

УДК 577.169+577.125+616-001.4

©Коллектив авторов

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДОВ ГРАНУЛЯЦИОННО-ФИБРОЗНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ И СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА

В.Л. Козельцев¹, Т.В. Володина¹, В.В. Гусева², Н.В. Костюк^{3*}

¹Научно-исследовательский и учебно-методический Центр биомедицинских технологий “Вилар”; 123056, г. Москва, ул. Красина, 2; тел. (495) 254-85-11.

²Московский государственный медико-стоматологический университет; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1; тел. (495) 365-45-97, 365-28-11

³Кафедра биомедицины Тверского государственного университета; 170002, г. Тверь, пр. Чайковского, 70а, корп. 5; тел. (4822) 36-06-33; эл. почта: p001637@mail.ru

Мелатонин влияет на динамику изменений липидов грануляционно-фиброзной ткани крыс. Его эффект зависит от дозы, способов (внутрибрюшинное, подкожное или местное) и режимов (однократное или многодневное) введения. Однократное внутрибрюшинное введение мелатонина в дозе 4 мг/кг веса не влияет на липиды грануляционно-фиброзной ткани крыс, в то время как многодневные инъекции гормона ограничивают возрастание содержания липидного и фосфолипидного компонентов на 5 и 8 дни регенерации. Длительное предварительное подкожное введение мелатонина вызывает отчетливые дозозависимые изменения липидов: в дозе 0,3 мг/кг веса он препятствует, а в дозе 4 мг на кг веса - способствует увеличению количества липидов в грануляционно-фиброзной ткани крыс на 5 день исследований. Местное нанесение раствора мелатонина в концентрации 1,5 мг/мл на ранних сроках регенерации не приводит к достоверным изменениям уровня общих липидов (ОЛ), общих фосфолипидов (ОФЛ) в грануляционно-фиброзной ткани крыс. Однако, в более высокой концентрации - 15 мг/мл на 5 день регенерации гормон способствует снижению ОЛ в результате уменьшения содержания триглицеридов, холестерина, и возрастанию ОФЛ и ряда их фракций.

Ключевые слова: мелатонин, регенерация, липиды.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время большее значение приобретает изучение эпифизарного гормона мелатонина, в связи с его использованием в лечении разнообразных заболеваний [1-4]. Мелатонин обладает широким спектром действия: является модулятором иммунной и эндокринной систем организма [5-8], обладает выраженными антиоксидантными свойствами, участвует в регуляции циркадных ритмов, метаболизма белков, липидов и углеводов разных органов и тканей [9, 10]. Установлено, что мелатонин влияет на процессы заживления ран и пролиферацию клеток [11, 12], в основе которых лежат как прямые, так и опосредованные механизмы действия гормона. На клеточном уровне это может выражаться в изменении динамики энергетического и пластического обменов раневого поля, в частности, грануляционно-фиброзной (ГФ) ткани. Данные, касающиеся воздействия мелатонина на превращения липидов раневого поля кожи крыс, в настоящее время крайне ограничены. Вместе с тем, подобные исследования представляют интерес как с точки зрения выявления новых аспектов действия гормона в организме, так и в плане разработки общей проблемы регуляции восстановительных процессов в различных тканях.

*Адресат для переписки

МЕЛАТОНИН И ЛИПИДЫ ГРАНУЛЯЦИОННО-ФИБРОЗНОЙ ТКАНИ

МЕТОДИКА. Эксперименты выполнены на белых крысах-самцах линии Вистар. ГФ ткань получали по методу Слуцкого [13]. У животных, находившихся под эфирным наркозом, в межлопаточной области делали разрез кожи диаметром 1,5 см, в который для предотвращения эпителизации и контракции вставляли кольцо из органического стекла. Через 5 или 8 дней после операции кольцо снимали и отбирали образцы ГФ ткани [14,15]. Влияние мелатонина на липиды ГФ ткани крыс изучали на трех модельных системах, позволяющих оценить особенности действия различных доз, способов и режимов введения гормона: 1) Внутривентриальное введение. Раствор мелатонина в дозе 4 мг/кг веса в 1 мл 0,9%-ного NaCl вводили однократно (сразу же после нанесения раны) или ежедневно вплоть до отбора образцов ткани. Контролем служили животные с нормальным ходом регенерации. 2) Подкожное введение. Инъекции мелатонина в дозах 0,3; 1 и 4 мг/кг веса в 1 мл 0,9%-ного NaCl делали по схеме: 21 день до нанесения раны и ежедневно в течение 5 и 8 дней регенерации. Контрольным животным мелатонин заменяли таким же количеством физиологического раствора. 3) Местное воздействие. Водный раствор мелатонина в концентрациях 1,5 и 15 мг/мл наносили ежедневно на раневую поверхность. Контрольным животным раствор гормона заменяли 1 мл дистиллированной воды. Дозы гормона выбраны на основании экспериментальных данных о его влиянии на липидный и углеводный обмены в организме животных [9, 16]. Экстракцию общих липидов (ОЛ) проводили по методу Folch et al. [17]. Липидные и фосфолипидные фракции разделяли методом микротонкослойной хроматографии на силикагеле [18]. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В первой серии экспериментов изучали влияние длительности введения мелатонина на липидный состав ГФ ткани крыс в процессе регенерации. Однократное в/бр введение гормона в дозе 4 мг/кг веса (табл. 1) влияло на содержание липидов ГФ ткани крыс. Напротив, в группе животных, которым гормон вводили ежедневно, отмечено более низкое содержание ОЛ и всех липидных фракций, как на 5-й, так и на 8-ой дни регенерации по сравнению с контрольными показателями. Вероятно, данный факт связан с ограничением под действием эпифизарного гормона накопления липидов в ГФ ткани крыс. Многодневные инъекции гормона не влияют на количество общих фосфолипидов (ОФЛ) на 5-й день регенерации (табл. 2), однако к 8-му дню приводят к снижению содержания ОФЛ, фосфатидилинозитов+фосфатидилсеринов (ФИ+ФС), фосфатидилэтаноламинов (ФЭА), повышению уровня глицерофосфолипидов (ГЛФ), лизофосфолипидов (ЛФЛ) относительно контроля, что, по-видимому, свидетельствует об активации фосфолипаз типа A, D, и лизофосфолипаз.

Таблица 1. Влияние внутривентриального введения мелатонина в дозе 4 мг/кг веса на содержание липидов в грануляционно-фиброзной ткани крыс.

Сроки регенер.	Контроль		Мелатонин однократно		Мелатонин многодневно	
	5	8	5	8	5	8
ОЛ	4294±301	2267±159 ¹	3994±320	2425±194 ¹	3193±224*	1688±101* ¹
ФЛ	255±18	246±17	237±19	263±21	189±11*	183±11*
ДГ	202±14	119±8 ¹	188±15	126±10 ¹	151±9*	88±5* ¹
Х	196±14	170±12	182±15	183±14	145±9*	126±8*
СЖК	319±22	190±13 ¹	297±24	203±16 ¹	237±14*	142±9* ¹
ТАГ	3106±217	1413±99 ¹	2889±231	1512±121 ¹	2310±139*	1052±63* ¹
ЭХ	216±15	129±9 ¹	201±16	138±11 ¹	161±10*	97±6* ¹

Примечание: Содержание липидов выражено в мкг на 100 г сырого веса (± ошибка средней). Здесь и далее: ¹ – достоверно по сравнению с предыдущим сроком регенерации, при p<0,05; * – достоверно по сравнению с контролем, при p<0,05. В каждой группе было по 6 крыс. ФЛ – фосфолипиды, ДГ – диацилглицериды, Х – холестерин, СЖК – свободные жирные кислоты, ТАГ – триацилглицериды, ЭХ – этерифицированный холестерин.

Таблица 2. Влияние внутрибрюшинного введения мелатонина в дозе 4 мг/кг веса на содержание фосфолипидов в грануляционно-фиброзной ткани крыс.

Сроки регенер.	Контроль		Мелатонин однократно		Мелатонин многодневно	
	5	8	5	8	5	8
ОФЛ	266,6±18,7	250,4±15,0	247,9±17,4	267,8±18,7	208,4±14,6	195,8±11,7*
ГЛФ	24,8±1,7	6,1±0,4 ¹	23,1±1,6	6,5±0,5 ¹	7,7±0,5*	11,2±0,8* ¹
ЛФЛ	8,7±0,6	13,1±1,0	8,1±0,6	14,0±1,0 ¹	13,5±0,9*	20,8±1,5* ¹
СФМ	42,9±3,0	44,6±3,1	39,9±2,8	47,7±3,3	29,2±2,0*	25,4±1,8*
ФХ	130,9±9,2	78,3±4,7	121,7±8,5	83,8±5,9 ¹	59,4±4,2*	76,2±5,3
ФИ+ФС	18,3±1,3	37,5±2,6 ¹	17,0±1,2	40,1±2,8 ¹	29,3±2,1*	13,0±0,9* ¹
ФЗА	22,6±1,6	50,4±3,5 ¹	21,0±1,5	53,9±3,8 ¹	56,6±4,0*	28,3±2,0* ¹
ФЖ+ПГФ	18,4±1,3	20,4±1,4	17,1±1,2	21,8±1,5	12,8±0,9	20,9±1,5 ¹

Примечание: Содержание фосфолипидов выражено в мкг на 100 г сырого веса (± ошибка средней). ФК – фосфатидные кислоты, ПГФ – полиглицерилфосфаты.

В следующей серии экспериментов определяли зависимость эффекта мелатонина от дозы в условиях длительного п/к применения. Введение мелатонина в сравнительно низких дозах – 0,3 мг/кг веса (табл. 3) препятствует накоплению ОЛ и триацилглицеролов (ТАГ) к 5-му дню регенерации и способствует более существенному снижению их количества к 8-му дню. Обращает на себя внимание также достоверно низкий уровень ОФЛ (табл. 4), сфингомиелинов (СФМ) и фосфатидилхолинов (ФХ) в ГФ ткани крыс на 5-й день регенерации, к 8-му дню содержание почти всех групп ФЛ не отличается от контрольных показателей.

Таблица 3. Влияние подкожного введения мелатонина на содержание липидов в грануляционно-фиброзной ткани крыс.

Сроки регенер.	Контроль ФР		Мелатонин 0,3 мг/кг		Мелатонин 1 мг/кг		Мелатонин 4 мг/кг	
	5	8	5	8	5	8	5	8
ОЛ	3208±222	2626±184	2261±158*	1222±86* ¹	3016±241	1445±116* ¹	4580±321*	1593±112* ¹
ФЛ	280±22	266±19	179±13*	216±19*	237±19	270±22	330±26	236±19 ¹
ДГ	141±10	189±13 ¹	201±11*	98±8* ¹	139±11	100±6*	124±10	135±11*
Х	385±27	202±16 ¹	138±7*	67±5* ¹	101±9*	106±7*	110±9*	113±9*
СЖК	683±55	520±31 ¹	450±41*	174±10* ¹	299±18*	182±15* ¹	412±33*	201±13* ¹
ТАГ	1376±96	1016±81 ¹	1058±63*	559±39* ¹	2071±166*	667±54* ¹	3448±243*	741±52* ¹
ЭХ	343±24	433±30	235±20	108±10* ¹	169±12*	120±9* ¹	156±11*	167±13*

Примечание: Содержание липидов выражено в мкг на 100 г сырого веса (± ошибка средней).

МЕЛАТОНИН И ЛИПИДЫ ГРАНУЛЯЦИОННО-ФИБРОЗНОЙ ТКАНИ

Таблица 4. Влияние подкожного введения мелатонина на содержание фосфолипидов в грануляционно-фиброзной ткани крыс.

Сроки регенер.	Контроль ФР		Мелатонин 0,3 мг/кг		Мелатонин 1 мг/кг		Мелатонин 4 мг/кг	
	5	8	5	8	5	8	5	8
ОФЛ	262,3 ±21,0	246,1 ±19,6	195,1 ±13,6*	229,0 ±18,2	257,1 ±15,2	295,0 ±23,6	359,1 ±28,8*	252,0 ±18,1 ¹
ГЛФ	24,0± 2,0	5,4± 0,4 ¹	12,1± 0,9*	8,5± 0,5 ¹	13,2± 1,1*	15,9± 1,2*	18,1± 0,7	4,0± 0,3 ¹
ЛФЛ	7,2± 0,5	12,0± 0,7 ¹	29,1± 2,2*	14,8± 1,0 ¹	24,0± 1,6*	21,1± 1,7*	32,0± 2,2*	21,1± 1,5* ¹
СФМ	42,1± 2,9	42,3± 3,4	20,0± 1,4*	32,1± 2,2 ¹	28,0± 1,7*	34,8± 2,0	50,1± 4,0	44,2± 3,5
ФХ	131,0 ±10,5	77,1 ±6,2 ¹	74,1 ±5,9*	65,3 ±5,2	93,2 ±7,4*	87,0 ±6,0	126,0± 10,1	106,5± 8,5
ФИ+ФС	18,0± 0,9	37,1± 3,0 ¹	13,1± 0,8	32,2± 2,6 ¹	15,5± 1,1	21,1± 1,7* ¹	22,0± 1,1	30,0± 2,1 ¹
ФЭА	22,0± 1,7	50,1± 3,2 ¹	26,0± 2,1	62,2± 5,0 ¹	45,0± 2,7*	97,1± 5,8* ¹	78,8± 6,9*	29,0± 2,1* ¹
ФК+ ПФ	18,0± 1,1	22,1± 1,2	20,7± 1,7	14,1± 0,9* ¹	38,2± 3,1*	18,0± 1,4 ¹	32,1± 2,6	17,2± 1,1 ¹

Примечание: Содержание фосфолипидов выражено в мкг на 100 г сырого веса (± ошибка средней).

В то же время, увеличение дозы вводимого гормона приводит к иным изменениям в содержании липидов ГФ ткани крыс. Так, на 5-й день регенерации количество ТАГ (мелатонин в дозах 1 и 4 мг/кг), а также ОЛ, ОФЛ и ФЭА (мелатонин в дозе 4 мг/кг) было выше, чем в контрольной группе животных. Накопление липидов, вероятно, происходит в результате активации соответствующих синтетических ферментных систем или притока их с кровью, что характерно для начальных этапов регенерации. К 8-му дню наблюдается резкое снижение содержания ОЛ и ОФЛ, главным образом, за счет ТАГ, свободных жирных кислот (СЖК), а также ФЭА.

Общей особенностью действия мелатонина во всех исследуемых дозах является снижение в ГФ ткани крыс количества свободного холестерина (Х) и этерифицированного холестерина (ЭХ) относительно контрольных величин, что может быть результатом прямого подавления их синтеза или следствием ограничения поступления этих соединений из крови из-за уменьшения количества рецепторов к липопротеинам низкой плотности [20].

В последней серии опытов было исследовано местное действие мелатонина на липиды ГФ ткани крыс. Аппликация раствора мелатонина в концентрации 1,5 мг/мл на ранних сроках регенерации вызывает в ГФ ткани крыс увеличение содержания СЖК, Х (табл. 5), а также большинства фосфолипидных фракций (табл. 6). В динамике регенерации при использовании гормона наблюдаются те же изменения, что и в контрольной группе животных: снижение содержания ОЛ и большинства липидных фракций (ТАГ, СЖК, Х, ЭХ), возрастание ФИ+ФС. С увеличением концентрации гормона до 15 мг/мл на 5 день эксперимента происходит снижение количества ОЛ, ТГ, Х, при этом уровень ОФЛ возрастает по сравнению с контрольными величинами, вероятно, за счет фракций СФМ, ФИ+ФС, ФЭА. В дальнейшем, при нанесении гормона в вышеуказанной концентрации выявлены изменения липидов ГФ ткани крыс аналогичные животным контрольной группы: уменьшение уровня СЖК и ФХ.

Таблица 5. Влияние местного применения мелатонина на содержание липидов в грануляционно-фиброзной ткани крыс.

Сроки регенер.	Контроль		Мелатонин 1,5 мг/мл		Мелатонин 15 мг/мл	
	5	8	5	8	5	8
ОЛ	2347±141	1333±93 ¹	2912±233	1304±91 ¹	1362±109*	1288±103
ФЛ	286±21	203±13 ¹	358±28	546±39* ¹	425±30*	355±28*
ДГ	106±7	181±13 ¹	154±12*	73±5* ¹	83±5*	61±4*
Х	138±11	76±5 ¹	192±12*	89±7 ¹	105±7*	104±8*
СЖК	162±13	105±7 ¹	673±52*	138±10 ¹	178±12	118±8 ¹
ТАГ	1533±122	692±48 ¹	1381±110	374±30* ¹	472±38*	445±31*
ЭХ	122±10	76±4 ¹	154±12	84±5 ¹	99±7	205±16* ¹

Примечание: Содержание липидов выражено в мкг на 100 г сырого веса (± ошибка средней).

Таблица 6. Влияние местного применения мелатонина на содержание фосфолипидов в грануляционно-фиброзной ткани крыс.

Сроки регенер.	Контроль		Мелатонин 1,5 мг/мл		Мелатонин 15 мг/мл	
	5	8	5	8	5	8
ОФЛ	315±25	219±18 ¹	387±27	585±47* ¹	455±36*	380±27*
ГЛФ	16±1	21±2	39±2*	33±2*	31±2*	43±3* ¹
ЛФЛ	45±3	20±1 ¹	41±3	46±3*	50±4	51±4*
СФМ	30±2	23±2	54±4*	77±6* ¹	68±5*	59±4*
ФХ	121±9	25±2 ¹	55±4*	75±6* ¹	147±12	68±56* ¹
ФИ+ФС	12±1	33±2 ¹	57±4*	99±8* ¹	40±3*	53±4*
ФЭА	50±4	57±4	86±6*	160±10* ¹	75±6*	49±4 ¹
ФЖ+ПГФ	41±3	40±3	55±4*	95±8* ¹	44±3	57±4*

Примечание: Содержание фосфолипидов выражено в мкг на 100 г сырого веса (± ошибка средней).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследований показали, что воздействие мелатонина на липидный состав раневой поверхности является неоднозначным. В зависимости от условий (дозы, длительности, способов введения гормона и сроков наблюдения) может происходить дифференциальная активация различных прямых (собственные мембранные и ядерные рецепторы) и опосредованных (биологически активные метаболиты и другие гормоны) регуляторных механизмов. Сложная роль мелатонина в модуляции физиологических и биохимических процессов приписывается особенностям молекулярных механизмов действия этого гормона. В настоящее время известно 3 типа мембранных рецепторов мелатонина (MT1, MT2, MT3), относящихся к разным семействам. Передача сигналов внутрь клетки осуществляется аденилатциклазным, гуанилатциклазным путем и через изменение активности

фосфолипазы С. Обнаружены также ядерные ретиноидные рецепторы мелатонина (ROR/RZR), которые выступают в качестве факторов активации транскрипции [20]. Показано, что распределение и активность рецепторов зависит от типа ткани, времени суток, сезона [20-22]. Кроме того, количество и аффинность рецепторов может существенно меняться при повторных инъекциях гормона. Помимо прямых механизмов в функционировании мелатонина могут быть задействованы его биологически активные метаболиты, в частности, 5-метокситриптами. Наконец, некоторые эффекты мелатонина опосредованы другими гормонами. Полагают, что при действии мелатонина на липиды грануляционно-фиброзной ткани могут быть задействованы различные клеточные механизмы.

ВЫВОДЫ.

1. Однократное внутрибрюшинное введение мелатонина не изменяет липидный состав ГФ ткани крыс. Многодневные инъекции гормона к 5-му и 8-му дням регенерации способствуют уменьшению уровня ОЛ и их фракций, к 8-му дню – также и количества ОФЛ, СФМ, ФЭА.

2. Действие пинеального гормона зависит от дозы. Длительное предварительное введение мелатонина в дозе 0,3 мг/кг веса приводит к снижению, в дозе 4 мг/кг веса – к увеличению содержания ОЛ, ТАГ в ГФ ткани крыс на ранних сроках регенерации. К 8-му дню регенерации введение мелатонина во всех исследуемых дозах вызывает уменьшение количества ОЛ, ОФЛ и их фракций.

3. Местное нанесение раствора мелатонина на раневую поверхность кожи крыс в концентрации 1,5 мг/мл на ранних сроках регенерации не влияет на уровень ОЛ в ГФ ткани, однако приводит к перераспределению содержания липидных фракций: возрастанию количества СЖК, Х и ряда фосфолипидных фракций. В концентрации 15 мг/мл на 5-й день регенерации гормон способствует снижению в ГФ ткани ОЛ в результате уменьшения содержания ТАГ, Х, а также возрастанию ОФЛ и их фракций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.И., Аснина В.В., Либерман С.С. (1999) Химико-фармац. журнал., **33**(8), 49-52.
2. Малиновская Н.К. (2000) Клинич. мед., **80**(6), 71-73.
3. Мухин Н.А. (2004) Клинич. мед., **82** (6), 71-72.
4. Кветной И.М., Кветная Т.В., Райхлин Н.Т. и др. (2005) Молекулярная медицина, №1, 25-32.
5. Вялов С.Л., Пшенисцов К.П., Куиндоз П. и др. (1999) Анналы хирургии, №1, 49-56.
6. Глянцев С.П. (2000) Анналы хирургии, №5, 74-79.
7. Константинова Н.В., Урсо Р.Д., Короткий Н.Г. и др. (1996) Бюлл. эксп. биол. мед., **121**, 80-84.
8. Нагорнев В.А., Мальцева С.В., Васканьянц А.Н. (2003) Архив патологии, **65**(2), 8-12.
9. Van Cauter E. (1998) Therapie, **53**, 467-472.
10. Vaughan M.K., Powanda M.C., Brainard G.C. et al. (1982) Prog. Clin. Biol. Res., **92**, 177-186.
11. Carossino A.M., Lombardi A., Matuccicineric M. et al. (1996) Clin. Experim. Rheumatol., **14**, 493-498.
12. Fischer T., Wiggeralberti W., Eisner P. (1999) Hautarzt., **50**(1), 5-11.
13. Слуцкий Л.И. (1969) Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани, Медицина, Л.
14. Гаркави А.В., Елисеев А.Т. (2000) Мед. пом., №4, 25-32.
15. Серов В.В., Шехтер А.Б. (1981) Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология), Медицина, М.

16. Ким Рен Хва (2000) Влияние мелатонина на биохимический состав грануляционно-фиброзной ткани крыс. Дис. канд. наук, Научно-исследовательский и учебно-методический Центр биомедицинских технологий "ВИЛАР", Москва.
17. Folch J., Less M., Sloane G. et al. (1957) J. Biol. Chem., **226**, 497-509.
18. Грибанов Г.А. (1980) Методы анализа липидов. Лабораторный практикум, КГУ, Калинин.
19. Лакин Г.Ф. (1990) Биометрия, Высшая школа, М.
20. Petit L., Guardiola B., Delagrangue P. et al. (1998) Therapie, **53**, 421-428.
21. Roca A.L., Godson C., Weaver D.R., Reppert S.M. (1996) Endocrinol., **137**, 3469-3477.
22. Muller-Wieland D., Behnke B., Koopmann K. et al. (1994) Biochem. Biophys. Res. Commun., **203**, 416-421.

Поступила: 11. 10. 2005.

CHARACTERISTIC OF CHANGES IN LIPID OF GRANULAR FIBROUS TISSUE IN RATS AT VARIOUS DOSES AND MODES OF MELATONIN ADMINISTRATION

V.L. Kozeltsev¹, T.V. Volodina¹, V.V. Guseva², N.V. Kostyk³

¹Research and Training Centre for Biomedical Technology, VILAR, ul. Krasina, 2, Moscow, 123056 Russia; tel.: (495) 254-85-11.

²State Moscow Dental Surgery University, ul. Delegatskaya, 20/1, Moscow, 127473 Russia; tel.: (495) 365-45-97, 365-28-11

³Tver State University, Chair of Biomedicine, pr. Chaikovsky, 70, bld. 5, Tver, 170002 Russia; tel.: (4822) 36-06-33; e-mail: p001637@mail.ru

The experimental data indicate that melatonin actively influences time-causes of changes of lipid content in rats tissue during the inflammation process. Its effect depends on a dose, modes of administration (intraperitoneal, hypodermic or local) and duration of treatment. A single dose intraperitoneal administration of melatonin (4 mg/kg) did not influence lipid content in the granular-fibrose tissue, while repeated injections of this hormone limited the increase in contents of lipids and phospholipids at the 5th and 8th days of regeneration. Long-term subcutaneous injections of melatonin caused distinct changes of lipids: at the dose of 0.3 mg/kg it prevented, and at the dose of 4 mg/kg it promoted the increase of lipid content in the granular-fibrose tissue. Local application of a melatonin solution (1.5 mg/ml) at early periods of regeneration caused insignificant changes of total lipids and total phospholipids in the granular-fibrose tissue. However, the higher concentration (15 mg/ml) of melatonin caused the decrease of total lipids due to reduced content of cholesterol and triglycerides and the increase of total phospholipids and some of their fractions.

Keywords: melatonin, regeneration, lipids.