

УДК 612.018.2:57.017.35:611.018.4

В. Я. Березовський, І. Г. Літовка,
О. С. Костюченко, Р. В. Янко

Вплив мелатоніну на процеси фізіологічної регенерації кісткової тканини молодих та дорослих щурів

Надійшла до редакції 12.02.08

Досліджувався вплив 28-денного перорального введення екзогенного мелатоніну у дозі 1 мг/кг на процеси фізіологічного ремоделювання кісткової тканини 3- та 9-місячних щурів-самців лінії Вістар. Виявлено, що вихідна концентрація мелатоніну у 9-місячних щурів вища, ніж у щурів віком 3 місяці. Показано достовірне збільшення концентрації мелатоніну у сироватці крові молодих та дорослих дослідних щурів на 50 та 25.6 % відповідно, достовірне збільшення активності лужної фосфатази у кістковій тканині обох досліджуваних груп тварин та її зменшення у сироватці крові 9-місячних щурів і тенденцію до зниження у 3 місяці. Підвищення ендогенного рівня гормону супроводжувалося достовірним збільшенням активності кислої фосфатази у 1.6 і 1.3 рази та концентрації глікозаміногліканів у сироватці крові у 3.1 і 1.4 рази для 3- та 9-місячних щурів відповідно. Експресія гена інсуліноподібного фактора росту-I у тварин обох досліджуваних груп мала тенденцію до підвищення. Зроблено висновок, що введення мелатоніну у дозі 1 мг/кг значно інтенсифікує фізіологічне ремоделювання як у молодих, так і дорослих щурів.

ВСТУП

У космічному польоті на організм людини впливає комплекс факторів: невагомість, космічне випромінювання, нервово-емоційне напруження. Крім того, існує не менш важлива проблема порушення синхронності фізіологічних функцій — десинхроноз. У нових умовах організм деякий час продовжує функціонувати по-старому, а потім поступово починає звикати до нового розкладу дня. Ашоффом вперше показана динаміка взаємодії фізіологічних ритмів у добовому циклі ссавців [2].

Припускають, що послабити десинхроноз можна за допомогою сучасних наукових методів, наприклад шляхом ритмічного впливу світловими, звуковими, тепловими сигналами за спеціально підбраною програмою їхньої зміни [7].

Процес фізіологічної регенерації кісткової тканини у ссавців відбувається безперервно протягом усього життя. Він контролюється центральними нейрогенними, системними гормонами, серед яких найбільш дослідженими є паратиреоїдний гормон, кальцитонін та гормон росту, а також локальними гуморальними факторами росту — природними поліпептидами, близькими до гормонів, що діють на кісткову тканину через аутокринні, паракринні та ендокринні механізми [11, 12, 15]. В останні роки виявлена велика кількість ростових факторів та гормонів, які здійснюють різнонапрямлені впливи на масу, процеси ремоделювання кісткової тканини тощо. Серед них мелатонін — основний гормон епіфізу. Показано, що мелатонін, який здійснює контроль над темпами старіння, ростом пухлин та репродуктивними функціями, регулює кров'яний тиск, також активно впливає на кісткову

тканину [11, 17]. Мелатонін, отриманий синтетичним шляхом, рекомендовано як адаптогенний засіб при підвищених навантаженнях на організм, а також при інших станах. Остаточний спектр терапевтичної дії мелатоніну не визначений.

Біоритмологічна структура гомеостазу кісткової тканини носить пластичну і легко модифікується змінами умов зовнішнього середовища: рівня рухової активності, ритму світло/темрява, режиму харчування [16]. Показано, що порушення фотоперіодів може призводити до інтенсифікації або гальмування ремоделювання кістки [17]. Є точка зору, що і мелатонін регулює циркадні ритми метаболізму кістки. Він діє опосередковано, шляхом зміни концентрацій ендогенних факторів — паратиреоїдного та тиреоїдного гормону, інсуліноподібного фактора росту-1. Крім того, мелатонін виконує функції модулятора диференціації остеобластів та остеокластів [18], сприяє мінералізації матриксу у культурі, посилює синтез колагенових та неколагенових білків кісткового матриксу, гальмує розвиток остеопенії, активуючи секрецію гормону росту у щурів [20]. Сучасними дослідженнями показано, що ритми синтезу мелатоніну в організмі людей і тварин також обмежуються періодичністю світла і темряви, а з віком рівень його експресії в організмі знижується.

Таким чином, постає питання про можливість регуляції інтенсивності процесів фізіологічної регенерації кісткової тканини у тварин різного віку шляхом змінювання добового рівня мелатоніну в крові.

Мета роботи — дослідити можливість застосування екзогенного мелатоніну для модулювання процесів фізіологічної регенерації кісткової тканини у щурів віком 3 та 9 місяців.

МЕТОДИКА

Досліди тривалістю 28 днів виконано у весняний період на 34 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 та 9 місяців. Тварин розподілили по групах таким чином: I, II — контрольні та дослідні 3-місячні щури, III і IV — контрольні та дослідні 9-місячні щури. Протягом експерименту всі тварини перебували в уніфікованих умовах зі стандартним раціоном харчування та природним

циклом світло/темрява (тривалість освітлення: від 6 год 30 хв до 17 год 30 хв) і мали вільний доступ до води.

Тваринам досліджуваної груп перорально у дозі 1 мг/кг маси тіла вводили 1 мл водної суспензії мелатоніну (Unipharm Inc., США) о 17 год, тобто у той час, коли його фізіологічна концентрація була мінімальною. Одночасно контрольним щурам вводили еквівалентну кількість дистильованої води.

У всіх групах щурів щотижня натщесерце реєстрували масу тіла кожної особини. Загальний стан тварин та інтенсивність метаболізму кісткової тканини контролювали за допомогою фізіологічних та біохімічних методів дослідження. Досліди проводилися з виконанням міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин.

Матеріалом для досліджень були свіжовидані стегнові кістки щурів, печінка та сироватка крові, які одержували від декапітованих під рауш-наркозом тварин. Біохімічні показники фізіологічної регенерації кісткової тканини визначали за допомогою спектрофотометричних, імуноферментних методів та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У сироватці крові та кістковій тканині визначали показники формування КТ: концентрацію мелатоніну з допомогою стандартних наборів реактивів (фірма «Buhlmann», Швейцарія), активність лужної фосфатази (КФ 3.1.3.1, фірма «Лахема», Чехія) та її кістковий ізофермент, показники резорбції кісткової тканини — загальну каталітичну активність кислої фосфатази (КФ, КФ 3.1.3.2) та тартратрезистентну кислоту фосфатазу (фірма «Лахема», Чехія), концентрацію глікозаміногліканів за методом Кляцкіна [6].

Для дослідження змін біофізичних властивостей кісткової тканини визначалась маса кісток шляхом зважування на торсійних терезах типу ВТ з межею визначення 500 мг та точністю до 1 мг цілих стегнових кісток у дистильованій воді та на повітрі. Об'єм зразків розраховувався за формулою $V = (M_{\text{на пов.}} - M_{\text{у воді}}) / d$, де d — густина води, що дорівнює 0.996 при 20 °С, M — маса зразка. Розраховувалась щільність кісток за формулою $P = M/V$. Вимірювалась загальна довжина стегнової кістки (відстань від голівки кістки до площини, що проходить через найнижчі точки латерального та медіального ми-

щелків) та сагітальний діаметр середини діафізу стегнової кістки [1].

Рівень експресії гена інсуліноподібного фактора росту-1 (ІПФР-1) визначали у гомогенаті печінки. Для цього 20 мг печінки гомогенізували у 375 мл розчину «Рибозоль-А».

По закінченні процедури проби зберігали при -70°C до проведення полімеразної ланцюгової реакції.

За маркерний ген (внутрішнього контролю рівня експресії мРНК) приймали ген GAPDH (glyceraldehydephosphate dehydrogenase). Для виділення РНК та видалення слідів геномної ДНК у зразках використовувались набори «Рибозоль» («AmpliSens», Москва, Росія) та 1 U RNase-free DNase (Sigma, USA) відповідно. Реакція оберненої транскрипції проводилась з використанням стандартних наборів «Реверта-L-100» («AmpliSens», Москва, Росія). Кількість специфічної РНК подавалась як добуток площі смуги на інтенсивність її світіння за допомогою програми «BioTestColor». Рівень експресії гена в умовних одиницях розраховувався як відношення кількості специфічної РНК до кількості маркерної GAPDH-РНК у тому ж зразку.

Цифрові дані оброблялись з використанням пакету програмного забезпечення Magellan 3.0, програми Microsoft Excell 2003. Для визначення достовірності відмінностей між двома вибірками використовували *t*-критерій Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У наших дослідженнях виявлено збільшення маси тіла молодих тварин контрольної (I) та експериментальної (II) груп протягом 28 діб експерименту. Відносний приріст маси тіла тварин I групи за 1-й тиждень становив 10.7 %, на кінець 2-го і 3-го тижнів — 36.3 % та 52.3 % відповідно, і в кінці експерименту склав 73.8 %. У тварин II групи, яким вводили мелатонін, цей показник за 1-й тиждень дорівнював 28.72 %, на кінець 2-го і 3-го тижня — 35.6 % та 71.3 % відповідно. Відносний приріст маси тіла у тварин цієї групи на кінець експерименту становив 95.5 % і був значно вищим від значень контрольної групи (рис. 1).

Маса стегнових кісток щурів II групи після закінчення експерименту була лише на 2.5 %

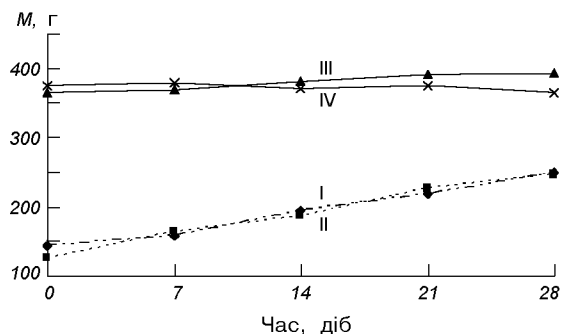


Рис. 1. Значення маси M тіла щурів під час експерименту: I, II — контрольні та дослідні 3-місячні щури; III, IV — контрольні та дослідні 9-місячні щури

нижчою порівняно з контрольними значеннями. Співвідношення маси стегнової кістки до маси тіла як у контрольних щурів, так і у тварин, яким вводили мелатонін у кінці експерименту, було однаковим і становило 0.002. У дослідженнях ми не спостерігали змін щільності стегнових кісток у тварин II групи порівняно з контролем. Об'єм мав тенденцію до зниження. Загальна довжина та сагітальний діаметр стегнових кісток у досліджуваних тварин не відрізнялися від контрольних значень і дорівнювали 32.7 ± 0.37 та 3.19 ± 0.09 мм відповідно.

У 9-місячних тварин контрольної групи збільшення маси тіла було повільнішим порівняно з 3-місячними щурами. Відносний приріст маси тіла тварин III групи за 1-й тиждень становив 0.95 %, за 2-й і 3-й тиждень — 4.04 та 7.1 % відповідно, і в кінці експерименту склав 7.45 %. У тварин IV групи маса тіла змінювалася нерівномірно протягом 28 діб. Відносний приріст маси за 1-й тиждень дорівнював 0.92 %. За 2-й тиждень у тварин цієї групи спостерігалось незначне зниження маси тіла на 1.72 %. За 3-й тиждень відносний приріст маси тіла склав 0.21 %. У кінці експерименту маса тіла цих тварин знизилася на 2.5 % порівняно з вихідними даними для даної групи.

У щурів IV групи, яким вводили мелатонін, маса стегнових кісток після завершення експерименту мала тенденцію до підвищення порівняно з контролем. Відношення маси стегнової кістки до маси тіла у дорослих щурів контрольної та експериментальної груп було однаковим і

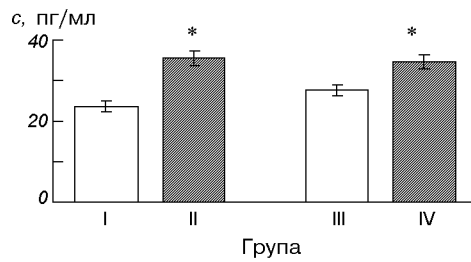


Рис. 2. Значення концентрації с мелатоніну у сироватці крові контрольних (I, III) та дослідних (II, IV) щурів. Зірочкою тут та на інших рисунках відмічено значення, що суттєво відрізняються від контрольних (довірча ймовірність понад 95 %)

становило 0.002 у кінці експерименту. Щільність та об'єм стегнової кістки у тварин IV групи не мали суттєвих змін порівняно з контрольними даними. У дорослих щурів експериментальної групи ми також не виявили змін довжини та сагітального діаметра стегнових кісток.

Відомо, що ріст кісток відбувається нерівномірно протягом онтогенезу. У молодих тварин закономірно відбувається активна мінералізація кісткової тканини, комбінування росту кісток у довжину і ширину, характерне для даного періоду остеогенезу, формування кісткової маси [3, 8]. Тенденція до зменшення об'єму стегнової кістки може бути наслідком незначного зниження активності остеогенних клітин периосту та активації остеокластів на поверхні кістки під впливом гормонального модулювання метаболізму. У той же час у дорослих тварин відбувається лише заміна застарілих елементів, а темпи формування й руйнування кісткової тканини зазвичай врівноважені [9].

У контрольній групі I молодих щурів фізіологічна концентрація мелатоніну у крові становила 23.67 пг/мл. Введення екзогенного мелатоніну у дозі 1 мг/кг о 17 год щурам II групи призвело до достовірного збільшення його загальної концентрації у сироватці крові до 36.5 пг/мл, що на 50 % вище, ніж у молодих інтактних тварин (рис. 2). У 9-місячних щурів, за нашими даними, концентрація мелатоніну у сироватці крові контрольної групи III була дещо вищою, ніж у 3-місячних тварин, і становила 27.58 пг/мл. Після введення мелатоніну дорослим щурам IV групи його концентрація достовірно підвищилася до 34.65 пг/мл, що на

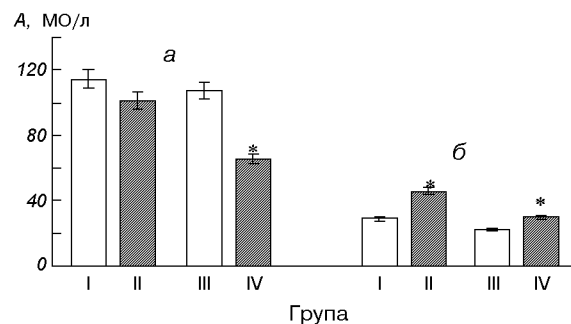


Рис. 3. Показник А активності лужної (а) та кислій (б) фосфатази у сироватці крові контрольних (I, III) та дослідних (II, IV) щурів

25.6 % вище, ніж у контролі. Протягом доби рівень мелатоніну у щурів за даними багатьох досліджень досягає свого максимуму о 2 год з наступним поступовим зниженням. Його мінімальну концентрацію відмічено о 17 год [16].

Зважаючи на добові флуктуації рівня мелатоніну у сироватці щурів, у експерименті після введення мелатоніну о 17 год нам вдалося досягти значення його концентрації, яке відповідало 6 год 30 хв доби.

Активність остеобластів (клітин, які формують нову тканину) та остеокластів (клітин, що відповідають за її резорбцію) оцінювали за активністю характерних для цих клітин біохімічних показників у сироватці крові та кістковій тканині.

Показано, що пероральне введення мелатоніну о 17 год викликало тенденцію до зниження активності лужної фосфатази у сироватці крові досліджуваних щурів II групи (рис. 3).

Ці дані збігаються з результатами інших досліджень [16, 17], в яких показано обернено пропорційну залежність між інтенсивністю добової секреції мелатоніну та активністю лужної фосфатази сироватки крові у молодих щурів за фізіологічних умов. Високі рівні мелатоніну, характерні для нічного періоду, супроводжувалися тенденцією до зниження активності цього фермента у сироватці крові. Однак у щурів II групи спостерігалася достовірне зростання активності лужної фосфатази у кістковій тканині в 1.5 раза порівняно з контрольними даними (рис. 4, а). Таким чином, при збільшенні концентрації мелатоніну у крові відзначено обернено пропорційну залежність між активністю луж-

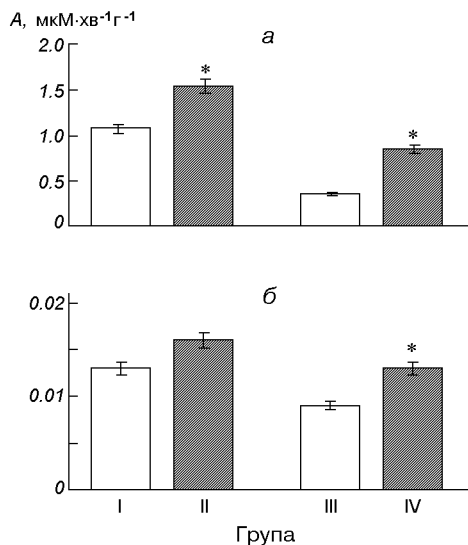


Рис. 4. Показник А активності лужної (а) та кислій (б) фосфатази у кістковій тканині контрольних (I, III) та дослідних (II, IV) щурів

ної фосфатази у сироватці крові та пряму залежність у кістковій тканині.

Відомо, що мелатонін стимулює диференціацію остеобластів з клітин остеобластної лінії у культурі [18]. Підвищення активності лужної фосфатази у кістковій тканині за нашими даними, ймовірно, може бути наслідком появи великої кількості зрілих остеобластів та активації експресії гена цього ферменту, викликане зростанням загального рівня мелатоніну в організмі.

У молодих щурів після введення мелатоніну активність кислій фосфатази у сироватці крові підвищилася у 1.6 раза відносно вихідних даних (рис. 3). У кістковій тканині активність цього ферменту мала тенденцію до збільшення (рис. 4, б). Активність тартратрезистентної кислій фосфатази у сироватці крові дослідних щурів залишалася стабільною. Отримані результати узгоджуються з даними про ключову роль остеобластів у дозріванні остеокластів та активації резорбції кісткової тканини [10, 19].

Співвідношення ЛФ/КФ (лужна фосфатаза/кисла фосфатаза) та ЛФ/ТРКФ (лужна фосфатаза/тартратрезистентна кисла фосфатаза) у сироватці крові контрольних молодих щурів дорівнювало 3.96 та 7.23 відповідно. Варто заува-

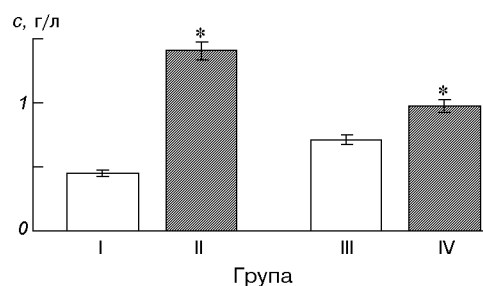


Рис. 5. Значення концентрації с глікозаміногліканів у сироватці крові контрольних (I, III) та дослідних (II, IV) щурів

жити, що у досліджуваних тварин співвідношення ЛФ/КФ у сироватці крові майже не змінювалося порівняно з контролем і дорівнювало 4, тоді як співвідношення ЛФ/ТРКФ виявилось в 1.2 раза нижчим порівняно з контрольними тваринами і дорівнювало 6.09. У кістковій тканині контрольних тварин співвідношення ЛФ/КФ становило 82.3, у тварин II групи співвідношення ЛФ/КФ було вищим в 1.3 раза і дорівнювало 103.3. Паралельне вірогідне зростання активності лужної фосфатази у кістковій тканині та кислій фосфатази у сироватці крові може свідчити про зміни у балансі процесів ремодельовання кісткової тканини, зумовлені впливом мелатоніну.

Підвищення концентрації глікозаміногліканів у сироватці крові характеризує певні порушення метаболізму протеогліканів [4]. Відомо, що глікозаміноглікани забезпечують поперечні зв'язки між окремими волокнами колагену. Крім того, вони беруть участь у біосинтезі внутрішньокісткового колагену, забезпечують впорядкованість та міцність бічних з'єднань колагенових фібрил. У проведених експериментах нами було зафіксовано вірогідне підвищення концентрації глікозаміногліканів у сироватці крові щурів II групи в 3.1 раза порівняно з вихідними даними (рис. 5), що може призводити до послаблення структурного зв'язку між волокнами колагену у кістковій тканині.

За даними сучасної літератури мінералізація кістки супроводжується якісними змінами глікозаміногліканів — сульфатовані сполуки замінюються нессульфатованими. Існує гіпотеза, згідно з якою у процесі мінералізації гліко-

заміноглікани активно зв'язують Ca^{2+} [5, 13].

Численними дослідженнями показано, що інсуліноподібний фактор росту-I важливий стимулятор процесів новоутворення кісткової тканини *in vivo* та *in vitro* [14, 15]. Поряд з тим цей фактор росту стимулює резорбтивні процеси *in vitro*, впливаючи на дозрівання остеокластів та обумовлюючи формування остеокластів з попередників. Також встановлено пряму кореляцію між рівнем інсуліноподібного фактора росту-I та концентрацією ендogenous мелатоніну [15, 17]. У проведеному нами експерименті введення мелатоніну у добовому мінімумі його природнього синтезу викликало лише тенденцію до збільшення рівня експресії мРНК інсуліноподібного фактора росту-I у печінці молодих щурів.

У дорослих 9-місячних щурів активність лужної фосфатази у сироватці крові вірогідно знизилася у 1.6 раза порівняно з контролем (рис. 3), тоді як у кістковій тканині активність цього ферменту була у 2.4 раза достовірно вищою за вихідні дані (рис. 4, а).

Активність кислої фосфатази у сироватці крові та кістковій тканині була достовірно вищою порівняно з контролем в 1.3 та 1.4 раза відповідно (рис. 4, б).

Співвідношення ЛФ/КФ та ЛФ/ТРКФ у сироватці крові контрольних 9-місячних щурів становило 4.83 та 6.05 відповідно. У досліджуваних тварин, яким вводили мелатонін у дозі 1 мг/кг, співвідношення ЛФ/КФ у сироватці крові було у 2.19 раза нижчим порівняно з контролем і дорівнювало 2.2. Співвідношення ЛФ/ТРКФ у тварин цієї групи було в 1.64 раза нижчим порівняно з контрольними даними і дорівнювало 3.7. У кістковій тканині тварин IV групи співвідношення ЛФ/КФ було вищим у 1.6 раза, ніж у контролі, і дорівнювало 65.38.

Введення екзогенного мелатоніну о 17 год супроводжувалося тенденцією до підвищення рівня експресії мРНК інсуліноподібного фактора росту-I у печінці 9-місячних щурів.

Концентрація глікозаміногліканів у сироватці крові досліджуваних щурів була у 1.4 раза вищою порівняно з контролем (рис. 5).

Результати роботи дозволяють зробити висновок про те, що пероральне введення екзогенного мелатоніну у дозі 1 мг/кг у період мінімуму його природнього синтезу в організмі дозволяє значно підвищити загальну концентрацію цього

гормону в сироватці крові 3- та 9-місячних щурів на 50 та 25.6 % відповідно. Зростання рівня мелатоніну у сироватці крові як молодих, так і дорослих щурів не супроводжується значними змінами остеометричних показників кістки, проте додаткове введення мелатоніну знижує активність лужної фосфатази у сироватці крові та підвищує її активність у кістковій тканині, а також інтенсифікує темпи резорбції кісткової тканини у молодих та дорослих щурів, про що свідчить підвищення активності кислої фосфатази та концентрації глікозаміногліканів у сироватці крові. Не виключено, що використання екзогенного мелатоніну може бути корисним для стабілізації процесу фізіологічної регенерації кісткової тканини в умовах гіпокінезії і невагомості.

1. Алексеев В. П. Остеометрия. — М.: Наука, 1966.— С. 148—152.
2. Ашофф Ю. Биологические ритмы. — М.: Мир, 1984.— Т. 1.—414 с.
3. Березовський В. Я., Літовка І. Г., Костюченко О. С. Фізіологічна регенерація кісткової тканини за умов дозованої нормобаричної гіпоксії // Фізіол. журн.— 2007.—53, № 6.—С. 40—45.
4. Григорьев А. И., Воложин А. И., Ступаков Г. П. Минеральный обмен у человека в условиях измененной микрогравитации // Пробл. косм. биол. — М.: Наука, 1994.—Т. 74.—214 с.
5. Замботти Д., Балагнани И. Химический состав и обмен хряща и кости // Механизмы регенерации костной ткани. — М.: Медицина, 1972.—С. 113—118.
6. Кляцкин С. А., Лифшиц Р. И. Определение гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных // Лабораторное дело.—1989.—№ 10.—С. 51—53.
7. Куприянович Л. И. Биологические ритмы и сон. — М.: Наука, 1976.—120 с.
8. Літовка І. Г. Вікові особливості реакції кісткової тканини щурів на дозоване зменшення парціального тиску у вдихуваному повітрі // Укр. Мед. Альманах.—2004.—7, № 3 (додаток).—С. 57—59.
9. Руководство по остеопорозу / Ред. Л. И. Беневоленская — М.: Бином, 2003.—524 с.
10. Brosch S., Redlich K., Pietschmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis // Acta med. austr.— 2003.—30, N 1.—P. 1—5.
11. Cardinali D. P., Ladizesky M. G., Boggio V. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives // J. Pineal Res.—2003.—N 34.—P. 81—87.
12. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I., Alobera-Gracia M. A., Mariano C. P., Jerez L. B. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.—2006.—N 1.—P. 151—157.
13. Frost H. Mathematical elements of lamella bone remodeling. — Springfield: Thomas books, 1964.—127 p.

14. McCarty T. L., Centrella M., Canalis E. Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures // *Endocrinology*.—1989.—N 124.—P. 301—309.
15. Ohlsson C., Bengtsson B., Isaksson Olle G. Growth Hormone and Bone // *Endocrine Rev.*—1998.—19, N 1.—P. 55—79.
16. Ostrowska Z., Kos-Kudla B., Nowak M., et al. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats // *Endocr. Regul.*—2003.—37, N. 4.—P. 163—174.
17. Ostrowska Z., Woikowska-Pokrywa K., Kos-Kudla B., et al. Melatonin and bone status // *Pol. Merkur. Lekarski.*—2006.—21, N 124.—P. 389—393.
18. Roth J. A., Byung-Gook Kim, Fei Song, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation // *J. Biol. Chem.*—1999.—274, N 45.—P. 22041—22047.
19. Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J. M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease // *Trends Mol. Med.*—2006.—12, N 1.—P. 17—25.
20. Wolden-Hanson T., Mitton D. R., McCants R. L., et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat // *Endocrinology*.—2000.—41, N 2.—P. 487—497.

INFLUENCE OF MELATONIN ON PROCESSES OF THE BONE TISSUE PHYSIOLOGICAL REGENERATION OF YOUNG AND ADULT RATS

V. A. Berezovskiy, I. G. Litovka, A. S. Kostjuchenko, R. V. Yanko

We studied the influence of 28-day administration of exogenous melatonin in a dose of 1 mg/kg on the processes of bone tissue physiological remodeling of 3- and 9-monthly rats-males. It is discovered that an initial concentration of melatonin is higher in adult rats, than in 3-monthly rats. We showed a significant increase of 50 % and 25.6 % in serum melatonin concentration for youths and adult experimental rats, respectively, a significant enhancement of alkaline phosphatase activity in bone tissue for both of the experimental groups of animals, its decline in the serum of 9-monthly rats and the tendency for a decline in 3-monthly ones. The increase of endogenous level of hormone was accompanied by a significant enhancement of acid phosphatase activity by a factor of 1.6 and 1.3 as well as of glicozaminoglikans serum concentrations by a factor of 3.1 and 1.4 for 3- and 9-monthly rats, respectively. IGF-I gene expression level for the animals in both of the groups under investigation had a tendency for an increase. The conclusion is made that administration of melatonin in a dose of 1 mg/kg intensifies considerably the process of bone tissue physiological remodeling both for young and for adult rats.