants / J.L. Calvo-Guirado [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2010. – Vol. 48, № 3. – P. 194–203.

60. Effect of FGF-2 and melatonin on implant bone healing: a histomorphometric study / M. Takechi [et al.] // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 2949–2952.

61. A new perspective in oral health: potential importance and actions of melatonin receptors MT1, MT2, MT3, And RZR/ROR in the oral cavity / A. Cutando [et al.] // Archives of oral biology. – 2011. – Vol. 56, № 10. – P. 944–950.

Честных Елена Валерьевна (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. (4822) 34-86-41; e-mail: elenachestnyh@mail.ru.