

## ... ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН ...

УДК: 616.36-002:615.322

### Морфологічні особливості печінки при довготривалому впливі мелатоніну

О.І.Антонова

*Кременчуцька філія Відкритого міжнародного університету розвитку людини «Україна»  
(Кременчук, Україна)*

Довготривала гіпермелатоніемія була викликана п'ятидесятип'ятиденним введенням мелатоніну щурам в кількості 0,3 мг/кг маси тіла на добу. Були виявлені осередки повнокров'я в печінкових часточках, іноді посилений розвиток сполучнотканинних волокон, зустрічаються клітини з білковою дистрофією, на периферії печінкової часточки звичайні двоядерні гепатоцити. Апоптоз клітин печінки не виявлено, судячи по відсутності фрагментації ДНК.

Ключові слова: *мелатонін, печінка.*

#### Вступ

В останні роки увагу багатьох дослідників привертає мелатонін, який виробляється епіфізом, максимально в темряві та уві сні, а також окремими клітинами кишечнику. Мелатонін є нейромедіатором, гормоном, імуномедіатором, антиоксидантом, стимулятором сну та імуногенезу, гальмівником проліферації і синтезу та секреції гонадотропінів. Мелатонін має рецептори, як на мембрані клітини, так і в ядрі, використовується як імуностимулятор, гальмівник ініціації канцерогенезу, геропротектор, що підіймає адаптивні можливості на новий рівень за рахунок стимуляції нейро-ендокринно-імуноної системи (Барабой, 2000; Бондаренко, 1991, 1997; Малиновская, 1998; Пішак, 2003; Смирнов, 2001; Чазов, Исаченко, 1974; Reiter, 1981, 2000; Reiter, Robinson, 1995). Дослідження джерел наукової медичної інформації дає змогу зробити висновок, що вивченню впливу мелатоніну на окремі органи і системи людини і тварин приділяється недостатня увага. Так, Н.К.Малиновська досліджувала фактори, які впливають на вміст мелатоніну у хворих онкопатологією; R.J.Reiter вивчав інгібуючу дію мелатоніну на статеву функцію, а В.А.Барабой – антиокислювальну і біологічну активність мелатоніну. Однак робіт, присвячених дослідженню впливу надлишку мелатоніну в організмі на функціонування печінки, вкрай недостатньо, що обумовлює доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

Печінка виконує найважливіші метаболічні функції, перетворює речовини, які до неї надходять, в сполуки, необхідні або для видалення їх з організму, або для утворення інших речовин і тканин. Печінка бере участь у підтримці гомеостазу шляхом регуляції білкового, вуглеводного, ліпідного обміну, детоксикації та жовчоутворення під впливом гормональної регуляції (Хазанов, 1988).

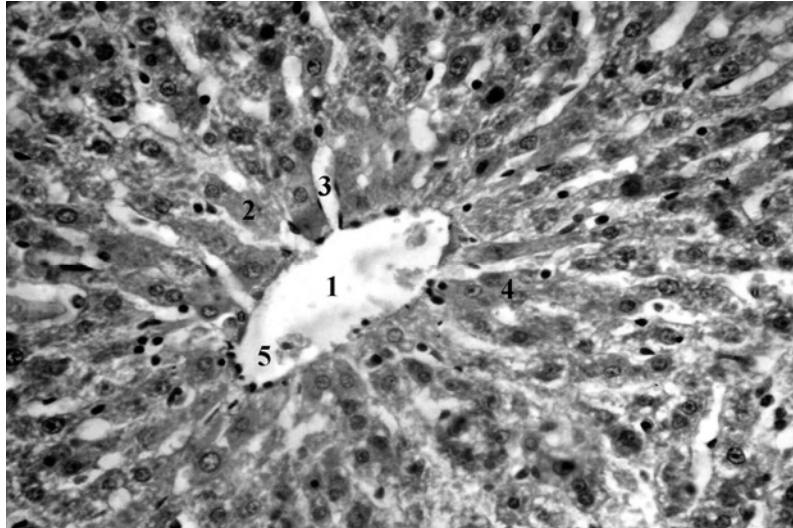
**Метою цієї роботи** було дослідити морфологічний стан печінки при довготривалому хронічному введенні мелатоніну.

#### Матеріали та методи дослідження

У 55-денному досліді використані щури-самці лінії Wistar, середньою масою 220–260 г. Експеримент проводився на 10 тваринах 6-місячного віку. Інтактну групу склали 5 тварин. Дослідну групу утворили 5 тварин. Для моделювання гіпермелатоніемії щурам дослідної групи на протязі 55-ти днів рег ос вводили водний розчин 0,3 мг мелатоніну на кг маси тіла на добу у вигляді 0,01% водного розчину (індивідуальна доза складала 0,66–0,78 мл). Евтаназію проводили зранку під гексеналовим наркозом (згідно норм біоетики) шляхом відбирання крові з серця. Гістологічні препарати печінки фарбували гематоксиліном, еозином та пікрофуксином по Ван Гізону за загальноприйнятою методикою (Беркало та ін., 1997).

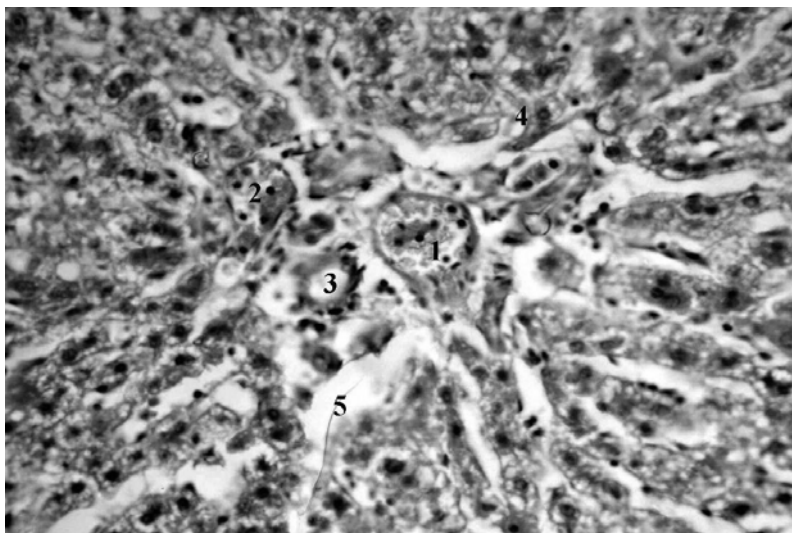
#### Результати дослідження та їх обговорення

Як показують результати гістологічного дослідження тканини печінки, вона має добре розвинуті часточки, які відокремлюються одна від одної прошарками пухкої сполучної тканини або міжчасточковими перегородками. У центрі розташовується центральна вена, а по периферії часточки добре контуруються порталні тракти із кровоносними судинами (рис. 1).



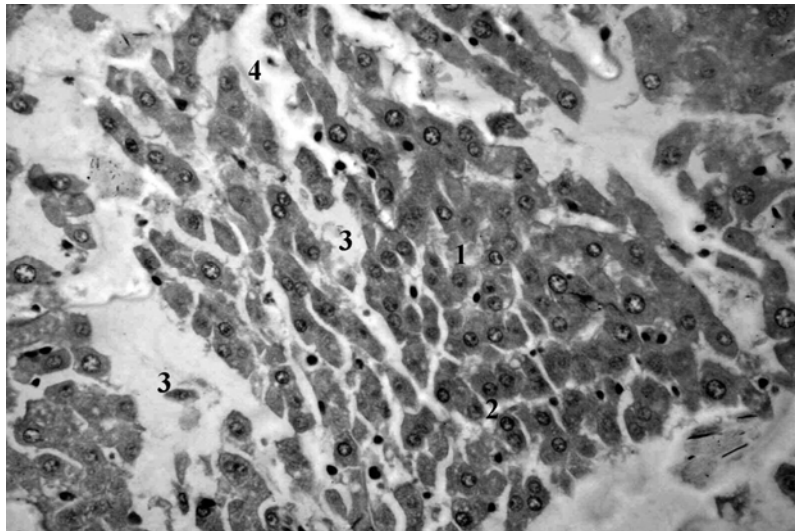
**Рис. 1.** Будова печінки в дослідній групі тварин: 1) центральна вена; 2) гепатоцити; 3) синусоїди; 4) балочки; 5) еритроцити в просвіті судини  
 Фарб. гем-еозин. Збільшення  $\times 200$ .

При великому збільшенні мікроскопу в портальному тракті розрізняються і диференціюються три судини. Перша, з добре розвинутою м'язовою оболонкою і базальною мембраною дозволяє говорити про артеріальну судину, друга належить до венозних судин, в просвіті яких є невелика кількість вільно лежачих еритроцитів на всіх полях зору мікроскопу. І, нарешті, в третій судині повністю відсутня м'язова оболонка, але є фенестрована тонка базальна мембрана. Остання обставина дозволяє віднести її до лімфатичної системи печінки і жовчного протоку. Всі три вище перераховані судини, які відносяться до різних гістологічних типів й несуть різну кров, розташовуються в добре розвинутій сполучнотканинній стромі органу (рис. 2).



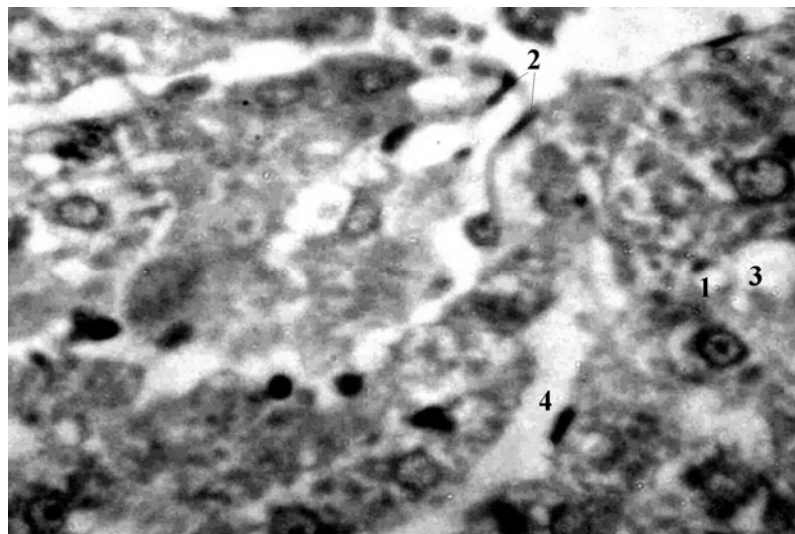
**Рис. 2.** Детальна будова печінки в дослідній групі: 1) артеріола; 2) венула; 3) жовчний капіляр; 4) лімфатична судина; 5) синусоїди; 6) гепатоцити  
 Фарб. гем-еозин. Збільшення  $\times 400$ .

До центральної вени на всіх гістологічних препаратах печінки радіально проходять синусоїди. Останні мають звитий вид, іноді в їх просвіті зустрічаються одиничні еритроцити. Синусоїди проходять від центральної вени до периферії часточки, пронизуючи всю паренхіму органу (рис. 3).



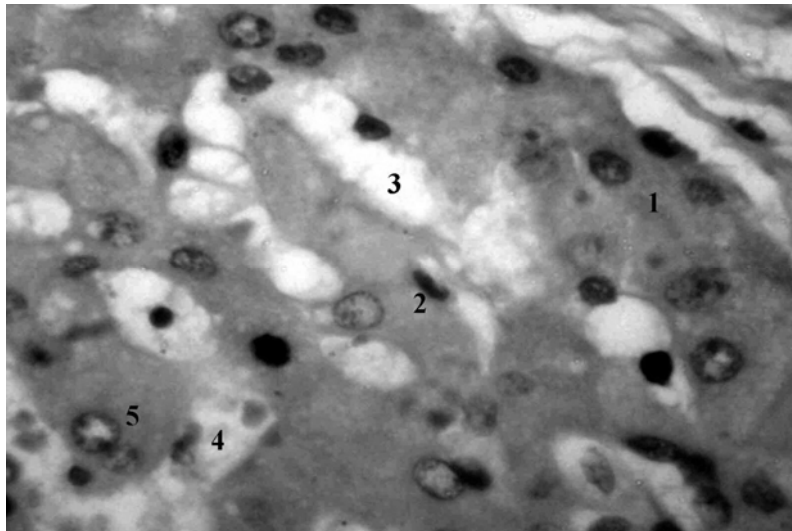
**Рис. 3.** Ділянка печінки у тварин, які отримували мелатонін (дослідна група): 1) гепатоцити; 2) двоядерні гепатоцити; 3) порушення радіальної будови печінки; 4) розширення синусоїдів; 5) здавлення синусоїдів  
 Фарб. гем-еозин. Збільшення  $\times 100$ .

На великому збільшенні мікроскопу за спеціальним фарбуванням препаратів пікрофуксином по Ван Гізон встановлено, що стінки синусоїдів, які утворюють підтримуючу балочкову структуру печінки, мають сплюснену й витягнуту форму, відносно плоскі, такі елементи були небагаточисельні. А переважна більшість клітин, які виконують підтримуючу функцію, мають зірчастий вигляд і характеризуються значним поліморфізмом, з великою кількістю цитоплазматичних відростків. Остання обставина дозволяє їх віднести до так званих клітин Купфера, або зірчастих клітин (рис. 4).



**Рис. 4.** Структура печінки у пацюків у дослідній групі: 1) гепатоцит; 2) клітини Купфера; 3) синусоїд; 4) жовчна протока  
 Фарб. пікрофуксином по Ван Гізон. Збільшення  $\times 1000$ .

Основну частину паренхіми печінки складають гепатоцити. Вони представляють собою високоспеціалізовані клітинні елементи. Як показують проведені гістологічні дослідження, в першій групі експериментальних тварин, які зазнавали впливу освітлення, нами визначені наступні морфологічні особливості будови клітин печінки. Гепатоцити мають округлу форму, великі, місцями із зернистою цитоплазмою, ядро має витягнуту форму й займає більшу частину цитоплазми. Гепатоцити контактують між собою й мають правильне радіальне розташування, розділяючись лише синусоїдами. Останні не мають контакту з гепатоцитами, а між ними розташовуються клітини Купфера (рис. 5).



**Рис. 5.** Клітини печінки пацюків у дослідній групі тварин: 1) гепатоцити; 2) клітини Купфера; 3) синусоїд; 4) еритроцити; 5) мітотична клітина  
*Фарб. гем-еозин. Збільшення ×1000.*

Відомо, що основний спосіб розмноження клітин – поділ шляхом мітозу. Це найбільш доцільний спосіб репродукції, який забезпечує утворення генетично рівноцінних клітин в ряду клітинних поколінь. І тому усі несприятливі фактори прямо або опосередковано впливають на процес збереження генетичного потенціалу в цілому.

З метою вивчення реакції печінкової тканини в даній групі експериментальних тварин ми визначали мітотичний індекс гепатоцитів, котрий має вираз в промілях, тобто кількість клітин, що діляться, на одну тисячу всієї клітинної популяції. Крім цього, ми з'ясували наявність патологічних мітозів і розподіл фаз нормально плинучого мітозу.

Мітотичний індекс в гістологічних препаратах печінки першої групи був відносно невисоким – 1,35%. Дана обставина говорить про знижені регенераторні здатності гепатоцитів. Розподіл клітин відносно нормально плинучого мітозу показав такі особливості: у профази знаходиться 31,9% клітин, у метафазі – 34,5%, в анафазі – 22,6% і в телофазі мітотичного поділу – лише 11,5% гепатоцитів.

З патології мітозу в експериментальній групі тварин звертала на себе увагу наявність двоядерних гепатоцитів. Слід підкреслити, що дана форма патології клітинного поділу гепатоцитів зустрічалась лише в області перипортальних трактів. Інших же форм відхилення від нормально плинучого мітозу виявлено не було.

Таким чином, довготривала гіпермелатоніемія не призводить до великих відхилень від нормально плинучого мітозу. Патологій мітозу, крім наявності двоядерних гепатоцитів, не виявлено. Це вказує на те, що довготривала гіпермелатоніемія посилює антиоксидантну ланку та послаблює прооксидантну ланку оксидативної системи печінки.

### **Висновки**

Встановлено, що в експериментальній групі тканина печінки представлена балочковою структурою, утвореною з гепатоцитів, з розташованими навколо клітинами Купфера. Мітотичний індекс складає 1,35% відносно рівному знаходженню клітин в фазах нормально плинучого мітозу. З патології мітозу в експериментальній групі тварин наявні двоядерні гепатоцити в перипортальних трактах. Інших форм відхилення від нормально плинучого мітозу виявлено не було. Таким чином, довготривала гіпермелатоніемія не призводить до великих відхилень від нормально плинучого мітозу.

### **Перспективи подальших досліджень**

Дані експериментальні дослідження не вичерпують повністю проблеми. В подальшому продовжаться дослідження з проблем використання мелатоніну при експериментальних патологіях печінки.

### **Список літератури**

Барабой В.А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина // Укр. біохім. журн. – 2000. – Т.72, №3. – С. 5–11.

- Беркало Л.В., Бобович О.В., Гейко О.О. та ін. Посібник з експериментальних клінічних досліджень в біології та медицині. – Полтава, 1997. – 271с.
- Бондаренко Л.А. Некоторые биохимические аспекты функционирования пинеальной железы крысы в онтогенезе // Онтогенез. – 1991. – Т.22, №1. – С. 57–62.
- Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. – 1997. – Т.29, №3. – С. 212–237.
- Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клин. медицина. – 1998. – №10. – С. 15–22.
- Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152с.
- Смирнов А.Н. Ядерные рецепторы мелатонина // Биохимия. – 2001. – Т.66, №1. – С. 28–36.
- Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. – М.: Медицина, 1988. – 304с.
- Чазов Е.И., Исаченко В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. – М., 1974. – 212с.
- Reiter R.J. The mammalian pineal gland: structure and function. – INC, 1981. – P. 287–313.
- Reiter R.J. Melatonin: lowering the high price of free radicals // News Physiol. Sci. – 2000. – Vol.15. – P. 246–250.
- Reiter R.J., Robinson J. Melatonin. – N.-Y., 1995. – 456с.

### **Морфологические особенности печени при длительном влиянии мелатонина Е.И.Антонова**

Длительная гипермелатонинемия была вызвана пятидесятипятидневным введением мелатонина крысам в дозе 0,3 мг/кг массы тела в сутки. Были выявлены очаги кровонаполнения в печеночных дольках, иногда усилено развитие соединительнотканых волокон, встречаются клетки с белковой дистрофией, на периферии печеночной дольки обычны двуядерные гепатоциты. Апоптоз клеток печени не выявлен, судя по отсутствию фрагментации ДНК.

Ключевые слова: *мелатонин, печень.*

### **Morphological peculiarities of liver under the long melatonin influence E.I.Antonova**

Long hypermelatoninemia was caused in white male-rats by the 55-day introduction of melatonin in a daily doze of 0,3 mg/kg of the body weight. The centres of circulation in liver lobules were discovered, sometimes development of connective tissue fibres increased; there can be found the cells with protein dystrophy; two-nuclear hepatocytes were usual on the periphery of liver lobules. According to the absence of DNA fragmentation, the apoptosis of liver cells was not discovered.

Key words: *melatonin, liver.*

---

**Представлено І.І.Сидоренком  
Рекомендовано до друку Н.В.Багацькою**