

## РОЗДІЛ III. ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

УДК 612.018:612.359

### ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПАРЕНХИМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНИХ ЛІНІЙ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ

Березовський В.Я., Янко Р.В., Чака О.Г., Літовка І.Г., Левашов М.І.

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України  
01024, Україна, м. Київ, вул. Богомольця, 4*

biolag@ukr.net

Досліджено морфофункціональні та біохімічні зміни в паренхімі печінки молодих щурів ліній Wistar та SHR після введення екзогенного мелатоніну в осінній період. Показано, що 28 добове введення мелатоніну (в дозі 5 мг/кг) призводить до збільшення площі поперечного перерізу ядра гепатоцитів і ядерно-цитоплазматичного співвідношення (лінія Wistar), зростання кількості ядерців, двоядерних гепатоцитів, ядерцево-ядерного співвідношення (лінія SHR), зниження відстані між ядрами суміжних гепатоцитів (лінія Wistar). Це свідчить про підвищення функціональної активності, інтенсифікації фізіологічної регенерації паренхіми печінки. У суспензії мітохондрій гепатоцитів дослідних щурів лінії Wistar виявлено вірогідне зниження активності сукцинатдегідрогенази та зростання концентрації білка, що може вказувати на зниження інтенсивності процесів аеробного окислення і підвищення білоксинтетичної активності клітин.

*Ключові слова: паренхіма печінки, мелатонін, гепатоцит.*

### ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНЫХ ЛИНИЙ ПОСЛЕ ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА

Березовский В.А., Янко Р.В., Чака Е.Г., Литовка И.Г., Левашов М.И.

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины  
01024, Украина, г. Киев, ул. Богомольца, 4*

biolag@ukr.net

Исследованы морфофункциональные и биохимические изменения в паренхиме печени молодых крыс линий Wistar и SHR после введения экзогенного мелатонина в осенний период. Показано, что 28 суточное введение мелатонина (в дозе 5 мг/кг) приводит к увеличению площади поперечного сечения ядер гепатоцитов и ядерно-цитоплазматического соотношения (линия Wistar), повышению количества ядрышек, двухъядерных гепатоцитов, ядрышко-ядерного соотношения (линия SHR), снижению расстояния между ядрами смежных гепатоцитов (линия Wistar). Это свидетельствует о возрастании функциональной активности, интенсификации физиологической регенерации паренхимы печени. В суспензии митохондрий гепатоцитов подопытных крыс линии Wistar выявлено достоверное снижение активности сукцинатдегидрогеназы и увеличение концентрации белка, что может указывать на снижение интенсивности процессов аэробного окисления и повышения белоксинтетической активности клеток.

*Ключевые слова: паренхимы печени, мелатонин, гепатоцит.*

### RESEARCH OF RAT LIVER PARENCHYMA DIFFERENT LINES AFTER EXPOSURE TO EXOGENOUS MELATONIN

Berezovsky V.A., Yanko R.V., Chaka E.G., Litovka I.G., Levashov M.I.

*O.O. Bogomolets Institute of Physiology of NAS of Ukraine, 4, Bogomolets St., Kiev 01024, Ukraine*

biolag@ukr.net

Melatonin has expressed antioxidant, immunomodulatory and anti-stress properties, regulates circadian rhythms, stimulates proliferation of cells, involved in the regulation of metabolism of proteins, lipids and carbohydrates. A small number of publications on the issue of the influence of melatonin on the state of the liver parenchyma are a modern scientific literature. The findings of these studies are heterogeneous. This may be due to the different conditions of research, namely, conducting experiments at different times

of day or season, the introduction of various doses of exogenous melatonin in experiments using animals of different ages, line type etc.

The aim of this study was to investigate the morphological and biochemical changes in the liver parenchyma in young *Wistar* and SHR rats after administration of exogenous melatonin in the autumn.

Studies were performed in 48 rats of *Wistar* and SHR (spontaneously hypertensive rats) aged 3 months in autumn (November). Rats in all groups were unified under a standard diet and natural lighting. Rats from the experimental groups received exogenous melatonin (Unipharm Inc., USA) orally at a dose of 5 mg / kg body weight every day at 10 am. The duration of the experiment was 28 days. All manipulations with laboratory animals were carried out in accordance with international principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals. State of the liver parenchyma was assessed by morphological, morphometric and biochemical methods.

Samples of liver tissue were taken for morphological and morphometric studies. Histological preparations were made by the standard method: fixed in Buena fluid, dehydrated in alcohols of increasing concentration (from 70 ° to 96 °) and dioxane. The obtained samples embedded in paraffin. Paraffin sections were made in microtome and had a thickness of 5-6 mkm. Sections were stained by the method of Van Ghisoni, Mason, hematoxylin and eosin. Morphometry was performed on digital images micropreparations using computer programs «Image J». In histological sections of the liver we counted the number of hepatocytes nucleoli (100 cores), measured the average diameter, cross-sectional area of hepatocytes and their nuclei and cytoplasm, the distance between adjacent nuclei of cells. Mitochondria were isolated from rat liver by differential centrifugation. Biochemical methods were used for determine the activity of succinate dehydrogenase (Prokhorov method) and cytochrome oxidase (Kravchenkova method) and protein concentration (Lowry method) in hepatocyte mitochondrial suspension.

Analysis of the histological preparations showed that the liver parenchyma in animal of experimental groups saved a physiological structure. Hepatic plates were placed radially. The central vein and branches of portal vein and sinusoids had moderate blood filling. Interlobular connective tissue was poorly expressed. Hepatocytes were medium and large sizes and had a well-defined membrane. Hepatocytes nuclei were round, with a central location in the cell. Nuclear membrane was preserved and had sharp contours. Nucleoli are clearly visible, mostly medium-sized and had a rounded shape and clear boundaries. There are some differences in the obtained morphometric and biochemical indicator of the liver parenchymal elements between the lines of *Wistar* and SHR rats were administered melatonin.

The possible increase in cross-sectional area of the nucleus of hepatocytes and nuclear-cytoplasmic ratio, the increasing number of binuclear cells, reducing the distance between adjacent nuclei of hepatocytes was detected after 28-daily melatonin administration to rats of *Wistar* line in the autumn. Hypertrophy of hepatocytes, increasing of the number of nucleoli and binuclear hepatocytes and nucleolar-nuclear ratio were observed in the experimental SHR rats. Changing these morphometric parameters showed that administration of melatonin (5 mg/kg) to rats as *Wistar* as SHR lines led to increasing in functional activity of hepatocytes, intense processes of physiological regeneration of liver parenchyma at the intracellular level.

Significant decreasing of succinate dehydrogenase activity and increasing of protein concentration in the suspension of hepatocytes mitochondria was found in *Wistar* rats that received melatonin. This may indicate a decrease in activity on aerobic oxidation and increased of hepatocytes protein synthetic activity. The functional activity of mitochondria remained at the control level in experimental SHR rats.

We believe that further study of the impact of age-related patterns of melatonin on the functional state of hepatocytes in different rats lines, especially under the influence of pathogenic factors, is perspective area of hepatology.

*Key words: liver parenchyma, melatonin, hepatocytes.*

## ВСТУП

Останнім часом багато досліджень присвячено вивченню впливу гормону епіфіза – мелатоніну – на організм людини та тварин. Показано, що мелатонін має виражені антиоксидантні, імуномодулюючі та антистресові властивості, регулює циркадні ритми, стимулює проліферацію клітин, бере участь у регуляції метаболізму білків, ліпідів і вуглеводів. Його вважають універсальним адаптогеном, який підтримує метаболізм організму на певному рівні і дозволяє здійснювати координацію фізіологічних процесів згідно зі змінами навколишнього середовища [1].

У сучасній науковій літературі існують нечисленні публікації з проблеми впливу мелатоніну на стан паренхіми печінки [2, 3]. Висновки цих робіт неоднозначні, що може

бути пов'язано з різними умовами проведення досліджень, а саме: проведення експериментів в різний час доби чи пору року, введення різної дози екзогенного мелатоніну, використання в дослідах тварин різного віку, виду чи лінії тощо. За більшістю літературних даних мелатонін відіграє захисну роль при різних видах травм і фіброзу печінки [3], підвищує антиоксидантну активність паренхіми печінки, має цитопротекторні властивості, протидіє патологічним наслідкам після впливу гепатотоксичних речовин [4, 5, 6]. Показано, що лікування мелатоніном значно знижує рівень активності сироваткової амінотрансферази, зменшує ступінь пошкодження гепатоцитів при запаленні печінки [4].

Мета роботи – дослідити морфофункціональні та біохімічні зміни в паренхімі печінки молодих щурів ліній *Wistar* та *SHR* після введення екзогенного мелатоніну в осінній період.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження здійснено на 48 щурах-самцях ліній *Wistar* та *SHR* (спонтанно-гіпертензивні щури) віком 3 місяців у осінній період (листопад). Щури всіх груп перебували в уніфікованих умовах зі стандартним раціоном харчування та природнім освітленням. Тварини були розподілені на 4 групи (табл. 1). Щури дослідних груп щодня о 10 год ранку перорально отримували екзогенний мелатонін (Unipharm Inc., США) в дозі 5 мг/кг маси тіла. Із метою уникнення стресу, при примусовому введенні тварині мелатоніну, препарат вводився в їжу (сирна маса), з візуальним контролем повного з'їдання порцій. Щури контрольної групи отримували порцію сирної маси без мелатоніну. Тривалість експерименту становила 28 діб. Роботу з лабораторними щурами проводили з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей. Функціональний стан паренхіми печінки оцінювали за допомогою морфологічних, морфометричних та біохімічних методів дослідження.

Таблиця 1 – Схема експерименту та розподіл тварин по групах при дослідженні впливу екзогенного мелатоніну (n=12)

№ групи	Лінія <i>Wistar</i>	№ групи	Лінія <i>SHR</i>
I	контроль <i>Wistar</i>	III	контроль <i>SHR</i>
II	мелатонін <i>Wistar</i>	IV	мелатонін <i>SHR</i>

Для морфологічних та морфометричних досліджень відбирали зразки тканини печінки (з правої та лівої долі), з яких виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Буена, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації (від 70° до 96°) та діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи, завтовшки 5-6 мкм, виготовляли на санному мікроскопі. Забарвлення отриманих зрізів здійснювали оглядовими фарбниками: гематоксилином Бемера та еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували методи дво- та триколіорового забарвлення по Ван-Гізону та Массону [7]. З використанням цифрової фотокамери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nicon» (Японія). На цифрових зображеннях мікропрепаратів здійснювали морфометрію за допомогою комп'ютерної програми «Image J». На гістологічних зрізах печінки підраховували кількість гепатоцитів, ядерець (на 100 ядер), вимірювали середній діаметр, площу поперечного перерізу гепатоцитів, їхніх ядер і цитоплазми, відстані між суміжними ядрами клітин. Підрахунок кількості гепатоцитів проводили в 10 полях зору мікроскопа, а вимірювання площі здійснювали для кожної клітини з підрахунком середнього значення відносно 100 клітин. Усі морфометричні виміри гепатоцитів проводили при збільшенні мікроскопа в 400 разів.

Мітохондрії з печінки щурів виділяли методом диференційного центрифугування. У суспензії мітохондрій гепатоцитів біохімічними методами визначали активність сукцинатдегідрогенази (метод Прохорова), цитохромоксидази (метод Кравченкова) та концентрацію білку (метод Лоурі).

Статистичну обробку морфометричних даних здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 5.0. Вірогідність різниці між контрольними і дослідними групами оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними серіями досліду при  $P < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі гістологічних препаратів відмічено, що паренхіма печінки тварин дослідних груп має збережену фізіологічну структуру. Печінкові пластинки розміщені радіально, центральні вени, гілки ворітної вени, синусоїди помірного кровонаповнення. Міжчасточкова сполучна тканина слабо виражена. Гепатоцити з добре вираженою мембраною, середнього та великого розміру. Ядра гепатоцитів округлої форми, з центральним розміщенням у клітині. Ядерна мембрана збережена і має чіткі контури. У синусоїдах зустрічаються макрофаги (рис. 1).

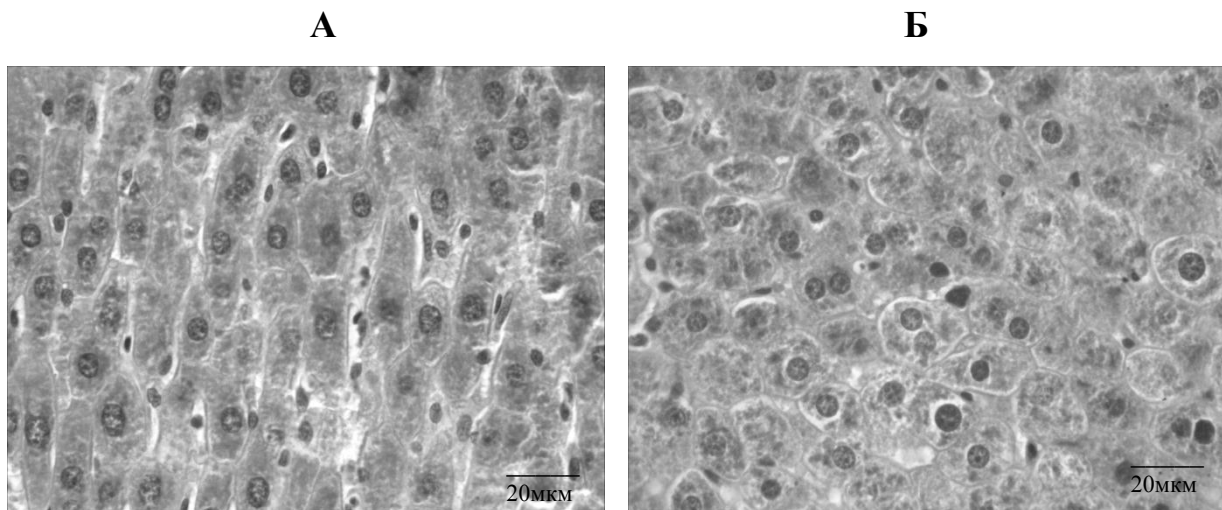


Рис. 1. Мікрофотографія печінки інтактного щура (А) та тварини після впливу екзогенного мелатоніну (Б). Лінія SHR. Фарб. гематоксилін-еозин.  $\times 800$ .

Між лініями щурів *Wistar* та *SHR*, яким вводили мелатонін, виявлено певні розбіжності в отриманих морфометричних та біохімічних показниках стану паренхіматозних елементів печінки.

У щурів лінії *Wistar*, які отримували мелатонін в осінній період (листопад), площа поперечного перерізу гепатоцита та його цитоплазми не змінювалась. Площа ядра достовірно зросла на 12%, що призвело до збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 13% ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем (табл. 2). Це свідчить про підвищення функціональної активності клітин та може вказувати на підготовку гепатоцитів до мітозу. У щурів лінії *SHR*, що зазнавали впливу мелатоніну, виявлено вірогідне зростання розмірів гепатоцитів, а саме: середній діаметр збільшився на 8% ( $P < 0,05$ ), площа поперечного перерізу гепатоцитів – на 19% ( $P < 0,05$ ), цитоплазми – на 23% ( $P < 0,05$ ) порівняно з контрольними значеннями. Площа ядра залишалася на рівні контролю, що призвело до зниження ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 14% ( $P < 0,05$ ) (табл. 2). Це може свідчити про підвищення функціонального навантаження на цитоплазму гепатоцитів.

Таблиця 2 – Розміри гепатоцитів контрольних та дослідних груп щурів ( $M \pm m$ ,  $n = 12$ )

Показники		Wistar		SHR	
		Контроль	Мелатонін	Контроль	Мелатонін
Середній діаметр гепатоцита, мкм		18,3±0,34	18,2±0,34	16,6±0,40	17,9±0,3*
Площа поперечного перерізу, мкм <sup>2</sup>	гепатоцита	277±9,71	287±7,87	237±9,74	281±9,18*
	ядра	36,8±1,1	41,3±1,08*	41,4±1,45	42,3±1,19
	цитоплазми	241±8,79	246±7,33	195±9,77	239±8,96*
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення		0,15±0,004	0,17±0,005*	0,21±0,008	0,18±0,007*

Примітка: тут і далі: \* $P < 0,05$  – вірогідність порівняно з контролем.

У тварин дослідних груп ядерець добре візуалізуються, здебільшого середнього розміру, мають округлу форму та чіткі межі. У щурів лінії *Wistar* кількість ядерець та ядерцево-ядерне співвідношення не мали вірогідних відхилень від контрольних значень. У щурів лінії *SHR*, які отримували мелатонін, виявлено вірогідне збільшення кількості ядерець та ядерцево-ядерного співвідношення на 19% і 18% відповідно, порівняно з контролем (рис. 2). До основних функцій ядерець відносять синтез рРНК, з якої утворюються субодиниці рибосом. Тобто гіперплазія ядерець свідчить про підвищення білоксинтетичної активності гепатоцитів, а також може вказувати на активацію фізіологічної регенерації гепатоцитів на внутрішньоклітинному рівні [8, 9].

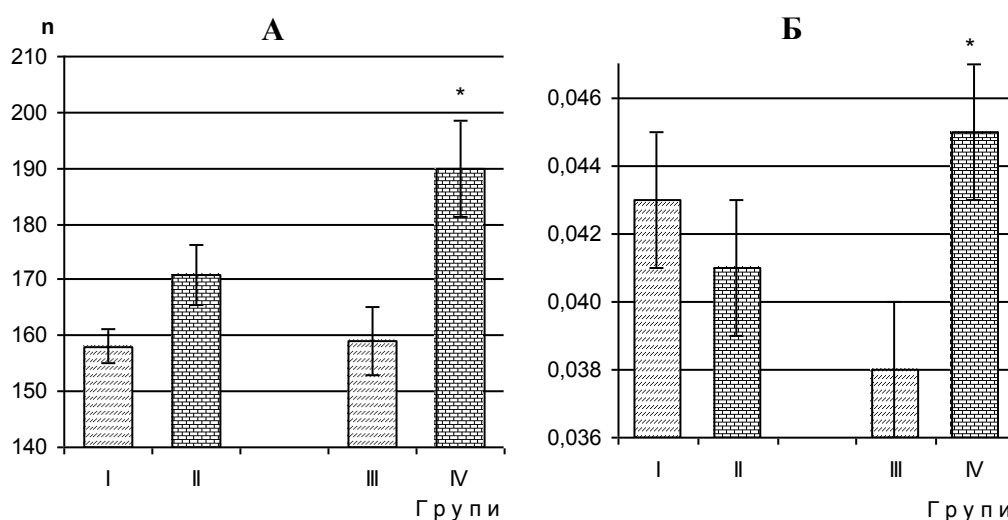


Рис. 2. Кількість ядерець (на 100 ядер) (А) та ядерцево-ядерне співвідношення (Б) гепатоцитів контрольних та дослідних груп щурів. \* $P < 0,05$  – вірогідність порівняно з контролем.

Загальна кількість і кількість одноядерних гепатоцитів у щурів обох дослідних ліній мала незначну тенденцію до зниження, тоді як кількість двоядерних гепатоцитів (у полі зору мікроскопа) у щурів лінії *Wistar* та *SHR*, які зазнавали введення мелатоніну, вірогідно зросла на 67% та 25% відповідно, порівняно з контролем (табл. 3). У літературі наявні відомості про збільшення числа двоядерних гепатоцитів у результаті старіння клітини,

незакінченого мітозу чи амітозу. Деякі дослідники вважають, що утворення двоядерних гепатоцитів з одноядерних при регенерації є резервом поліплоїдизації. Проте більшість авторів вказують, що збільшення кількості двоядерних гепатоцитів свідчить про посилення інтенсивності регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні [10].

Таблиця 3 – Кількість гепатоцитів (в полі зору мікроскопа при збільшенні в 400 разів) в печінці контрольних та дослідних груп щурів ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показники		<i>Wistar</i>		SHR	
		Контроль	Мелатонін	Контроль	Мелатонін
Кількість гепатоцитів	загальна	135±4,57	130±2,64	141±3,29	130±3,87
	одноядерних	132±4,59	126±2,38	137±3,51	125±3,89
	двоядерних	3±0,11	5±0,27*	4±0,23	5±0,29*
Співвідношення двоядерні/одноядерні гепатоцити		0,023±0,001	0,04±0,001*	0,029±0,001	0,04±0,001*

Також у щурів лінії *Wistar*, що отримували мелатонін, виявлено зниження відстані між ядрами суміжних гепатоцитів на 15% ( $P < 0,05$ ). Це може вказувати на щільне розташування клітин між собою та на зменшення кількості міжклітинної сполучної тканини, що є однією з характерних ознак підвищення регенерації тканини.

На даний час між різними дослідниками триває дискусія з приводу здатності мелатоніну стимулювати регенерацію печінки. Одні автори відмічають властивість мелатоніну активувати проліферацію гепатоцитів. Так, після введення екзогенного мелатоніну виявлено зростання мітотичного індексу [11]. Одним із можливих механізмів може бути інгібування мелатоніном ІКК $\alpha$ , JNK1 і cJUN (C-Jun N-кінцеві кінази), які є Ser/Thr кіназами. Основні біологічні ефекти дії цих кіназ – пригнічення мітотичної активності та активація апоптозу [12]. У той же час інші дослідники відмічають пригнічення мелатоніном експресії ядерного антигену проліферації клітин і білка Ki-67, які посилюють швидкість клітинної проліферації [13]. Ці результати свідчать про неоднозначну роль мелатоніну в процесі регенерації печінки, що потребує подальших досліджень.

Тканини печінки щурів за фізіологічних умов містять незначну частку сполучної тканини, в порівнянні з іншими органами. При забарвленні препаратів печінки за методом Ван-Гісона та Масона нами не було виявлено суттєвих відмінностей в кількості елементів сполучної тканини в печінці між контрольними і дослідними групами щурів різних ліній.

Сукцинатдегідрогеназа (СДГ) та цитохромоксидаза (ЦХО) є ферментами, які регулюють процеси аеробного окислення в мітохондріях. Активність СДГ у щурів лінії *Wistar*, після 28 діб введення мелатоніну, вірогідно зменшилась на 32% порівняно з контролем, тоді як у дослідних щурів лінії SHR активність СДГ мала тенденцію до збільшення. Активність цитохромоксидази (ЦХО) у щурів лінії *Wistar*, що отримували мелатонін, залишалася на рівні контролю, а в щурів лінії SHR – мала тенденцію до зниження на 11%. Одним з показників активності гепатоцитів є вміст білка. У дослідних щурів лінії *Wistar* концентрація білка в суспензії мітохондрій печінки вірогідно збільшилася на 23%, а у тварин лінії SHR – залишилася близькою до контрольних значень (табл. 4).

З отриманих біохімічних даних можна зробити висновок, що в щурів лінії Wistar, після впливу мелатоніну, підвищується білоксинтетична активність гепатоцитів, але знижується активність процесів аеробного окислення. У дослідних щурів лінії SHR функціональна активність мітохондрій не змінюється. Із літературних джерел відомо, що введення мелатоніну нормалізує активність дихальних комплексів мітохондрій в умовах експериментально-окислювального стресу або отруєнні гепатотоксичними речовинами [14]. У щурів з нормально-функціонуючими гепатоцитами зниження активності аеробного окислення може гальмувати утворення вільних радикалів, що веде до зменшення оксидативного ураження гепатоцитів [15].

Таблиця 4 – Активність сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази та концентрація білка в суспензії мітохондрій гепатоцитів контрольних та дослідних груп щурів ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показники	Wistar		SHR	
	Контроль	Мелатонін	Контроль	Мелатонін
Активність сукцинатдегідрогенази, нм/хв/мг білка	16,0 $\pm$ 2,27	10,9 $\pm$ 0,76*	18,1 $\pm$ 3,41	20,0 $\pm$ 3,93
Активність цитохромоксидази, нм/хв/мг білка	15,2 $\pm$ 1,53	15,5 $\pm$ 1,92	8,6 $\pm$ 1,52	7,7 $\pm$ 1,35
Концентрація білка, мг/г	6,9 $\pm$ 0,47	8,5 $\pm$ 0,5*	7,5 $\pm$ 0,71	6,8 $\pm$ 0,45

Відомо, що функціональні можливості печінки з віком змінюються: знижується її маса, інтенсивність фізіологічної та репаративної регенерації, зменшується здатність до синтезу альбумінів, депонування глікогену, погіршуються умови утворення і секреції жовчі. Значною мірою це обумовлено тим, що протягом життя печінка піддається впливу різних патогенних факторів, таких як: алкоголь, різні токсини і хімічні речовини, неправильне харчування. Вплив цих патогенних факторів часто призводить до розвитку жирової дистрофії, гепатиту та цирозу печінки. Це диктує необхідність пошуку нових ефективних засобів і методів профілактики та лікування порушень функцій печінки різної етіології, особливо на ранніх етапах захворювань. Одним із таких безпечних засобів підвищення функціональних можливостей печінки може бути препарат мелатонін. У подальшому виникає необхідність проведення досліджень на тваринах більш старшого віку, пошук найбільш ефективної дози введення екзогенного мелатоніну. У зв'язку з циркадним ритмом секреції мелатоніну актуальним є проведення досліджень у різну пору року та час доби.

## ВИСНОВКИ

1. Після 28 добового введення мелатоніну (в осінній період) щурам лінії Wistar виявлено вірогідне збільшення площі поперечного перерізу ядра гепатоцитів і ядерно-цитоплазматичного співвідношення, зростання кількості двоядерних клітин, зниження відстані між ядрами суміжних гепатоцитів. У дослідних щурів лінії SHR відмічали гіпертрофію гепатоцитів, зростання кількості ядерців та двоядерних гепатоцитів, збільшення ядерцево-ядерного співвідношення. Зміна цих морфометричних показників свідчить, що введення мелатоніну (в дозі 5 мг/кг) щурам як лінії Wistar, так і лінії SHR призводить до підвищення функціональної активності, інтенсифікації процесів фізіологічної регенерації паренхіми печінки.

2. У суспензії мітохондрій гепатоцитів щурів лінії Wistar, що зазнавали введення мелатоніну, виявлено вірогідне зниження активності сукцинатдегідрогенази та зростання

концентрації білка. Це може вказувати на зменшення активності процесів аеробного окислення і підвищення білоксинтетичної активності гепатоцитів. У дослідних щурів лінії SHR функціональна активність мітохондрій залишалась на рівні контролю.

3. Вважаємо, що подальші дослідження вікових закономірностей впливу мелатоніну на функціональний стан гепатоцитів щурів різних ліній, особливо за умов впливу патогенних чинників, є перспективним напрямком гепатології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Malhotra S. Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science / S. Malhotra, G. Sawhney, P. Promila // *MedGenMed.* – 2004. – Vol. 6, № 2. – P. 46. – PMC1395802.
2. Реактивность паренхимы печени крыс после введения экзогенного мелатонина / [Березовский В.А., Янко Р.В., Литовка И.Г. и др.] // *Український морфологічний альманах.* – 2012. – Т. 10, №4. – С. 178–181.
3. Protective role of melatonin in liver damage / [Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Romanowski M. et all] // *Curr Pharm Des.* – 2014. – Vol. 20, № 30. – P. 4828 – 4833.
4. Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis / [Shilian H., Shi Y., Xiaodong J. et all.] // *European Journal of Pharmacology.* – 2009. – Vol. 616, № 1–3. – P. 287–292.
5. Melatonin improves mitochondrial respiratory chain activity and liver morphology in ob/ob mice / [Solís-Muñoz P., Solís-Herruzo J.A., Fernández-Moreira D. et all.] // *J. Pineal Res.* – 2011. – Vol. 51, №.1. – P.113 – 123. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00868.x.
6. The effect of melatonin on morphological changes in liver induced by magnetic field exposure in rats *Okajimas Folia* / [Gökcimen A., Ozgüner F., Karaöz E. et all.] // *Anat Jpn.* – 2002. – Vol. 79, №. 1. – P. 25– 31.
7. Коржевский Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 95 с. – ISBN 978-5-299-00438-0.
8. Саркисов Д.С. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов / Д.С. Саркисов. – М. : Медицина, 1967. – 224 с.
9. Оболенська М.Ю. Регенерація печінки у щурів: молекулярно-біологічні процеси та їх регуляція : автореф. дис. на здобуття ступеня д-ра біол. наук : спец 03.00.03. / М.Ю. Оболенська. – К., 1999. – 34 с.
10. Романова Л.П. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс / Л.П. Романова, И.И. Малышев // *Вестник Чувашского университета.* – 2011. – №3. – С. 398–402.
11. The effect of the pineal gland on liver regeneration in rats / [Abbasoglu O., Berker M., Ayhan A. et all.] // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 23, № 5. – P. 578–581.
12. Melatonin protects from hepatic reperfusion injury through inhibition of IKK and JNK pathways and modification of cell proliferation / [Liang R., Nickkholgh A., Hoffmann K. et all.] // *J. Pineal Res.* – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 8–14.
13. Antiproliferative activity of melatonin by transcriptional inhibition of cyclin D1 expression: a molecular basis for melatonin-induced oncostatic effects / [Cini G., Neri B., Pacini A. et all] // *J. Pineal Res.* – 2005. – Vol. 39 – P.12–20.
14. Забродская С.В. Повреждение митохондрий печени крыс при интоксикации тетрахлорметаном / С.В. Забродская, И.Б. Заводник // *Биологические мембраны.* – 2010. – Т.27, № 3. – С. 262–271.
15. Melatonin, mitochondria and cellular bioenergetics / [Acusa-Castroviejo D., Marthn M., Machas M. et all.] // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30. – P. 65–74.



## REFERENCES

1. Malhotra S. Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science / S. Malhotra, G. Sawhney, P. Promila // *MedGenMed.* – 2004. – Vol. 6, № 2. – P. 46. – PMC1395802.
2. Реактивність parenkhimiy pecheni krysa posle vedenia eczogenogo melatoninu / [Berezovskiy V.A., Yanko R.V., Litovka I.G. i dr.] // *Ukrainskiy morfologichniy almanakh.* – 2012. – T. 10, №4. – S. 178–181.
3. Protective role of melatonin in liver damage / [Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Romanowski M. et all] // *Curr Pharm Des.* – 2014. – Vol. 20, № 30. – P. 4828 – 4833.
4. Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis / [Shilian H., Shi Y., Xiaodong J. et all.] // *European Journal of Pharmacology.* – 2009. – Vol. 616, № 1–3. – P. 287–292.
5. Melatonin improves mitochondrial respiratory chain activity and liver morphology in ob/ob mice / [Solís-Muñoz P., Solís-Herruzo J.A., Fernández-Moreira D. et all.] // *J. Pineal Res.* – 2011. – Vol. 51, №1. – P.113 – 123. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00868.x.
6. The effect of melatonin on morphological changes in liver induced by magnetic field exposure in rats Okajimas Folia / [Gökçimen A., Özgüner F., Karaöz E. et all.] // *Anat Jpn.* – 2002. – Vol. 79, №. 1. – P. 25– 31.
7. Korzhevskiy D.E. Osnovy gistologicheskoy tekhniki / D.E. Korzhevskiy, A.V. Gilyarov. – Spb. : SpetsLit, 2010. – 95 s. – ISBN 978-5-299-00438-0.
8. Sarkisov D.S. Electronnaya microscopiya destruktivnykh i regeneratornykh vnutrikletochnykh procesov / D.S. Sarkisov. – M. : Medicina, 1967. – 224 s.
9. Obolenska M.Yu. Regeneratsiya pechinki u schuriv: molecularno-biologichni protsesy ta ikh regulatsia : avtoref. dis. na zdobuttya stupenya d-ra biol. nauk : spets. 03.00.03. / M.Yu. Obolenska. – K., 1999. – 34 s.
10. Romanova L.P. Rol dvuyadernikh gepatotsitov v regeneratsii pecheni posle mekhanicheskoy travmy v rannem ontogenezi u krysa / L.P. Romanova, I.I. Malyshev // *Vestnic Chuvashkogo universiteta.* – 2011. – № 3. – S. 398–402.
11. The effect of the pineal gland on liver regeneration in rats / [Abbasoglu O., Berker M., Ayhan A. et all.] // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 23, № 5. – P. 578–581.
12. Melatonin protects from hepatic reperfusion injury through inhibition of IKK and JNK pathways and modification of cell proliferation / [Liang R., Nickkholgh A., Hoffmann K. et all.] // *J. Pineal Res.* – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 8–14.
13. Antiproliferative activity of melatonin by transcriptional inhibition of cyclin D1 expression: a molecular basis for melatonin-induced oncostatic effects / [Cini G., Neri B., Pacini A. et all] // *J. Pineal Res.* – 2005. – Vol. 39 – P. 12–20.
14. Zabrodskaya S.V. Povrezhdeniya mitokhondriy pecheni krysa pri intoksikatsii tetrakhlormetanom / S.V. Zabrodskaya, I.B. Zavodnic // *Biologicheskie membrany.* – 2010. – T.27, № 3. – S. 262–271.
15. Melatonin, mitochondria and cellular bioenergetics / [Acuca-Castroviejo D., Marthn M., Machas M. et all.] // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30. – P. 65–74.

УДК 611.018.54:546.47:616.147.3

## **ВПЛИВ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З УРАЖЕННЯМ СУДИН ТА СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ПОРУШЕННЯМИ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ, НА ВМІСТ ХЕЛАТОУТВОРЮЮЧОГО ZN ТА КАТІОННИХ БІЛКІВ У ГРАНУЛОЦИТАХ КРОВІ ЛЮДЕЙ**

Єщенко Ю.В., Омелянчик Л.О., Бовт В.Д.

*Запорізький національний університет  
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

vbvt@gmail.com

Захворювання, що проявляються як ангіопатії з порушеннями в системі гемостазу та різними ступенями вираженості запального процесу, призводять до великої кількості випадків інвалідизації людей працездатного віку, та призводять до важкої інвалідизації більшості хворих із