

Вплив серотоніну на метаболізм кісткової тканини

І.Г. Літовка

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; e-mail: litir@biph.kiev.ua

В огляді літератури представлено дані про дію серотоніну на метаболізм кісткової тканини. Розглянуто механізми за допомогою яких він впливає на формування та резорбцію кістки залежно від місця синтезу (центрального чи периферичного), а також клітин і підтипів рецепторів, які активуються. Висвітлюється низка питань для подальших досліджень, зокрема, взаємозв'язку доза–реакція та побічних ефектів під час хронічного та тривалого лікування різними селективними для серотоніну інгібіторами зворотного захоплення.

Ключові слова: серотонін; метаболізм; кісткова тканина.

ВСТУП

Кістка є високодинамічною тканиною, на метаболізм якої впливає безліч внутрішніх і зовнішніх сигнальних факторів. Різноманітні гормони, фактори росту та цитокіни регулюють скоординовану активність остеобластів і остеокластів. Дисбаланс цих процесів призводить до зниження маси і щільності кісткової тканини (КТ) і таких скелетних захворювань, як остеопороз [1, 2].

Останнім часом серотонін (5-гідрокситриптамін; 5-НТ) привертає увагу дослідників як важливий регулятор метаболізму КТ [3, 4]. Стає все більш зрозумілим, що за допомогою різних механізмів він впливає на формування і резорбцію кістки [5, 6]. Його дія на ремоделювання КТ може відрізнятися залежно від місця синтезу (центрального чи периферичного), а також клітин і підтипів рецепторів, які активуються [7]. У центральній нервовій системі (ЦНС) серотонінергічні нейрони діють через гіпоталамус, позитивно впливаючи на ріст кісток. Вважається, що серотонін кишкового походження (СКП), навпаки, пригнічує ріст кісток послабленням проліферації остеобластів через активацію рецепторів на преостеобластах. Є також докази його можливого синтезування в кісткових клітинах, щоб модулювати метаболізм КТ.

© І.Г. Літовка

Остеобласти, остеокласти та остецити мають механізми для синтезу серотоніну. Вони також експресують транспортер зворотного захоплення серотоніну (ТЗЗС). Розуміння ролі серотоніну в добре збалансованій системі моделювання та ремоделювання КТ є клінічно надзвичайно важливим. Ці дослідження можуть прояснити пов'язані з кісткою побічні ефекти ліків, які впливають на передачу сигналів серотоніну, включаючи селективні для нього інгібітори зворотного захоплення (СІЗЗС) та агоністи і антагоністи рецепторів [8–10]. Також це потенційно може спонукати до пошуку нових технологій у запобіганні та лікуванні патології кісткової системи.

Серотонін як сигнальна молекула в мозку та на периферії.

Серотонін найбільш відомий своєю функцією нейромедіатора в ЦНС. Вперше його виявив в 1937 р. італійський фізіолог Вітторіо Ерспамер на периферії під час пошуку сигнальних молекул, які можуть скорочувати гладеньку мускулатуру [11]. Він назвав цю сполуку «ентерамін» і описав її як головну секреторну молекулу ентохромафінних клітин (ЕХ). Майже через десятиліття Моріс Раппорт у співпраці з Арда Гріном та Ірвіном Пейджем (1948) виявили сполуку

в сироватці великої рогатої худоби, яка викликала скорочення кровоносних судин. Її назвали «серотоніном» [12, 13]. Структурний аналіз ентераміну і серотоніну довів, що вони є однією і тією самою молекулою [14]. Twarog і співавт. [15] у 1953 р. виявили серотонін у мозку свавців і припустили, що він відіграє роль нейромедіатора, а не гормону. Такої ж самої думки дотримуються інші автори, оскільки його все ще не визначили як білок, що виробляється органом, який діє поза цим органом і тому, швидше за все, є нейромедіатором [16].

Серотонін, в основному, є моноаміном, який виробляється в нейронах, розташованих в ядрах шва. Він посиляє імпульси до різних ділянок мозку, вивільняючись у синаптичну щілину та зв'язуючись із постсинаптичними рецепторами. Синтезується з триптофану через проміжний фермент триптофангідроксилазу (ТПГ). Встановлено дві його ізоформи ТПГ1 і ТПГ2 [17, 18]. Незважаючи на широке поширення, серотонін виробляється відносно невеликою кількістю клітин в організмі. Оскільки він не може подолати гетероенцефалічний бар'єр, то утворює два функціонально окремі пули, а саме в ЦНС та периферичній системі, які регулюються незалежно. Вплив серотоніну на КТ був вперше (2001 р.) продемонстрований двома незалежними групами дослідників. Вони показали наявність серотонінових рецепторів, нейромедіаторів і транспортерів у кісткових клітинах (остеобластах і остеокластах) [19, 20]. Докази щодо такого впливу накопичувалися повільно.

Несподіваний поворот і значний інтерес викликала публікація Yadav і співавт. [21–23] про механізм регулювання кісткової маси. Було виявлено, що СКП та серотонін мозкового походження (СМП) неоднаково впливають на метаболізм КТ. Перший зменшує проліферацію остеобластів і, таким чином, призводить до втрати кісткової маси, а другий – симпатичний викид, що, навпаки, сприяє формуванню кісток (рисунок).

Було показано, що механізм, залежний від білка 5, зв'язаного з рецептором ліпопротеїдів низької щільності, відповідає за структурування КТ, оскільки він перешкоджає експресії ТПГ1 і об'єднанню серотоніну в ЕХ. Це призводить до його з'єднання з рецептором серотоніну 1В, пригніченню відтоку цАМФ-чутливого зв'язуючого білка для зниження експресії цикліну D1 і проліферації остеобластів. З іншого боку, СМП передає сигнали вентромедіальним нейронам гіпоталамуса через рецептори Htr2c, що знижує епінеферін/симпатичний тонус. Цей знижений симпатичний відтік передається на β_2 -адренергічні рецептори на остеобласті, тим самим посилюючи формування КТ і зменшуючи її резорбцію [21].

У ЦНС серотонін синтезується кластерами нейронів, позначених В1–В9, які обмежені ядрами стовбура мозку і використовують ТПГ2. Цей фермент пригнічує швидкість синтезу серотоніну, розширює висхідні та низхідні аксональні проєкції більшості ділянок ЦНС і опосередковує широкий спектр його функцій. Кінці аксонів цих нейронів експресують ТЗЗС у своїх мембранах. Тому як тільки серотонін вивільняється з нервових закінчень і опосередковує свою дію на сусідні рецептори, він видаляється із синаптичної щілини. У серотонінергічних нервових закінченнях він дезамінується моноаміноксидазою А і перетворюється на 5-гідроксиіндол оцтову кислоту за допомогою альдегіддегідрогенази [25].

Більшість серотоніну знаходиться за межами ЦНС. Периферичний серотонін в основному синтезується в шлунково-кишковому тракті за допомогою ТПГ1: 95% його загального вмісту вивільняється в кишечник ЕХ-клітинами, де рівень експресії ТПГ1 вищий. ЕХ-клітини слизової оболонки кишечника є формою ентероендокринних клітин і джерелом переважної більшості серотоніну в організмі [26]. Вони використовують ТПГ1 для синтезу серотоніну.

Після того як ЕХ-клітини вивільняють серотонін у відповідь на хімічні та/або механічні подразники, він діє як паракринна сигнальна молекула на сусідні нервові волокна, епітеліальні та імунні клітини, які експресують рецептори серотоніну. Серотонін, що не транспортується в ЕХ-клітини, переміщується в кровотік, де він попадає в тромбоцити. Більшість серотоніну організму поглинається тромбоцитами, які також експресують ТЗЗС після його синтезу в шлунково-кишковому тракті [27]. Решта циркулює у вільному стані в сироватці, звідки дифундує в тому числі і в КТ. У пацієнтів,

які приймають СІЗЗС, вільний серотонін пригнічується від зворотного захоплення тромбоцитами та іншими клітинами, що призводить до загального підвищення вмісту серотоніну в тканинах, включаючи кістки [28, 29].

Тривалий час вважалося, що ЕХ-клітини кишечника є єдиним джерелом периферичного серотоніну [30]. Однак встановлення того факту, що останній синтезується ТПГ1, призвело до відкриття місцевих джерел його утворення, включаючи адипоцити [31], β -клітини панкреатичних ostrivtsiv [32, 33] та кісткові клітини [34, 35].

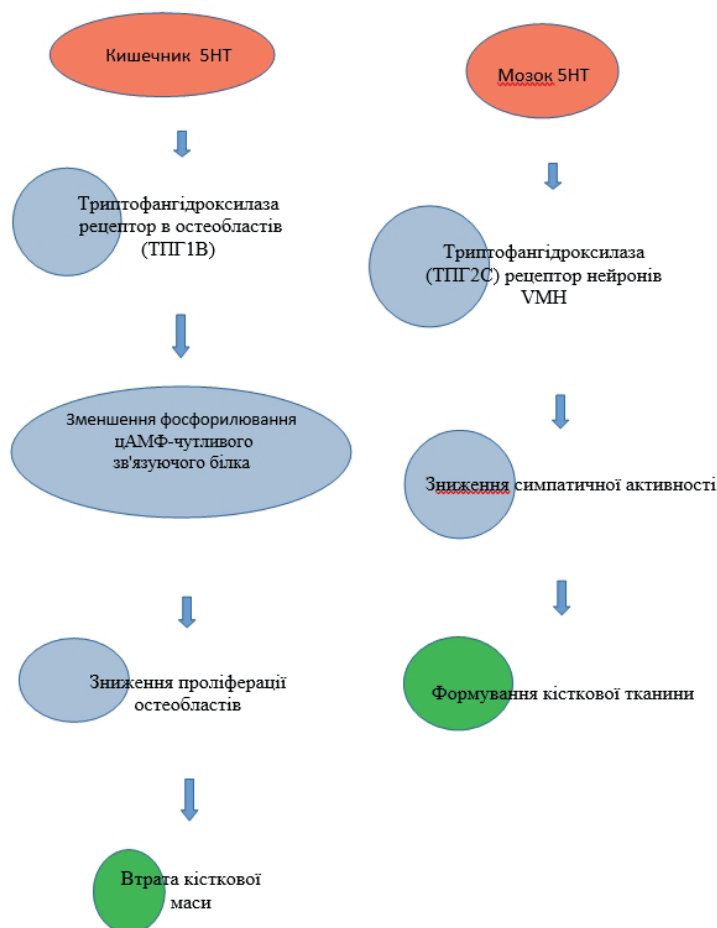


Схема протилежних ефектів серотоніну, мозкового та кишкового походження, на остеобласти. Рецептор триптофангідроксилаза (ТПГ1В), наявний в остеобласті, зв'язується з серотоніном кишкового походження і сприяє втраті кісткової маси, однак рецептор триптофангідроксилаза (ТПГ2С), який є у мозку, зв'язується з серотоніном, і сприяє формуванню кісток через передачу сигналів через β_2 -адренергічні рецептори на остеобласті [24]

Серотонін і ремоделювання кісткової тканини. Вважають, що СМП позитивно впливає на ріст кісток [36]. Повідомлялося про помірне підвищення щільності трабекулярної кістки в хребцях у мишей TRH2-/- обох статей (21–83 тиж) [37]. СКП, навпаки, є основним негативним регулятором проліферації остеобластів [35]. Проте не все так однозначно. Деякі розбіжності в дослідженнях, швидше за все, виникли через відмінності в моделях мишей (штам, вік і стать), а також методах і аналізах, які використовували різні дослідницькі групи [35]. Ця невідповідність призвела до подальшої дискусії про важливість СКП, оскільки його дію пов'язують зі щільністю КТ [38–41].

Клітини КТ експресують ТПГ1, ТЗЗС і 5-НТ. Залежно від активованого рецептора, серотонін потенційно може сприяти зростанню або пригніченню проліферації остеобластів. Його вплив на проліферацію остеобластів пов'язують з експресією 5-НТ1В – рецепторів преостеобластів [21]. Він має переважно проліферативну дію на остеокласти [36]. Активація рецепторів 5-НТ призводить до зниження симпатичного тону, що активується кальмодулінкіназою (СаМК)-залежним сигнальним каскадом. Знижений симпатичний тонус звільняє клітини КТ від впливу активації β_2 -адренорецепторів. Це може сприяти зростанню кісток за допомогою двох протилежних механізмів: підвищення проліферації остеобластів та інгібування проліферації та диференціації остеокластів [3].

Припущення про те, що СКП може змінювати співвідношення між остеобластами та остеокластами і пригнічувати ріст кісток, зумовило виникнення теорії, щодо полегшення перебігу остеопорозу внаслідок зниження вмісту кишкового серотоніну за допомогою інгібіторів ТПГ1. На моделях остеопорозу, які відтворювали на мишах та щурах, досліджували вплив інгібітора ТПГ1 і ТПГ2 – LP533401. Він погано всмоктується і погано проникає через гематоенцефалічний

бар'єр. Вважають, що його дії обмежуються, насамперед, ЕХ-клітинами [42]. Щоденне лікування цим антагоністом знижувало вміст циркулюючого серотоніну та значно підвищувало формування кісток у мишей при оварієктомії [43]. Проте Суї та його колеги не виявили жодних змін щільності кісток у зрілих мишей. Крім того, вони не змогли відтворити анаболічний ефект інгібіторів ТРН1 на кісткову масу [44]. Інші дослідники зробили припущення, що втрата кісткової маси може бути пов'язана з інгібуванням рецепторів і транспортерів серотоніну в кісткових клітинах селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) [45, 46].

Вплив селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну на ризик переломів. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну є найпоширенішими антидепресантами в світі. Вони виявляють потенційно шкідливий вплив на мінеральну щільність КТ та підвищують ризик переломів [29, 47]. Саме ознакою того, що серотонін відіграє важливу роль у метаболізмі кісток, було багато повідомлень щодо зростаючої частоти переломів кісток та остеопорозу у пацієнтів, які приймають СІЗЗС для лікування депресії [48–50].

Найбільшим дослідженням нині є аналіз типу «випадок-контроль» у данських національних реєстрах. У ньому порівнювали 124655 випадків із переломами та у 373962 контрольних пацієнтів і виявили підвищений ризик переломів стегна та хребців у тих, хто застосовував СІЗЗС, порівняно з тими, хто не застосовував [51]. Подібні дані про значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта, особливо у літніх людей, отримано завдяки метааналізу 11 інших досліджень. Відзначена необхідність вивчення різних ділянок кістяка та взаємозв'язку впливу СІЗЗС на кістковий метаболізм і кісткову масу у більшій вибірці чоловіків і жінок [52,

53]. Передбачалося, що прийом СІЗЗС призведе до зниження МЩКТ як у чоловіків, так і у жінок. Проте у жінок або не було виявлено зв'язку між прийомом СІЗЗС та МЩКТ, або він був зниженим чи підвищеним [54].

Хоча ці дані щодо ризику переломів свідчать про можливий зв'язок між використанням СІЗЗС та здоров'ям кісток, будь-яка реальна причетність залишається невиявленою [55]. Суперечливість даних у дослідженнях може бути пов'язана з невеликим розміром вибірки, різним дизайном дослідження, характеристиками вибірки, такими як статеві відмінності, різна тривалість прийому антидепресантів і зміщення вибірки. Для підвищення безпеки лікування СІЗЗС та якості медичної допомоги, необхідні додаткові дослідження їх незалежного впливу на здоров'я кісток у великій неупередженій клінічній вибірці, контрольованій на наявність різноманітних спотворень.

Warden і співавт. [56] першими дослідили *in vivo* зв'язок між серотонінергічною системою та КТ. Отримані ними дані мали значний вплив на розуміння патофізіологічних механізмів змін в утворенні та архітектурі кістки людини після лікування препаратами СІЗЗС. Ці сполуки підвищують доступність серотоніну, пригнічуючи ТЗЗС, а у разі його виділення з кишечника, їх використання може призвести до збільшення вмісту серотоніну, що надходить у кровообіг. У багатьох інших працях також показано взаємозв'язок депресії та остеопорозу. При цьому відзначають кореляцію між важкою депресією і більш високим зниженням мінеральної щільності КТ [47]. Подібні результати було отримано при перинатальному лікуванні транілципроміном, інгібітором моноаміноксидази у шурів, що призводив до стійких змін доступності серотоніну, зниження експресії ТПГ1 у периферичному відділі та збільшенні об'єму кістки і кількості трабекул [57]. Отримані дані свідчать про те, що периферичний і центральний компартменти серотоніну

мають різні механізми реагування на дисбаланс 5-НТ [58, 59]. Тому особливу увагу слід приділяти групі пацієнтів, щоб спочатку запобігти втраті КТ, а потім, якщо потрібно, оптимізувати загоєння переломів.

Вплив селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну на кісткові клітини.

У дослідженнях *in vitro* проаналізовано вплив СІЗЗС на остеобласти [60, 61], остецити [62], остеокласти [63] і різні лінії кісткових клітин. У більшості з них спостерігали зменшення остеогенної диференціації зі зниженням відкладення мінералів [8–10]. Надано докази того, що вплив СІЗЗС на кісткові клітини є прямим за своєю природою, а не залежним від серотоніну [8]. При цьому відзначено, що кожен із досліджуваних СІЗЗС, а саме: флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін і циталопрам по-різному діють на активність остеокластів і остеобластів та мінералізацію КТ [29].

Сертралін знижує регенерацію КТ, що відображає специфічний ефект препарату, не пов'язаний з клінічною симптоматикою депресії. Внаслідок лікування сертраліном остеокласти є ймовірною мішенню для порушення кісткового гомеостазису. Спостерігали прямий вплив на клітини кісткової лінії; зокрема, активність остеобластів не змінювалася, а остеокластів, навпаки, знижувалася. Це свідчить про порушення процесів формування та руйнування КТ [64, 65]. Нині немає даних, які чітко вказують на те, що СІЗЗС спрямовані на ці клітини для:

- зміни локальної експресії генів, пов'язаних із серотоніном,
- активності кісткових клітин,
- взаємозв'язку остеобластів і остеокластів [7].

Hung і співавт. [51] спостерігали відмінності між класами антидепресантів. Одночасне застосування флуоксетину, циталопраму та сертраліну, але не пароксетину, асоціювалося зі збільшенням ризику переломів, залежно від дози.

Вплив флуоксетину на ремоделювання кісткової тканини.

Флуоксетин – це препарат СІЗЗС, який найчастіше призначають пацієнтам. Він діє на ремоделювання КТ за допомогою двох різних механізмів. На периферії флуоксетин має антирезорбтивні властивості, безпосередньо порушуючи диференціацію та функцію остеокластів через механізм, незалежний від зворотного захоплення Ca^{2+} кальмодулін-NFATc1. Однак із часом він також викликає залежне від серотоніну підвищення симпатичної активності мозку, що призводить до зростання резорбції КТ для протидії її місцевому антирезорбтивному ефекту. При цьому спостерігали порушення формування кістки та втрату її маси [29, 63]. На двох різних моделях мишей показано прямий інгібуючий ефект флуоксетину на диференціацію та мінералізацію остеобластів. Припинення його прийому не сприяло відновленню потенціалу загоєння, а, навпаки, призвело до повної зупинки процесу відновлення КТ [29]. Надано вагомі докази того, що застосування флуоксетину негативно впливає на відкладення кісткового матриксу [9, 27]. Хоча механізм цього процесу невідомий [9, 66, 67]. У пацієнтів, які приймають СІЗЗС, вільний серотонін пригнічується від зворотного захоплення тромбоцитами та іншими клітинами. Це призводить до загального підвищення вмісту серотоніну в тканинах, включаючи КТ [8]. Вважається, що підвищена концентрація серотоніну в тканинах відповідає за фенотип кісток. Зроблено висновок, що хронічне використання флуоксетину негативно діє на фазу проліферації, диференціації та мінералізації внутрішньомембранної осифікації під час регенерації КТ. При цьому він не впливає на активність остеокластів і процеси резорбції.

Дослідження на тваринах і клінічні дані на людях чітко показали, що тривале застосування СІЗЗС призводить до остеопорозу, таким чином піддаючи пацієнтів

ризик переломів кісток [40, 68, 69]. Аналіз мозолі перелому кістки у тварин, які отримували СІЗЗС, виявив загальне зниження інерції поперечного перерізу та жорсткості конструкції. Це свідчить про зниження біомеханічної міцності мозолі. Показано відсутність впливу флуоксетину на активність остеокластів, і, як наслідок, на вісь остеобласти/остеокласти [70]. Проте в інших працях не відзначили істотної різниці в показниках загоєння переломів у пацієнтів, що приймали флуоксетин [71, 72].

Mortazavi та співавт. [69] досліджували вплив двох різних доз флуоксетину на регенерацію кісток у моделі тім'яного дефекту критичного розміру у щурів. Лікування розпочали відразу після травми і тривало воно протягом 8 тиж. Автори повідомляють про збільшення утворення КТ після лікування флуоксетином, що різко контрастує з іншими висновками та результатами вищезгаданих посилань. Поясненням цієї різниці в результатах може бути відмінність у протоколі лікування флуоксетином. У поточному дослідженні застосовувалася модель хронічного використання, тобто препарат призначали відразу після травми на тривалий час. Крім того, клітини черепа та апендикулярного скелета відрізняються не тільки за своїм ембріональним походженням, а й по-різному реагують на ліки/фактори росту, що могло призвести до цих суперечливих висновків [73, 74]. Ortuno та співавт. [63] спостерігали серотонінзалежне підвищення симпатичної активності при тривалому лікуванні флуоксетином, яке збільшує резорбцію кістки достатньою мірою, щоб протидіяти місцевому антирезорбтивному ефекту. Найцікавішим є те, що як короточасний, так і хронічний негативний вплив лікування флуоксетином на кісткові клітини зберігався протягом тривалого часу після припинення його прийому [75]. Bolo та співавт. [76] показали, що такі фторовані СІЗЗС, як флуоксетин і флуоксамін, секвеструються у відділі кісток/кісткового мозку, де їх можна було виявити

через місяці після припинення терапії. Крім того, було визначено, що концентрація в компартменті кісткового мозку була на порядок вищою, ніж у плазмі. Незважаючи на те, що після припинення прийому препарату спостерігався швидкий ефект його виведення з плазми, концентрація в кістках/кістковому мозку залишалася високою. І з досі невідомих причин, припинення прийому СІЗЗС у цій моделі мишей гальмує успішне загоєння кісток і встановлення незрощень зі стійкою м'якою мозолі. Якщо насправді це спостереження втілиться в клінічну практику, тоді слід розглянути можливість продовження прийому препарату, незважаючи на його очевидний негативний вплив на загоєння кісток, оскільки наслідок припинення його вживання є більш виснажливим.

Ці та інші дослідження переконливо доводять, що як короточасне, так і хронічне застосування СІЗЗС призводить до остеопору, який пов'язаний із підвищеним ризиком переломів. Доведено, що СІЗЗС негативно впливають на загоєння кісток, пригнічуючи проліферацію, диференціацію остеобластів і мінералізацію.

Крім того, виявлено значне дозозалежне збільшення апоптозу у відповідь на зростання доз флуоксетину, яке не залежало від вмісту серотоніну в супернатанті культури. Ці результати показали, що флуоксетин чинив прямий інгібуючий вплив на кісткові клітини через апоптоз залежний шлях [77]. Індукований флуоксетином апоптоз остеопрогеніторних клітин може бути механізмом, що лежить в основі підвищеної частоти втрати кісткової маси, яка спостерігається у пацієнтів, котрі отримували цей препарат.

Вкрай важливою є інформація про наслідки призначення флуоксетину вагітним жінкам і жінкам, що годують груддю. У немовлят, які внутрішньоутробно отримували СІЗЗС, спостерігали меншу окружність голови та нижчий зріст, що свідчить про можливий вплив препарату на поздовжній ріст. Окрім того післяпологовий вплив

флуоксетину в дозі 20 мг/кг знижував мінеральну щільність стегнової кістки та об'ємну частку КТ і негативно впливав на трабекулярні та кортикальні параметри. Це, в свою чергу, призводить до скорочення стегнових кісток на 21-й день після пологів. Хоча СІЗЗС вважаються найбезпечнішими антидепресантами під час вагітності та лактації, перинатальний вплив флуоксетину може поставити під загрозу здоров'я скелета новонародженого. Подібні результати спостерігали у моделях гризунів та цуценят, яких піддавали внутрішньоутробному та лактаційному впливу флуоксетину. Вони мали коротші стегнові кістки і порушення щільності, мікроархітектури трабекулярної та кортикальної тканини порівняно з контролем. Вважають, що флуоксетин впливає безпосередньо на кістки, гальмуючи розвиток скелета. Зроблено висновок про важливість вивчення впливу різних класів та доз СІЗЗС під час вагітності та лактації на здоров'я скелета потомства [78].

Таким чином, розуміння впливу серотоніну (мозкового та кишкового походження) на метаболізм КТ є клінічно надзвичайно важливим. Огляд доступної літератури висвітлює низку питань для подальших досліджень, зокрема, взаємозв'язку доза-реакція та побічних ефектів під час хронічного та тривалого лікування різними селективними для серотоніну інгібіторами зворотного захоплення.

The author of this study confirms that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study.

I.G. Litovka

INFLUENCE OF SEROTONIN ON THE METABOLISM OF BONE TISSUE

Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine; e-mail: litir@biph.kiev.ua

This literature review presents data on the influence of serotonin on the metabolism of bone tissue. The mechanisms

by which serotonin affects the formation and resorption of bone, depending on the site of synthesis (central or peripheral), as well as the cells and receptor subtypes that are activated, have been considered. A number of issues for further research are highlighted, in particular, the dose-response relationship and side effects during chronic and long-term treatment with various selective serotonin reuptake inhibitors.

Key words: serotonin; metabolism; bone tissue.

REFERENCES

1. Zhernoklov U, Berezovskyi V, Litovka I. Influence of exo- and endogenous factors on bone remodelling in Wistar rats. *Eur J Techn Natl Sci*. 2016;4:3-8.
2. Litovka I.G. The role of metabolic changes in the development of osteopenic syndrome. *Physiol J*. 2021; 67(2):67-75.
3. Dimitri P, Rosen C. The central nervous system and bone metabolism: an evolving story. *Calcified Tissue International*. 2017;100(5):476-85.
4. Brinton DL, Simpson AN, Fominaya CE, LaRue AC. Impact of selective serotonin reuptake inhibitors in the veteran population: 10-year risk outcomes. *J Comp Eff Res*. 2019;8:431-40.
5. Watts NB. Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders. *Osteoporos Int*. 2017;28:2741-6.
6. Weaver SR, Fricke HP, Xie C, Lipinski RJ, Vezina CM, Charles JF, et al. Peripartum fluoxetine reduces maternal trabecular bone after weaning and elevates mammary gland serotonin and PTHrP. *Endocrinology*. 2018;159:2850-62.
7. Lavoie B, Lian JB, Mawe GM. Regulation of bone metabolism by serotonin. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1033:35-46.
8. Richter T, Paluch Z, Alusik S. The non-antidepressant effects of citalopram: a clinician's perspective. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(1):7-12.
9. Feuer AJ, Demmer RT, Thai A, Vogiatzi MG. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and bone mass in adolescents: an NHANES study. *Bone*. 2015;78:28-33.
10. Rauma PH, Honkanen RJ, Williams LJ, Tuppurainen MT, Kroger HP, Koivumaa-Honkanen H. Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss-a 5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort. *Bone*. 2016;89:25-31.
11. Erspamer V. Experimental research on the biological significance of enterochromaffin cells. *Arch Physiol*. 1937;156-9.
12. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem*. 1948;176(3):1243-51.
13. Page IH, Rapport MM, Green AA. The crystallization of serotonin. *J Lab Clin Med*. 1948;33(12):1606.
14. Erspamer V, Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature*. 1952;169(4306):800-1.
15. Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Phys*. 1953; 175(1):157-61.
16. Fouquet G, Coman T, Hermine O, Cote F. Serotonin, hematopoiesis and stem cells. *Pharmacol Res*. 2019; 140:67-74.
17. Cote F, Thevenot E, Fligny C, Fromes Y, Darmon M, Ripoche MA I. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:13525-30.
18. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*. 2003;299:76.
19. Bliziotis M, Eshleman A, Burt-Pichat B, et al. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone*. 2006;39(6):1313-21.
20. Westbroek I, van der Plas A, de Rooij K, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28961-8.
21. Yadav VK, Ryu Je-H, Suda N, Tanaka K, Gingrich Jay A, Schütz G. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*. 2008;135(5):825-37.
22. Rosen CJ. Serotonin rising - the bone, brain, bowel connection. *Engl J Med*. 2009;360(10):957-9.
23. Rosen CJ. Breaking into bone biology: serotonin's secrets. *Nat Med*. 2009; 15(2):145-6.
24. Wadhwa R, Kumar M, Talegaonkar S, Vohora D. Serotonin reuptake inhibitors and bone health: A review of clinical studies and plausible mechanisms. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(2):75-81.
25. Hensler JG. Serotonin. In: Brady ST. Basic neurochemistry principles of molecular, cellular, and medical neurobiology. 8th ed. Academic. Waltham, MA. 2012; 300-22.
26. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut – functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(8):473-86.
27. Banovic M, Bordukalo-Niksic T, Balija M, Cicin-Sain L, Jernej B. Platelet serotonin transporter (5HTt): physiological influences on kinetic characteristics in a large human population. *Platelets*. 2010;21(6):429-38.
28. Richter T, Paluch Z, Alusik S. The non-antidepressant effects of citalopram: a clinician's perspective. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(1):7-12.
29. Bradaschia-Correa V, Josephson AM, Mehta D, Mizrahi M, Neibart SS, Liu C, Kennedy O, Castillo AB, Ego KA, Leucht P. Fluoxetine inhibits osteoblast differentiation and mineralization in fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2017 Apr;32(4): 821-33.
30. Bertaccini G. Tissue 5-hydroxytryptamine and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid after partial or total removal of the gastro-intestinal tract in the rat. *J Physiol*. 1960;153(2):239-49.
31. Stunes AK, Reseland JE, Hauso O, Kidd M, Tommeras K, Waldum HL. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(6):551-8.

32. Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP, Bert B, Vowinkel J, Bader M. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS Biol.* 2009;7(10):e1000229.
33. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med.* 2010;16(7):804-8.
34. Chabbi-Achengli Y, Coudert AE, Callebort J, Geoffroy V, Cote F, Collet C, et al. Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(7):2567-72.
35. Yun H-M, Park K-R, Hong JT, Kim E-C. Peripheral serotonin-mediated system suppresses bone development and regeneration via serotonin 6 G-protein-coupled receptor. *Sci Rep.* 2016; 6:30985-93.
36. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell.* 2009;138(5):976-89.
37. Brommage R, Liu J, Doree D, Yu W, Powell DR, Melissa Yang Q. Adult Tph2 knockout mice without brain serotonin have moderately elevated spine trabecular bone but moderately low cortical bone thickness. *Bonekey Rep.* 2015; 4:718-35.
38. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Alenina N, Matthes S, Jacobsen CM. Reply to Lrp5 regulation of bone mass and gut serotonin synthesis. *Nat Med.* 2014;20(11):1229-30.
39. Kode A, Obri A, Paone R, Kousteni S, Ducy P, Karsenty G. Lrp5 regulation of bone mass and serotonin synthesis in the gut. *Nat Med.* 2014;20(11):1228-9.
40. Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone.* 2010;46(1):4-12.
41. Cui C, Kaartinen MT. Serotonin (5-HT) inhibits factor XIII-A-mediated plasma fibronectin matrix assembly and crosslinking in osteoblast cultures via direct competition with transamidation. *Bone.* 2015;72:43-52.
42. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, Liu XS, Lu X, Li Z. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis. *Nat Med.* 2010;16(3):308-12.
43. Inose H, Zhou B, Yadav VK, Guo XE, Karsenty G, Ducy P. Efficacy of serotonin inhibition in mouse models of bone loss. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011;26(9):2002-11.
44. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Zylstra CR, Alenina N, Robinson DR, et al. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med.* 2011;17(6):684-91.
45. Bliziotes M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4124-32.
46. Li Y, Meng Y, Yu X. The unique metabolic characteristics of bone marrow adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:69.
47. Durham A, Zhang Y, LaRue, Bradshaw A, Cray J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) affect murine bone lineage cells. *Life Sci.* 2020; 255:117827-45.
48. Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, Abrahamsen B, Adachi JD, Brandi ML. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone.* 2012;51(3):606-13.
49. Dubnov-Raz G, Hemilä H, Vurembrand Y, Kuint J, Maayan-Metzger A. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and neonatal bone densit. *Early Hum Dev.* 2012;88(3):191-4.
50. Warden SJ, Fuchs RK. Do selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) cause fractures? *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(5):211-8.
51. Hung SC, Lin CH, Hung HC, Lin CL, Lai SW. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hip fracture in the elderly: a case-control study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:350-4.
52. Bolton JM., Morin SN, Majumdar SR, et al. Association of mental disorders and related medication use with risk for major osteoporotic fractures. *JAMA Psychiatr.* 2017;74:641-8.
53. Zhou C, Fang L, Chen Y, Zhong J, Wang H, Xie P. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1243-51.
54. Kang S, Han M, Park CI, Jung I, Kim EH, Boo YJ, Kang JI, Kim SJ. Use of serotonin reuptake inhibitors and risk of subsequent bone loss in a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2021 Jun 9;11(1):13461.
55. Sundaresh V, Singh B. Antidepressants and fracture risk: Is there a real connection? *Am Geriatr Soc.* 2020;68(9):2141-2.
56. Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, Bliziotes MM, Turner CH. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology.* 2005;146:685-93.
57. Blazejic S, Erjavec I, Brizic M, Vukicevic S, Hranilovic D. Molecular background and physiological consequences of altered peripheral serotonin homeostasis in adult rats perinatally treated with tranlycypromine. *J Physiol Pharmacol: Off J Pol Physiol Soc.* 2015;66(4):529-37.
58. Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, Kreisel T, Feldman S, Tam J. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(45):16876-81.
59. Bab I, Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8(4):185-91.
60. Hodge JM, Wang Y, Berk M. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatr.* 2013;74(1):32-9.
61. Cray JJ, Jr, Weinberg SM, Parsons TE, Howie RN, El-salanty M, Yu JC. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure alters osteoblast gene expression and craniofacial development in mice. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol.* 2014;100(12):912-23.
62. Salai M, Somjen D, Gigi R, Yakobson O, Katzburg S, Dolkard O. Effects of commonly used medications on bone tissue mineralisation in SaOS-2 human bone cell line:

- an in vitro study. Bone Joint J. 2013;95-B(11):1575-80.
63. Ortuño MJ, Robinson ST, Subramanyam P, Paone R, Huang Y-yu, Guo X, et al. Serotonin reuptake inhibitors act centrally to cause bone loss in mice by counteracting a local antiresorptive effect. Nat Med. 2016; 22(10):1170-9.
64. Howie RN, Herberg S, Durham E, Grey Z, Bennfors G, Elsalanty M, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitor sertraline inhibits bone healing in a calvarial defect model. Int J Oral Sci. 2018;10:25-36.
65. Apostu D, Lucaciu O, Lucaciu GD, Crisan B, Crisan L, Baciut M, et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. Drug Metab. 2017;49:92-104.
66. Lanteigne A, Sheu Y-H, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Swanson AS. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor and selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of fractures: a new-user cohort study among US adults aged 50 years and older. CNS Drugs. 2015;29(3):245-52.
67. Fernandes BS, Hodge JM, Pasco JA, Berk M, Williams LJ. Effects of depression and serotonergic antidepressants on bone: mechanisms and implications for the treatment of depression. Drugs Aging. 2016;33(1):21-5.
68. Zhang H, Li K, Zhao Y, Zhang Y, Sun J, Li S, Lin G. Long-term use of fluoxetine accelerates bone loss through the disruption of sphingolipids metabolism in bone marrow adipose tissue. Transl Psychiatr. 2020 May 12;10(1):138.
69. Mortazavi SH, Khojasteh A, Vaziri H, Khoshzaban A, Roudsari MV, Razavi SH. The effect of fluoxetine on bone regeneration in rat calvarial bone defects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;108(1):22-7.
70. Lee S, Remark LH, Buchalter DB, Josephson AM, Wong MZ, Litwa HP, et al. Propranolol reverses impaired fracture healing response observed with selective. J Bone Miner Res. 2020;35(5):932-94.
71. Kumar M, Wadhwa R, Kothari P, Trivedi R, Vohora D. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors fluoxetine and escitalopram on bone markers and microarchitecture in Wistar rats. Eur J Pharmacol. 2018; 825: 57-62.
72. Özbay H, Atçı T, Adanır O, Alagöz E, Çay T. Effects of social stress and fluoxetine treatment on fracture healing in a rat femur fracture model Injury. 2022;53(2):362-7.
73. Leucht P, Kim JB, Amasha R, James AW, Girod S, Helms JA. Embryonic origin and Hox status determine progenitor cell fate during adult bone regeneration. Development. 2008;135(17):2845-54.
74. Quarto N, Wan DC, Kwan MD, Panetta NJ, Li S, Longaker MT. Origin matters: differences in embryonic tissue origin and Wnt signaling determine the osteogenic potential and healing capacity of frontal and parietal calvarial bones. J Bone Miner Res. 2010;25(7):1680-94.
75. Lee SH, Mastronardi CA, Li RW, Paz-Filho G, Dutcher EG, Lewis MD, et al. Short-term antidepressant treatment has long-lasting effects, and reverses stress-induced decreases in bone features in rats. Transl Psychiatr. 2019 Jan 16;9(1):10.
76. Bolo NR, Hode Y, Macher JP. Long-term sequestration of fluorinated compounds in tissues after fluvoxamine or fluoxetine treatment: a fluorine magnetic resonance spectroscopy study in vivo. MAGMA. 2004;16(6):268-76.
77. Koura SM, Salama M, El-Hussiny M, El-Sayed M, Khalil A, Lotfy A, et al. Fluoxetine induces direct inhibitory effects on mesenchymal stem cell-derived osteoprogenitor cells independent of serotonin concentration. Mol Med Rep. 2019; 19(4): 2611-9.
78. Weaver SR, Xie C, Charles JF, Hernandez LL. In utero and lactational exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine compromises pup bones at weaning. Scientific Rep. 2019. 238:9-22.

*Матеріали надійшли
до редакції 14.07.2022*