

УДК 616.37:612.018+616.12-008.331.1

Реакція підшлункової залози спонтанно-гіпертензивних щурів на дію екзогенного мелатоніну у весняний та осінній періоди року

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

Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

Досліджували вплив мелатоніну на морфофункціональний стан підшлункової залози молодих щурів лінії SHR у весняний та осінній періоди року. Мелатонін тварини отримували щодня протягом 28 днів у дозі 5 мг/кг. Морфофункціональну активність екзокринної частини підшлункової залози оцінювали за допомогою морфологічних і морфометричних методів дослідження. Із тканини залози виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Image J. Екзокринна частина підшлункової залози контрольних спонтанно-гіпертензивних щурів у весняний період має морфологічні ознаки більшої активності порівняно з тваринами восени. Активність ендокринної частини залози, навпаки, вища в осінній період, ніж навесні. Екзокринна частина підшлункової залози дослідних щурів незалежно від пори року має ознаки активації функціонального стану. Про це свідчить зростання розмірів, висоти епітелію ацинусів, кількості розміщених у них екзокриноцитів тощо. Ширина прошарків міжчасточкової та міжацинусної сполучної тканини в залозі дослідних щурів як у весняний (більшою мірою), так і в осінній період знижується відносно контролю. Уведення мелатоніну у весняний період стимулює активність ендокринної частини підшлункової залози. Про це свідчить зростання кількості, розмірів острівців та чисельності в них ендокриноцитів. Після впливу мелатоніну восени, навпаки, активність ендокринної частини залози знижується.

Ключові слова: підшлункова залоза; морфометрія; ацинус; острівці Лангерганса; артеріальна гіпертензія; сполучна тканина

Pancreatic response of spontaneously hypertensive rats to the exogenous administration of melatonin in the spring and autumn

R. Yanko, V. Berezovsky, M. Levashov, L. Plotnikova, O. Chaka

A.A. Bogomolets Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine

The aim of the study was to investigate and compare the effect of exogenous melatonin administration on the morphofunctional state of the exocrine and endocrine parts of the pancreases of spontaneously-hypertensive rats (SHR line) in spring and autumn. The research was conducted on 48 male SHR line rats, age 4 months. The rats of the experimental group received melatonin (Unipharm Inc., USA) every day (at 10 am) orally at a dose of 5 mg/kg of body weight. The duration of the experiment was 28 days. Morphofunctional activity of the exocrine and endocrine parts of the pancreas was assessed using morphological and morphometric methods. The histological preparations were made by the standard methods. The slides were photographed using a digital camera on a Nikon microscope. The morphometric analysis was performed on digital images using the computer program Image J. The morphological signs of the exocrine pancreas activity were greater in the control rats in spring compared to autumn. Conversely, the activity of the endocrine part of the pancreas in control animals was higher in autumn, than in spring. Exocrine pancreas activity increases after administration of melatonin regardless of time of the year. This was evidenced by the increase in size and height of the epithelial acini, and the number of exocrinocytes placed in them. The width of the interlobular and interacinus connective tissue layers in the pancreas decreased in spring (mostly) and in autumn. The activity of the endocrine part of the pancreas increased after administration of melatonin in spring. Proof of this was an increase in the number and size of islets of Langerhans and the number of endocrinocytes they contained, compared with control values. The number and size of islets of Langerhans, the number and density of the endocrinocytes they contained decreased in the rats which received melatonin in autumn. This indicates a

reduction of the endocrine pancreas activity. These results may have implications for therapeutic dosing of melatonin in patients with hypertension in different seasons of the year.

Keywords: pancreas; morphometry; acinus; islets of Langerhans; hypertension; connective tissue

Вступ

В окремі періоди онтогенезу підшлункова залоза (ПЗ) зазнає впливу різних несприятливих факторів середовища, які можуть зумовлювати зниження її функціональної активності. Одним із засобів підвищення функціональних можливостей залози може бути гормональний препарат мелатонін (Anisimov, 2007; Hagedland, 2012). Переважна більшість досліджень присвячена дії мелатоніну на ендокринну частину ПЗ (Lima et al., 2001; Mehmet et al., 2006; El-Desouk et al., 2007; Ramraheya et al., 2008; Yildirim et al., 2009; Mühlbauer et al., 2011; Nagorny et al., 2011; Cuesta et al., 2013). Проте вплив мелатоніну на екзокринну частину залози вивчений недостатньо (Yanko and Plotnikova, 2016). Існуючі літературні дані неоднозначні та суперечливі. Це може бути пов'язано з різним дозуванням мелатоніну, сезонністю проведення експериментів, гендерними та віковими відмінностями, вихідним функціональним станом організму (Vorjigin et al., 2012).

Більшість експериментальних досліджень, присвячених впливу мелатоніну на стан ПЗ, проведена на нормотензивних тваринах (Lima et al., 2001; Yanko and Plotnikova, 2016). Праці, в яких досліджено вплив екзогенного мелатоніну на стан залози у тварин або людей з артеріальною гіпертензією, поодинокі (Shatilo et al., 2012; Moždžan et al., 2014). Дослідження морфофункціонального стану ПЗ при гіпертонічній хворобі становить особливий інтерес, оскільки ця залоза бере активну участь у регуляції рівня кров'яного тиску. ПЗ виробляє калікреїн, який має судинорозширювальну дію та сприяє зниженню кров'яного тиску (Wagen et al., 2012). Різні патологічні процеси у залозі можуть викликати зменшення продукції кініногеназ, пригнічення функції калікреїн-кінінової системи, розвиток стійкої артеріальної гіпертензії. З іншого боку, при важкій і тривалій гіпертонічній хворобі у ПЗ можуть виникати вторинні морфологічні зміни, зумовлені судинними порушеннями. Це викликає розвиток дистрофічних, некробіотичних і склеротичних змін у паренхімі залози (Dendorfer et al., 1999; Duchene, 2011).

Мета цієї статті – оцінити зміни морфофункціональних показників активності екзо- та ендокринної частини ПЗ спонтанно-гіпертензивних щурів після введення мелатоніну у весняний та осінній періоди року.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведено на 48 спонтанно-гіпертензивних (лінія SHR) щурах-самцях у весняний (квітень) і осінній (листопад) періоди року. На кінець експерименту вік тварин становив 4 місяці. Тваринам дослідних груп щодня перорально вводили екзогенний мелатонін (Unipharm Inc., США) о 10-й годині в дозі 5 мг/кг маси тіла. Щури всіх груп перебували в уніфікованих умовах зі стандартним раціоном живлення та природним циклом світло/темрява. Тривалість експерименту становила

28 днів. Щурів розподілили на чотири групи: I і III групи – інтактні тварини у весняний і осінній періоди відповідно, II – щури, які отримували екзогенний мелатонін у весняний період і IV – тварини, яким вводили мелатонін в осінній період. Роботи зі щурами проводили з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин.

Морфофункціональну активність тканини ПЗ оцінювали за допомогою морфологічних і морфометричних методів дослідження. Із тканини ПЗ виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували у рідині Буена, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (від 70% до 96%) та діоксані. Отримані зразки заливали у парафін. Парафінові зрізи, завтовшки 5–6 мкм, виготовляли на санному мікротомі, забарвлювали гематоксилином Бемера та еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували методи двота триколювального забарвлення за Ван-Гізоном та Массоном (Korzhevsky and Gilarov, 2010). Із використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nicon» (Японія). Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Image J.

На гістологічних зрізах тканини ПЗ проводили гістоморфометричний аналіз екзо- та ендокринної частини органа. В екзокринній частині ПЗ вимірювали діаметр і площу поперечного перерізу ацинусів, визначали площу екзокриноцитів, їх ядер і цитоплазми, підраховували кількість ядерців у ядрах екзокриноцитів, вимірювали висоту екзокриноцитів та рахували середню кількість клітин в ацинусі. В ендокринній частині ПЗ рахували середню кількість панкреатичних острівців на одиницю площі (500 мкм²), вимірювали площу та діаметр поперечного перерізу острівців, підраховували кількість та визначали щільність розташування ендокриноцитів в острівцях:

$$p = n/S \text{ (од./мкм}^2\text{)},$$

де n – кількість ендокриноцитів в острівці, S – площа поперечного перерізу острівця. Для визначення стану сполучнотканинних елементів у залозі вимірювали ширину прошарків міжчасточкової та міжацинусної сполучної тканини (Verigo, 2005).

Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли, використовуючи критерій Пірсона. За умов нормального розподілу для оцінки коефіцієнта відмінностей достовірності різниці між контрольними та дослідними групами використовували t -критерій Стюдента. Розбіжності вважали вірогідними за $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Підшлункова залоза щурів дослідних груп має фізіологічну структуру. Екзокринна частина складає основну масу ПЗ і представлена ацинусами, вставними, міжацинусними, внутрішньочасточковими, міжчасточковими та головними протоками. Форма ацинусів як у

контрольних, так і у дослідних щурів доволі різноманітна: округла, овальна, продовгувато-видовжена. Ациноси вистелені ізсередини екзокриноцитами, що мають трикутну, чотирикутну, округлу чи овальну форму. Одним полюсом (більш звуженим – верхівкою) вони направлені до центру ацинуса, протилежним (розширеним – основою) – назовні. Цитоплазма клітин має зернистість, спрямовану до апікального полюсу. Ядро розміщується поблизу основи, де зернистість виражена меншою мірою та містяться ядрця. Ациноси об'єднуються в часточки, зовні вкриті сполучнотканинною оболонкою, яка представлена пухким переплетінням тонких пучків еластинових і колагенових волокон (рис. 1).

У морфометричних показниках функціонального стану екзокринної частини ПЗ контрольних спонтанно-гіпертензивних щурів у різні пори року виявлено певні відмінності. Залоза в осінній період мала вірогідно менші розміри ацинусів: середній діаметр і площу поперечного перерізу на 13% і 25% відповідно, порівняно з тваринами весняного періоду. Висота епітелію ацинусів у них мала тенденцію до зниження. У ПЗ контрольних щурів восени площа

екзокриноцитів, їх ядер і цитоплазми була вірогідно меншою (на 18%, 25% і 16% відповідно), порівняно з контролем у весняний період (табл. 1). Отримані дані дозволяють зробити висновок, що щури в осінню пору року мають меншу функціональну активність екзокринної частини ПЗ, порівняно із тваринами у весняний період.

У ПЗ щурів лінії SHR, яким вводили мелатонін, виявлено збільшення розмірів ацинусів. У дослідних тварин у весняний і осінній періоди року спостерігали стійку тенденцію до зростання середнього діаметра ацинусів на 7% та 8% відповідно, порівняно з контрольними показниками. Площа ацинусів зросла на 13% ($P < 0,05$, весняний період) та 5% (осінній період) порівняно з контрольними щурами. Кількість екзокриноцитів в ацинусах ПЗ вірогідно збільшилась (на 13%) тільки після уведення мелатоніну весною. Вірогідних відмінностей (порівняно з контролем) за висотою, площею екзокриноцитів, їх ядер і цитоплазми, кількістю ядерць, показниками ядерно-цитоплазматичного та ядерцево-ядерного співвідношень після впливу мелатоніну як у весняний, так і в осінній періоди не виявлено (табл. 1).

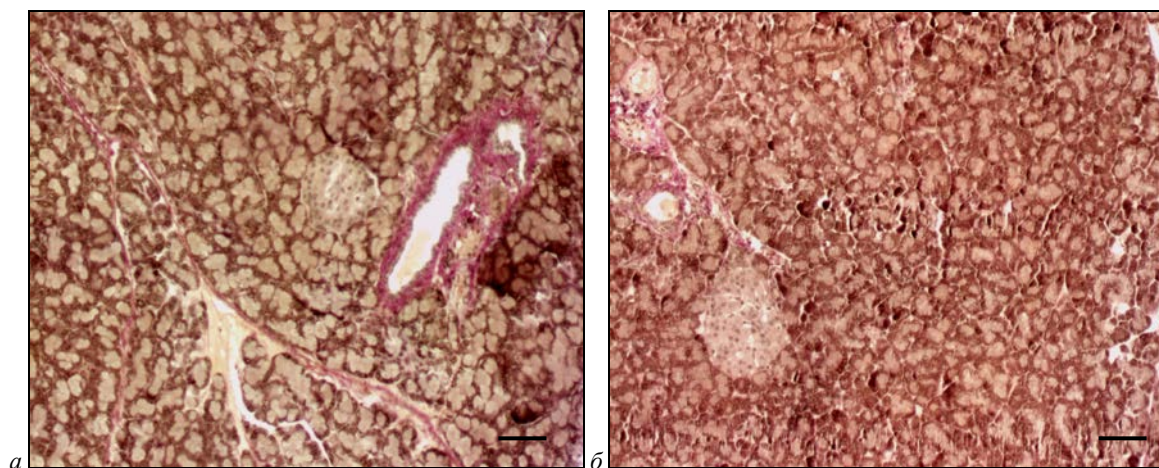


Рис. 1. Мікрофотографія підшлункової залози щура контрольної групи (а) та після впливу мелатоніну (б) у весняний період: забарвлення методом Ван-Гізона; бар – 50 мкм

Таблиця 1

Морфометричні показники функціонального стану екзокринної частини підшлункової залози щурів після уведення мелатоніну у весняний та осінній періоди року ($M \pm m$; $n = 12$)

Показники	Весна		Осінь	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Середній діаметр ацинуса, мкм	36,7 ± 0,67	39,4 ± 1,16	31,8 ± 0,87	34,2 ± 0,91
Площа ацинуса, мкм ²	1212 ± 23,1	1372 ± 20,1*	911 ± 34,4	959 ± 35,1
Кількість екзокриноцитів в ацинусі, од.	8,0 ± 0,02	9,0 ± 0,12*	8,2 ± 0,39	8,4 ± 0,22
Площа, мкм ² :				
екзокриноцита	154,2 ± 9,02	150,3 ± 8,91	126,7 ± 4,61	126,1 ± 5,39
ядра	28,1 ± 1,01	26,3 ± 0,94	21,2 ± 0,49	22,6 ± 1,12
цитоплазми	126,1 ± 8,78	124,0 ± 8,29	105,5 ± 4,57	103,5 ± 4,41
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,01	0,22 ± 0,01
Висота епітелію ацинуса, мкм	3,6 ± 0,47	14,2 ± 0,59	12,4 ± 0,37	12,6 ± 0,43
Кількість ядерць (на 100 ядер) в екзокриноцитах	1,65 ± 0,05	1,70 ± 0,07	1,64 ± 0,07	1,72 ± 0,05
Ядерцево-ядерне співвідношення	0,059 ± 0,003	0,065 ± 0,004	0,078 ± 0,003	0,076 ± 0,005

Примітка: * – $P < 0,05$ вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи.

До складу сполучнотканинних утворень ПЗ входить капсула та строма органа. В останній розділяють ацинозну, острівцеву, міжацинозну, міжчасточкову, міжчасточкову та паравазальну сполучну тканину (Verigo, 2005).

У наших дослідженнях вимірено ширину прошарків міжчасточкової та міжацинусної сполучної тканини. Контрольні щури восени мали більшу ширину прошарків міжчасточкової (на 8%) та міжацинусної

сполучної тканини (на 18%, $P < 0,05$), ніж тварини у весняний період (рис. 2).

Після уведення мелатоніну весною спостерігали вірогідне зниження ширини міжчасточкової (на 27%) та міжацинусної сполучної тканини в ПЗ (на 13% порівняно з контролем). Після впливу гормону восени відмічали зниження ширини прошарків міжчасточкової та міжацинусної сполучної тканини на 5% і 18% ($P < 0,05$) відповідно (рис. 2). Тобто уведення мелатоніну (незалежно від пори року) щурам лінії SHR знижує кількість елементів сполучної тканини в ПЗ.

Ендокринна частина займає значно меншу площу тканини ПЗ. Вона утворена острівцями Лангерганса, які дифузно розміщені у залозі. Острівці відмежовані від ацинусів тонким сполучнотканинним прошарком і явля-

ють собою пронизані густою сіткою капілярів клітинні скупчення (ендокриноцити) округлої форми. Форма острівців ПЗ як у контрольних, так і у дослідних щурів переважно округла та овальна.

Контрольні щури в різні періоди року мали відмінності за морфофункціональними показниками стану ендокринної частини залози. У контрольних тварин восени виявлено вірогідно більшу площу острівців (на 12%), кількість та щільність розміщених у них ендокриноцитів (на 53% і 33% відповідно), порівняно зі щурами у весняний період. Оскільки між морфологічними та функціональними показниками стану ПЗ існує пряма залежність, отримані результати дають можливість зробити висновок про те, що гормон-синтезувальна активність ПЗ у щурів лінії SHR значно вища восени, ніж навесні (табл. 2).

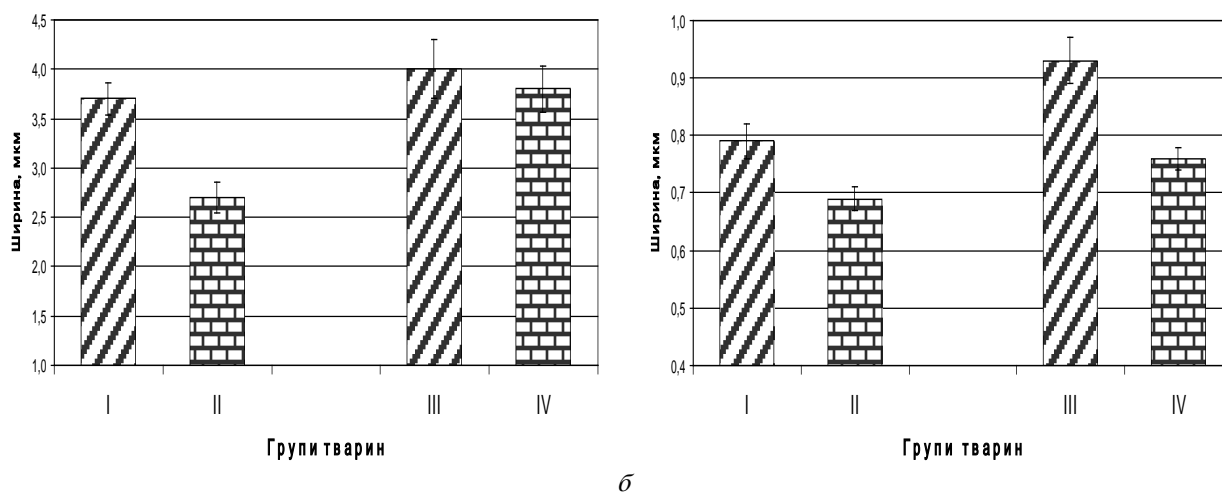


Рис. 2. Ширина прошарків міжчасточкової (а) та міжацинусної (б) сполучної тканини підшлункової залози щурів

Таблиця 2

Морфометричні показники функціонального стану ендокринної частини підшлункової залози щурів після уведення мелатоніну у весняний і осінній періоди року ($M \pm m$; $n = 12$)

Показники	Весна		Осінь	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Кількість острівців (на 500 $\mu\text{м}^2$)	$1,2 \pm 0,17$	$1,3 \pm 0,19$	$1,2 \pm 0,11$	$0,9 \pm 0,07^*$
Площа острівців, $\mu\text{м}^2$	11388 ± 1926	$13279 \pm 1427^*$	12762 ± 1059	12979 ± 1064
Діаметр острівців, $\mu\text{м}$	$110,0 \pm 11,7$	$113,7 \pm 18,3$	$114,8 \pm 17,4$	$117,9 \pm 14,6$
Кількість ендокриноцитів в острівцях	$103,8 \pm 15,5$	$124,1 \pm 18,7^*$	$158,7 \pm 12,5$	$141,4 \pm 19,9$
Щільність розміщення ендокриноцитів в острівцях, од./ $\mu\text{м}^2$	$0,009 \pm 0,0004$	$0,009 \pm 0,0007$	$0,012 \pm 0,0004$	$0,011 \pm 0,0007$

Примітка: див. табл. 1.

За морфометричними показниками функціонального стану ендокринної частини ПЗ після впливу мелатоніну в різні періоди року виявлено чіткі відмінності. Після уведення мелатоніну навесні спостерігали тенденцію до збільшення (на 8%) середньої кількості острівців (на 500 $\mu\text{м}^2$ площі залози), а у дослідних щурів восени, навпаки, кількість острівців вірогідно знизилась (на 25% порівняно з контролем). Тварини, які отримували мелатонін, у весняний період мали вірогідно більшу площу острівців (на 17%) та кількість у них ендокриноцитів (на 20% порівняно з контрольними показниками). Водночас у щурів, яким вводили мелатонін восени, виявлено зниження кількості та щільності розміщення ендокриноцитів в острівцях (на 11% і 8% відповідно, порівняно з контролем). Розміри острівців ПЗ у дослідних щурів восени залиша-

лися на рівні контрольних значень (табл. 2). Тобто, 28-добове уведення екзогенного мелатоніну (у фармакологічній дозі 5 мг/кг) щурам лінії SHR у весняний період стимулює, а восени, навпаки, знижує ознаки функціональної активності ендокринної частини ПЗ.

Раніше ми дослідили реакцію ПЗ щурів (такого самого віку) лінії Вістар (нормотензивні тварини) на вплив екзогенного мелатоніну у різні сезони року (Yanko and Plotnikova, 2016). Виявлено відмінності морфологічної структури залози як між контрольними тваринами лінії Вістар, так і після впливу мелатоніну у весняний і осінній періоди року порівняно зі щурами лінії SHR. Інтактні щури лінії Вістар восени мали більшу функціональну активність екзокринної частини ПЗ порівняно із тваринами у весняний період. Функціональна активність ендок-

кринної частини залози була більшою у весняний період, ніж восени. Екзокринна частина ПЗ щурів лінії Вістар по-різному реагувала на вплив мелатоніну у різну пору року. Мелатонін у весняний період підвищував морфологічні показники синтетичної активності екзокринної частини ПЗ, тоді як восени, навпаки, – знижував. Уведення мелатоніну як у весняний (більшою мірою), так і в осінній періоди супроводжувалось зростанням функціональної активності ендокринної частини ПЗ щурів лінії Вістар (Yanko and Plotnikova, 2016).

Переважаюча більшість публікацій присвячена дослідженню дії мелатоніну на ендокринну частину ПЗ. Встановлено, що мелатонін сприяє підвищенню проліферації β -клітин і рівня інсуліну у крові щурів із модельованим цукровим діабетом. Крім стимуляції проліферації β -клітин, мелатонін пригнічує їх апоптоз, а також збільшує утворення нових острівців із протокового епітелію ПЗ (Kanter et al., 2006). Вплив мелатоніну (у дозі 10 мг/кг упродовж 7 діб) на щурів із модельованою формою цукрового діабету відновлює морфологічну структуру острівців ПЗ. У дослідних щурів відмічено збільшення розмірів острівців Лангерганса та кількості розміщених у них ендокриноцитів (Kushnir and Davydenko, 2009). Інші дослідники відводять мелатоніну роль інгібітора синтезу та вивільнення інсуліну. На β -клітинах панкреатичних острівців виявлено наявність мелатонінових рецепторів, через які відбувається пригнічення продукції інсуліну (Peschke et al., 2006). Група авторів на чолі з V. Lyssenko у досліді *in vitro* спостерігала інгібувальний ефект мелатоніну на секрецію інсуліну β -клітинами (Lyssenko et al., 2009). Дослідники на чолі з R. Ramgaehya вважають, що ефекти мелатоніну видоспецифічні: він пригнічує функцію β -клітин гризунів, проте стимулює їх активність у людей (Ramgaehya et al., 2008). В.Б. Шатило зі співавторами встановили, що у людей, хворих на артеріальну гіпертензію, зниження нічної секреції мелатоніну асоційоване з підвищенням рівня інсуліну натщесерце та з індексом інсулінорезистентності НОМА (Shatilo et al., 2012). Уведення мелатоніну в дозі 3 і 5 мг/кг знижує артеріальний тиск в осіб із цукровим діабетом, хворих на гіпертонічну хворобу (Możdżan et al., 2014).

Вищенаведені літературні відомості, отримані під час дослідження впливу мелатоніну на організми різних видів із застосуванням різних дозувань і схем введення гормона, не дозволяють дати однозначної оцінки характеру функціональних відносин епіфіза та ПЗ. Різноманіття ефектів дії мелатоніну можна пояснити широким спектром сигнальних шляхів, через які опосередковуються його впливи (Kononkov et al., 2013).

Висновки

Екзокринна частина підшлункової залози контрольних спонтанно-гіпертензивних щурів (лінія SHR) у весняний період має морфологічні ознаки більшої активності, порівняно із тваринами восени. Активність ендокринної частини залози, навпаки, вища в осінній період, ніж навесні.

Після введення мелатоніну, незалежно від пори року, активність екзокринної частини підшлункової залози щурів зростає. Про це свідчить збільшення розмірів,

висоти епітелію ацинусів, кількості розміщених у них екзокриноцитів. Ширина прошарків міжчасточкової та міжацинової сполучної тканини в залозі як у весняний (більшою мірою), так і в осінній період знижується.

Весною активність ендокринної частини підшлункової залози щурів після введення мелатоніну зростає. Про це свідчить збільшення кількості, розмірів острівців та чисельності в них ендокриноцитів. Після впливу мелатоніну восени, навпаки, активність ендокринної частини залози знижується.

Отримані результати можуть мати значення для дозування терапевтичного введення мелатоніну хворим на артеріальну гіпертензію в різні сезони року.

Бібліографічні посилання

- Anisimov, V.N., 2007. Melatonin – rol' v organizme, primeneniye v klinike [Melatonin: Role in an organism, application in a clinic]. Sistema, Sankt-Peterburg (in Russian).
- Barren, A.J., Rawlings, N.D., Woessner, J.F., 2012. Handbook of proteolytic enzymes. 3rd edition. Academic Press, London.
- Borjigin, J., Zhang, L.S., Calinescu, A.A., 2012. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol. Cell Endocrinol.* 349(1), 13–19.
- Cuesta, S., Kireev, R., García, C., Rancan, L., Vara, E., Tresguerres, J., 2013. Melatonin can improve insulin resistance and aging-induced pancreas alterations in senescence-accelerated prone male mice (SAMP8). *Age (Dordr).* 35(3), 659–671.
- Dendorfer, A., Wolfrum, S., Dominiak, P., 1999. Pharmacology and cardiovascular implications of the kinin-kallikrein system. *Jpn. J. Pharmacol.* 79, 403–426.
- Duchene, J., 2011. Kallikrein-kinin kystem in inflammatory diseases. *Kinins, De Gruyter.* P. 261–272.
- El-Desouk, N., Basyony, M., El-Nenaey, M., Abdel-Magied, R., 2007. Histological and cytological studies on the effect of melatonin on experimentally induced pancreatic diabetes in rats. *Egypt. J. Exp. Biol. (Zool.)* 3, 69–82.
- Hardeland, R., 2012. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scientific World Journal* 640389.
- Kanter, M., Uysal, H., Karaca, T., Sagmanligil, H., 2006. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic beta-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch. Toxicol.* 80(6), 362–369.
- Kononkov, V.I., Klimontov, V.V., Michurina, S.V., Prudnikova, M.A., Ishhenko, I.J., 2013. Melatonin pri saharom diabete: Ot patofiziologii k perspektivam lechenija [Melatonin for patients with diabetes: From pathophysiology to treatment prospects]. *Saharnyj Diabet* 2, 11–16 (in Russian).
- Korzhevsky, D., Gilarov, A., 2010. Osnovy gistologicheskoy tehniky [Principles of histological techniques]. SpetsLit, Sankt-Peterburg (in Russian).
- Kushnir, Y., Davydenko, I., 2009. Vplyv melatoninu na stan ostrivciv Langergansa pidshlunkovoi' zalozy v aloksandiabetichnyh shhuriv [Influence of melatonin on condition pancreatic islets in aloksa-diabetic rats]. *Svit Medycyny ta Biologii* 4, 31–35 (in Ukrainian).
- Lima, L., Reis, L., Lima, M., 2001. Influence of the pineal gland on the physiology, morphometry and morphology of pancreatic islets in rats. *Rev. Brasil. Biol.* 61(2), 333–340.
- Lyssenko, V., Nagorny, C.L., Erdos, M.R., Wierup, N., Jonsson, A., Spégel, P., Bugliani, M., Saxena, R., Fex, M., Pulizzi, N., Isomaa, B., Tuomi, T., Nilsson, P., Kuusisto, J., Tuomilehto, J., Boehnke, M., Altshuler, D., Sundler, F., Eriksson, J.G., Jackson, A.U., Laakso, M., Marchetti, P., Watanabe, R.M.,

- Mulder, H., Groop, L., 2009. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type II diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat. Genet.* 41(1), 82–88.
- Mehmet, K., Hamdi, U., Turan, K., Ozdemir, S., 2006. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic b-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch. Toxicol.* 80(6), 362–369.
- Mozdżan, M., Mozdżan, M., Chałubiński, M., Wojdan, K., Broncel, M., 2014. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type II diabetes and essential hypertension. *Arch. Med. Sci.* 10(4), 669–675.
- Mühlbauer, E., Albrecht, E., Hofmann, K., Bazwinsky-Wutschke, I., Peschke, E., 2011. Melatonin inhibits insulin secretion in rat insulinoma β -cells (INS-1) heterologously expressing the human melatonin receptor isoform MT2. *J. Pineal Res.* 51(3), 361–372.
- Nagorny, C., Sathanoori, R., Voss, U., Mulder, H., Wierup, N., 2011. Distribution of melatonin receptors in murine pancreatic islets. *J. Pineal Res.* 50(4), 412–417.
- Peschke, E., Bach, A., Villbauer, E., 2006. Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic beta-cell. *J. Pineal Res.* 40(2), 184–191.
- Ramraheya, R., Muller, D., Squires, P., 2008. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J. Pineal Res.* 44(3), 273–279.
- Shatilo, V.B., Bondarenko, E.V., Antonjuk-Shheglova, I.A., 2012. Metabolicheskie narusheniya u pozhilyh bol'nyh s gipertonicheskoj bolezn'ju i ih korrekciya melatoninom [Metabolic disorders in elderly patients with hypertension and correction of melatonin]. *Uspehi Gerontologii* 25(1), 84–89 (in Russian).
- Verigo, L., 2005. *Izmenchivost' soedinitel'no-tkannogo ostova podzheludochnoj zhelezy (Morfo-jeksperimental'noe issledovanie)* [Variability of connective tissue of the pancreas (Morpho-experimental research)]. *Fiziologija, Moscow* (in Russian).
- Yanko, R.V., Plotnikova, L.M., 2016. *Doslidzhennja morfolo-gichnoi' struktury pidshlunkovoi' zalozy pislja vplyvu ek-zogenogo melatoninu* [The study of morphological structure of the pancreas after exposure to exogenous melatonin]. *Biologichni doslidzhennja – 2016. Zhytomyr.* P. 295–297 (in Ukrainian).
- Yildirim, A., Tuncer, M., Pamukcu, O., Aktas, A., Akkus, M., 2009. Effects of ischemia / reperfusion on β cells of pancreas and protective effects of melatonin treatment. *Int. J. Morphol.* 27(2), 519–525.

Надійшла до редколегії 22.09.2016