

И.С. Соболевская  
М.И. Краснобаева  
О.Д. Мяделец

Учреждение образования  
«Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет»,  
Витебск, Республика Беларусь

Надійшла: 06.10.2020

Прийнята: 18.11.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.64-71>

УДК 619:612.821.014:612.018.2]:303.447.3

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕ- ЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА MT1 В КОЖНОМ ПОКРОВЕ КРЫС ПРИ СВЕ- ТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Sobolevskaya I.S.  ✉, Krasnobaeva M.I., Myadelets O.D.  Features of the expression of melatonin MT1 receptors in the general cover of rats caused by light deprivation. Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

**ABSTRACT. Background.** It has now been established that any change in the synchronized work of the circadian clock leads to a disruption of the body's regulatory systems, which consists in the development of metabolic disorders and tissue damage. **Objective:** to study the dynamics of the expression of the MT1 melatonin receptor in the skin of white male rats under light deprivation. **Methods.** In this work, using immunohistochemistry, the features of the expression of receptors for melatonin (MT1) were studied. The experiments were performed on outbred male rats weighing 170-220 g, which were divided into 2 groups; intact - animals kept under standard fixed lighting conditions (12 h light / 12 h dark); Group 2 - animals with simulated light deprivation in conditions of round-the-clock darkness (24 hours of darkness). **Results.** A strong circadian dependence of the expression of MT1 melatonin receptors in the general integument was established. In the cells of the epidermis and sebaceous glands, by the 14th day, MT1 expression significantly decreased, which then sharply increased by the 21st day. In the keratinocytes of the epidermis, a wavelike character of changes in indicators is noted throughout the study: an increase (7th day) - a decrease (14th day) - a sharp increase (21st day). **Conclusion.** Initially, light deprivation leads to a decrease in the number of immunopositive cells, and then their level increases compensatory, which is one of the manifestations of the body's adaptation mechanisms to chronodestruction.

**Key words:** light deprivation, melatonin, MT1 receptor, skin, epidermis, sebaceous glands, hair follicle.

### Citation:

Sobolevskaya IS, Krasnobaeva MI, Myadelets OD. [Features of the expression of melatonin MT1 receptors in the general cover of rats caused by light deprivation]. Morphologia. 2020;14(4):64-71. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.64-71>

 Sobolevskaya I.S. 0000-0001-8300-7547

 Myadelets O.D. 0000-0001-8796-052X

✉ [irinabelikovavgmu@yandex.ru](mailto:irinabelikovavgmu@yandex.ru)

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

### Введение

Циркадные часы – это совокупность иерархической системы центральных и периферических механизмов, которые на протяжении 24 ч контролируют большинство физиологических и поведенческих процессов. Поскольку кожа подвергается постоянному воздействию внешней среды, ее функции централизованно регулируются и синхронизируются. В настоящее время доказано, что внешние факторы, такие как свет и тьма, могут оказывать непосредственное влияние на циркадные ритмы в общем покрове. Однако любое изменение в такой синхронизированной работе приводит к срыву регуляторных систем

организма, который заключается в развитии метаболических нарушений и тканевых повреждениях [1, 2].

Особую роль в циркадном поведении в целом и в общем покрове в частности играет гормон эпифиза – мелатонин [3,4,5,6,7]. Этот гормон способен оказывать как прямое воздействие на клетки через специфические мембранные (MT1 и MT2) и ядерные рецепторы, так и опосредованное – через другие гормоны (инсулин, глюкокортикоиды, гормон роста, лептин). Недавно было установлено, что в клетках общего покрова экспрессируются такие специфические функционально активные рецепторы к мелато-

нину. Наиболее высокую аффинность и степень связывания в коже проявляют рецепторы класса MT<sub>1</sub>, которые способны улавливать мелатонин даже в пикомолярных концентрациях. Стоит также отметить, что рецептор MT<sub>1</sub> играет ключевую роль в процессе регулирования суточных ритмов [7, 9, 10, 11]. Учитывая этот факт, наиболее перспективным для изучения является именно данный тип поверхностных рецепторов.

**Цель** – изучить динамику экспрессии рецептора мелатонина MT<sub>1</sub> в коже белых крыс-самцов при световой депривации.

#### **Материалы и методы**

В экспериментах были использованы 20 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 170-220 граммов. Животные содержались в стандартных условиях вивария по 5-6 особей в клетке. Все животные находились на одинаковом оптимальном рационе питания, предусмотренном для лабораторных животных.

Подопытные животные в соответствии со схемой эксперимента случайным образом были разделены на группы: группа 1 – интактная (n=5) – животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч свет/12 ч темнота); группа 2 – животные с моделированием световой депривации в условиях круглосуточной темноты (24 ч темнота) (n=15).

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с требованиями гуманного обращения с экспериментальными животными, содержащимися в методических указаниях «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» и мерах по реализации требований биомедицинской этики»-2010. Постановка экспериментального исследования с применением лабораторных животных соответствует рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes) и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994- 1996), ТКП 125- 2008. Протокол-дизайн эксперимента одобрен комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными ВГМУ.

Для иммуногистохимических исследований материал (фрагменты кожи межлопаточной области спины) фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе нейтрального забуференного

формалина и заливали в парафин.

После проведения стандартной гистологической проводки серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и иммуногистохимически с использованием поликлональных антител MTNR1A (Elabscience, USA). Для иммуногистохимической окраски использовали полностью автоматизированный иммуногистостейнер Leica Microsystems Bond-maX. В результате реакции MT<sub>1</sub>- позитивные области окрашивались в коричневый или желтоватый цвета.

Для изучения динамики изменений экспрессии рецепторов мелатонина MT<sub>1</sub> животных выводили из эксперимента поэтапно (через 7, 14 и 21 сутки от начала опыта) путем декапитации в состоянии кратковременного эфирного наркоза.

Изменения в гистологических препаратах оценивали при увеличениях  $\times 200$ ,  $\times 400$ . Для морфологической оценки экспрессии рецепторов MT<sub>1</sub> использовали компьютерную систему анализа изображений (микроскоп Leica DM 2000 с цифровой камерой и лицензионной программой Leica Application Suite, Version 3.6.0). Для морфометрического анализа данных применяли лицензионную компьютерную программу анализа изображений Image Scope Color, с помощью которой автоматически оценивали коэффициент заполнения (%) (отношение иммуногистохимически окрашенных участков клеток к иммуногистохимически негативным областям), а также программу обработки изображений ImageJ. Плагин программы ИНС Profiler использовали для деконволюции цвета и автоматического выделения и подсчета площади интересующего цветового спектра (попиксельный анализ) по отношению к площади снимка с переводом числовых значений в проценты. Выделяли 3 уровня интенсивности по числу позитивных пикселей, которые переводили в балльный эквивалент, соответствующий их интенсивности (реакция отсутствовала – 0 баллов, слабо позитивная реакция – 1 балл, умеренно позитивная реакция – 2 балла, максимально позитивная реакция – 3 балла). Для анализа характера цитоплазматической экспрессии MT<sub>1</sub> рассчитывали: позитивность экспрессии (отношение суммы пикселей иммунопозитивных участков к общей сумме позитивных и негативных пикселей) и коэффициент интенсивности экспрессии в иммунопозитивных участках (отношение суммы произведений числа позитивных пикселей на балльный эквивалент, соответствующий их интенсивности, к общему числу позитивных пикселей).

Всю статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft inc., STA999K347156-W). Проверку статистических гипотез равенства средних генеральной совокупности проводили с помощью критериев U (Манна-Уитни), W (Уил-

коксона) и Н (Краскела-Уоллиса) при принятом уровне значимости  $\alpha=0,05$ . Результаты в тексте представлены в виде средней (М) и доверительного интервала.

### Результаты и их обсуждение

Проведенное иммуногистохимическое исследование показало, что МТ1-позитивные клетки идентифицировались в клетках эпидермиса, сальных и потовых желез, волосяных фолликулов, а также эндотелии кровеносных сосудов. Наиболее выраженная экспрессия рецептора отмечалась в плазмолемме и примембранном слое цитоплазмы кератиноцитов эпидермиса, себоцитов сальных желез и эпителиоцитов волосяных фолликулов, что может свидетельствовать о более высокой мелатониновой зависимости функционирования данных структур кожи.

В эпидермисе МТ1-позитивные клетки выявлялись в основном в кератиноцитах дифференцирующихся слоев. При этом наибольшая иммунореактивность клеток отмечалась в ба-

зальном и шиповатом слоях эпидермиса (рис.1А). По нашему мнению, это можно объяснить высокой чувствительностью данных клеток к мелатонину, который необходим для нормальной дифференцировки кератиноцитов эпидермиса. Существуют прямые экспериментальные свидетельства того, что пролиферативная активность клеток эпидермиса, а также его проницаемость находится в непосредственной зависимости от циркадных ритмов.[7, 13, 14, 15] Следует отметить, что в некоторых случаях иммунопозитивные кератиноциты чередовались с МТ1-негативными клетками, что создавало неоднородную мозаичную картину.

В контрольной группе процентная доля иммуногистохимической активности (коэффициент заполнения) в эпидермиса, а также интенсивность экспрессии МТ1 в кератиноцитах составляли 0,089 (0,076-0,102) % и 0,01 (0,01-0,03) усл. ед., соответственно (табл. 1), а позитивность экспрессии - 1,39 (1,20-1,57) %.

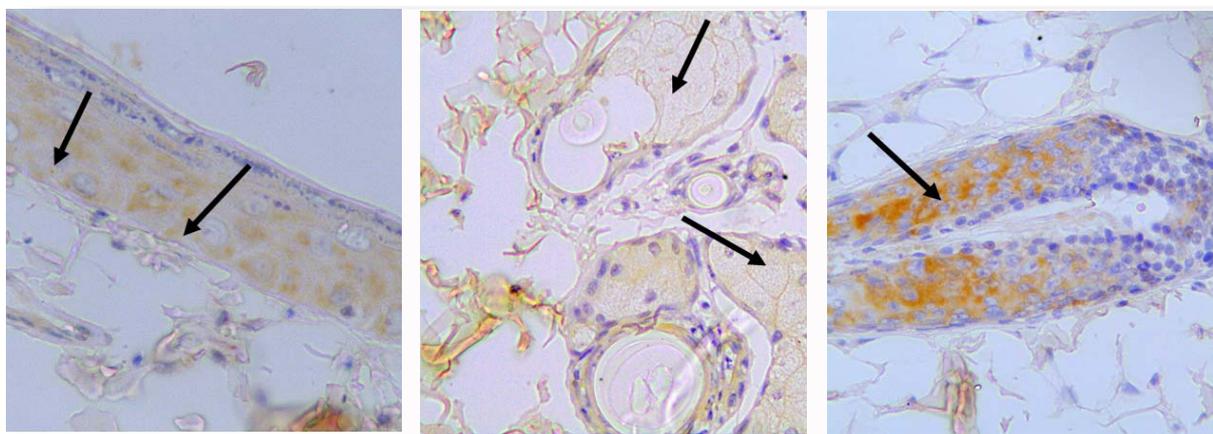


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с антителами МТ1 (контрольная группа): А - в эпидермисе кожи крыс; Б - в клетках сальных желез кожи крыс; В - в клетках волосяных фолликулов кожи крыс. Стрелка указывает на МТ1-позитивные участки.  $\times 400$ .

В сальных железах максимальная экспрессия МТ1 наблюдалась в малодифференцированных клетках концевых отделов, а также клетках выводных протоков желез. Стоит подчеркнуть, что иммунореактивности в себоцитах носила более высокую интенсивность по сравнению с эпидермисом. Зрелые себоциты показывали лишь слабую или умеренную цитоплазматическую позитивность, а в некоторых клетках видимая экспрессия отсутствовала полностью (рис.1 Б).

Установлено, что коэффициент заполнения МТ1 в клетках сальных желез составлял 0,102 (0,092-0,112) %, коэффициент интенсивности экспрессии - 0,04 (0,02-0,06) усл. ед., а позитивность экспрессии - МТ1 3,28 (2,16-4,39) % (табл. 1).

В волосяных фолликулах МТ1-позитивные клетки присутствовали в шиповатом слое

наружного корневого эпителиального влагалища (рис. 1 В). Из всех изученных структур кожи в клетках волосяного фолликула отмечалась максимальная экспрессия иммунопозитивных клеток. Так, коэффициенты заполнения и интенсивности экспрессии составляли 0,121 % (0,116-0,126)) и 0,07 усл. ед. (0,06-0,08) соответственно. Отмечалось также увеличение выраженности позитивной реакции к МТ1 (позитивность экспрессии составляла 6,72 % (5,61-7,83)). Наличие такой высокой иммунопозитивности может объяснить тот факт, что мелатонин активно влияет на рост волос млекопитающих за счет положительного воздействия на рецепторы к мелатонину. Так, А.Т. Slominski и соавт. [7, 13, 16] установили, что мелатонин стимулирует анаген в цикле роста волос у грызунов. Он способен также оказывать воздействие на рост и пигментацию волос с помощью централизованного воз-

действия на активность периферических осцилляторов в общем покрове. По данным T.W.Fischer и соавт. [16], а также A.T. Slominski и соавт. [7] рецепторы MT1 обнаруживаются в наружных и внутренних эпителиальных корневых влагалищах волосяных фолликулов, а также в клетках сальных желез и эндотелии кровеносных сосудов, окружающих волос. В настоящей работе мы получили аналогичные данные по локализации MT1-рецепторов в волосяных фолликулах.

Круглосуточное пребывание экспериментальных животных в темноте способствует существенным изменениям в экспрессии рецепторов MT1. Так, на 7-е сутки наблюдалось уменьшение площади MT1-позитивных областей в эпидермисе и сальных железах кожи крыс. Коэффициент заполнения в кератиноцитах эпидермиса снижался до 0,019 % (0,015-0,023) ( $p=0,0007$ ), а в клетках сальных желез – до 0,015 % (0,012-0,019) ( $p=0,0051$ ). В волосяных фолликулах данный показатель, напротив, возрастал до 0,191 % (0,169–0,212) ( $p=0,0010$ ). Одновременно во всех изучаемых структурах наблюдалось резкое увеличение значений, которые характеризуют выраженность интенсивности экспрессии рецепторов MT1 (позитивности экспрессии и коэффициента интенсивности экспрессии) во всех изучаемых структурах (табл. 1).

Через 14 суток у экспериментальных животных наблюдалось дальнейшее снижение коэффициента заполнения рецепторов MT1 по сравнению с интактными животными до 0,011 % (0,009–0,012) ( $p=0,0023$ ) в эпидермисе и до 0,007 % (0,005-0,007) ( $p=0,002$ ) в сальных железах. Аналогичная картина была и при изучении коэффициента заполнения MT1 в волосяных фол-

ликулах. Так, в данных структурах кожи отмечалось значительное его уменьшение до 0,035 % (0,029-0,040) ( $p=0,0001$ ) по сравнению с данными 7 суток.

На 14-е сутки наблюдения в клетках эпидермиса и сальных желез показатели иммунореактивности MT1 снижались до 5,07 % (4,14–5,99) и 3,75 % (3,07–4,43) ( $p<0,001$ ) соответственно по сравнению с данными 7-и суток. При этом значения по-прежнему в несколько раз превышали позитивность и интенсивность экспрессии рецепторов к мелатонину у интактных животных. Однако в клетках волосяных фолликулов световая депривация, напротив, способствовала возрастанию исследуемого показателя до 20,89 % (18,63-23,09) ( $p=0,0015$ ).

Как хорошо видно из таблицы 1, на 21-е сутки эксперимента происходило резкое (!) увеличение коэффициента заполнения MT1 во всех трех изучаемых структурах. Так, на 21-е сутки хронодеструкции у животных процентная доля рецептор-позитивных клеток в эпидермисе возрастала до 0,097 % (0,085–0,110) ( $p<0,0001$ ), в клетках сальных желез - до 0,152 % (0,144–0,171) ( $p<0,0001$ ), в клетках волосяных фолликулах – до 0,319 % (0,306–0,332) ( $p<0,0001$ ) (рис. 2 А, Б, В). При этом выраженность интенсивности иммуногистохимического окрашивания на данном сроке наблюдения значительно возрастала в сальных железах и волосяных фолликулах по сравнению с предыдущими сроками наблюдения и интактной группой. В волосяных фолликулах эти показатели увеличивались не столь интенсивно, по сравнению с данными 14-и суток, но при этом были значительно выше данных интактных животных.

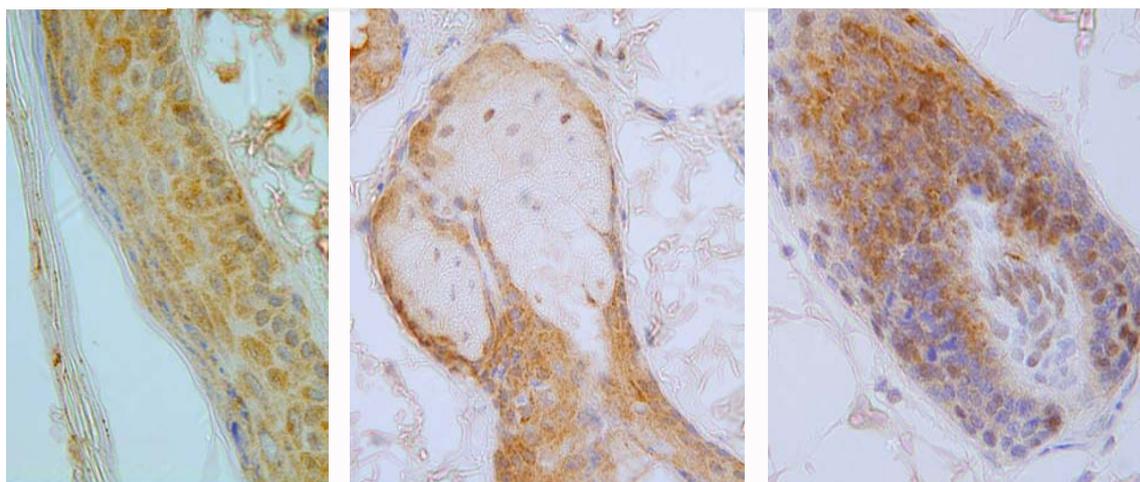


Рис. 2. Иммунолокализация рецепторов мелатонина MT1 в клетках эпидермиса (А), сальных желез (Б) и волосяных фолликулов (В) кожи крыс (группа световой депривации, 21 сутки).  $\times 400$ .

Следовательно, на протяжении эксперимента обращала на себя внимание сильная циркадная зависимость экспрессии рецепторов мелатонина MT1 в общем покрове. В клетках эпидермиса и сальных желез к 14-м суткам значительно снижалась экспрессия MT1, которая затем к 21-м

суткам резко возрастала. Нельзя не отметить, что в кератиноцитах эпидермиса отмечается волнообразный характер изменений показателей на протяжении всего исследования: увеличение (7-е сутки) – снижение (14-е сутки) – резкое увеличение (21-е сутки).

Таблица 1

Показатели рецепторов MT1 при световой депривации

Показатель	Группа	Световая депривация			Интактная, n=5
		7 сутки, n=5	14 сутки, n=5	21 сутки, n=5	
Коэффициент заполнения, %	Эпидермис	0,019 (0,015–0,023) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b>	0,011 (0,009–0,012) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0023</b>	0,097 (0,085–0,110) <b>p<sup>1</sup>&gt;0,05</b> <b>p<sup>2</sup>&lt;0,0001</b> <b>p<sup>3</sup>&lt;0,0001</b>	0,089 (0,076–0,102)
	Сальная железа	0,015 (0,012–0,019) <b>p<sup>1</sup>=0,0051</b>	0,007 (0,005–0,008) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0002</b>	0,152 (0,144–0,171) <b>p<sup>1</sup>=0,0152</b> <b>p<sup>2</sup>&lt;0,0001</b> <b>p<sup>3</sup>&lt;0,0001</b>	0,102 (0,092–0,112)
	Волосной фолликул	0,191 (0,169–0,212) <b>p<sup>1</sup>=0,0010</b>	0,035 (0,029–0,040) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0001</b>	0,319 (0,306–0,332) <b>p<sup>1</sup>&lt;0,0001</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0001</b> <b>p<sup>3</sup>&lt;0,0001</b>	0,121 (0,116–0,126)
Позитивность экспрессии, %	Эпидермис	7,81 (6,66–8,97) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b>	5,07 (4,14–5,99) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0005</b>	6,58 (5,76–7,40) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>&gt;0,05</b> <b>p<sup>3</sup>=0,0230</b>	1,39 (1,20–1,57)
	Сальная железа	9,60 (8,33–10,87) <b>p<sup>1</sup>=0,0051</b>	3,75 (3,07–4,43) <b>p<sup>1</sup>=0,0018</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0001</b>	15,83 (14,46–17,21) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0001</b> <b>p<sup>3</sup>=0,0007</b>	3,28 (2,16–4,39)
	Волосной фолликул	14,54 (12,76–16,31) <b>p<sup>1</sup>=0,0010</b>	20,89 (18,63–23,09) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0015</b>	34,30 (32,03–36,56) <b>p<sup>1</sup>=0,0010</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0001</b> <b>p<sup>3</sup>&lt;0,0001</b>	6,72 (5,61–7,83)
Коэффициент интенсивности экспрессии, усл.ед	Эпидермис	0,078 (0,067–0,090) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b>	0,051 (0,041–0,060) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0005</b>	0,067 (0,058–0,075) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>&gt;0,05</b> <b>p<sup>3</sup>=0,0230</b>	0,01 (0,01–0,02)
	Сальная железа	0,092 (0,078–0,106) <b>p<sup>1</sup>=0,0051</b>	0,038 (0,031–0,044) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0015</b>	0,159 (0,145–0,173) <b>p<sup>1</sup>=0,0010</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0001</b> <b>p<sup>3</sup>&lt;0,0001</b>	0,04 (0,02–0,06)
	Волосной фолликул	0,146 (0,128–0,164) <b>p<sup>1</sup>=0,0010</b>	0,209 (0,187–0,231) <b>p<sup>1</sup>=0,0007</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0015</b>	0,349 (0,323–0,375) <b>p<sup>1</sup>=0,0010</b> <b>p<sup>2</sup>=0,0001</b> <b>p<sup>3</sup>&lt;0,0001</b>	0,07 (0,06–0,08)

Примечание: <sup>1</sup> – по сравнению с интактной группой; <sup>2</sup> – по сравнению аналогичной группой 7 суток; <sup>3</sup> – по сравнению аналогичной группой 14 суток.

Обсуждая полученные результаты, прежде всего необходимо отметить, что рецепторы МТ1 выступают в роли важнейшего компонента связывания мелатонина в коже, а их экспрессия способна оказывать существенное воздействие на эффективность работы данного гормона в общем покрове [7, 9, 13, 15,16]. Показано, что механизм, с помощью которого мелатонин и его рецепторы модулируют и предупреждают повреждения кожи, может быть опосредован через контроль циркадного ритма. Полученные в работе данные позволяют предположить, что световая депривация в эпидермисе, сальных железах и волосяных фолликулах подопытных животных вызывает сложные адаптационные перестройки, которые возникают на фоне отсутствия периодичности синтеза мелатонина. Учитывая тот факт, что максимальная выработка данного гормона наблюдается в ночное время, то в ответ на круглосуточное пребывание в темноте у животных должен сильно увеличиваться уровень мелатонина. Итогом этого процесса стало снижение процентной доли рецепторов МТ1 на 7-е и 14-е сутки. Это может быть обусловлено как нарушением структуры клеточных рецепторов, так и уменьшением их количества из-за чрезмерного хронического воздействия гормона.

Как известно, циркулирующий мелатонин влияет на собственный уровень по принципу отрицательной обратной связи [1, 2]. Следовательно, дальнейшее пребывание животных в темноте приведет к снижению выработки мелатонина и возрастанию экспрессии цитоплазматических рецепторов МТ1 в клетках эпидермиса, сальных желез и волосяных фолликулов. Клетки компенсируют недостаток гормона увеличением рецепторов для улавливания его минимальных количеств.

## **Заключение**

Результаты эксперимента свидетельствуют в пользу того, что мелатонин, наряду с его рецептором МТ1, играют ключевую роль в циркадном ритме кожи, который, в свою очередь, может оказывать непосредственное влияние на способность клеток общего покрова контролировать повреждения.

В случае рецепторов мелатонина МТ1, представляющих основную цель данного исследования, существует потенциальная связь между нарушением суточных ритмов и экспрессией данных рецепторов. Используя иммуногистохимические методы для оценки экспрессии рецептора МТ1, мы проверили и подтвердили данную гипотезу.

Таким образом, первоначально световая депривация приводит к снижению количества иммунопозитивных клеток, а затем их уровень компенсаторно возрастает. Это явление может быть одним из проявлений механизмов адаптации организма к хронодеструкции.

## **Перспективы дальнейших разработок**

В дальнейшем планируется установить особенности экспрессии рецепторов мелатонина МТ1 в кожном покрове крыс при световой депривации на фоне введения экзогенного мелатонина и льняного масла.

## **Конфликт интересов**

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

## **Источники финансирования**

Работа выполнена в рамках задания Государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Оценить воздействие экспериментального десинхроноза на морфофункциональные и молекулярно-генетические показатели липидного обмена в общем покрове» (номер государственной регистрации 201901143).

## **Литературные источники**

### **References**

1. Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JPG. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16;437–47. <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019-0167-4>
2. Zhang Z, Xin H., Li M-D. Circadian rhythm of lipid metabolism in health and disease. *Small Methods.* 2019;1900601. <http://dx.doi.org/10.1002/smt.201900601>
3. Anisimov IG, Popovich MA, Zabezhinski VN. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757;573-89. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.03.012>
4. Keskin E, Uluişik D. The protective effect of melatonin on plasma lipid profile in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *Turkish Journal of Sport and Exercise.* 2019;21(2);332-6. <https://doi.org/10.15314/tsed.541829>
5. Parandavar N, Hojat M, Abdali K, Keshtgar S, Emamghoreishi M, Yeganeh BS. The effect of melatonin on the lipid levels in menopausal women: A double-blind, controlled, clinical trial. *Journal of education and health promotion.* 2018;7;144. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_187\\_17](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_187_17)
6. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S, Alavinejad P, Cheraghian B. The role of melatonin supplement in metabolic syndrome: A randomized

double blind clinical trial. *Nutrition & Food Science*. 2019;49(5):965-77.

7. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):490–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.025>

8. Plikus MV, Van Spyk EN, Pham K. The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity. *J Biol Rhythms*. 2015;30(3):163–82. <http://dx.doi.org/10.1177/0748730414563537>

9. Dong K, Goyarts E, Rella A, Pelle E, Wong YH, Permodet N. Age Associated Decrease of MT-1 melatonin receptor in human dermal skin fibroblasts impairs protection against UV-induced DNA damage. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):326. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21010326>

10. Reiter RJ, Tan DX, Maldonado MD. Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *Journal of Pineal Research*. 2005;39:215–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00261.x>

11. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML.

MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361–83. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>

12. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med*. 2016;48(2):135–41.

<http://dx.doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.0267>

13. Plikus Bogi MV. Skin as a window to body-clock time. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(48):12095-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1817419115>

14. Ndiaye MA, Nihal M, Wood GS, Ahmad N. Skin, reactive oxygen species, and circadian clocks. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(18):2982–96. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2013.5645>

15. Kleszczynski K, Fischer TW. Melatonin and human skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):245–252.

<http://dx.doi.org/10.4161/derm.22344>

16. Fischer TW, Slominski A, Tobin DJ, Paus R. Melatonin and the hair follicle. *Journal of Pineal Research*. 2008;44:1-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00512.x>

**Соболевська І.С., Краснобаєва М.І., Мяделець О.Д. Особливості експресії рецепторів мелатоніну MT1 в шкірному покриві щурів при світловій депривації.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** В даний час встановлено, що будь-яка зміна в синхронізованій роботі циркадних годин призводить до зриву регуляторних систем організму, який полягає в розвитку метаболічних порушень і тканинних ушкоджень. **Мета:** вивчити динаміку експресії рецептора мелатоніну MT1 в шкірі білих щурів-самців при світловій депривації. **Методи.** В роботі за допомогою імуногістохімії вивчені особливості експресії рецепторів до мелатоніну (MT1). Досліди виконані на беспородних щурах-самцях ліній масою 170-220 г, які були розділені на 2 групи; інтактна – тварини, що знаходяться в умовах стандартного фіксованого освітлення (12 год світло / 12 год темрява); група 2 – тварини з моделюванням світлової депривації в умовах цілодобової темряви (24 год темрява). **Результати.** Встановлено сильну добову залежність експресії рецепторів мелатоніну MT1 в загальному покриві. У клітинах епідермісу і сальних залоз до 14-ї доби значно знижувалася експресія MT1, яка потім до 21-ї доби різко зростала. В кератиноцитах епідермісу відзначається хвилеподібний характер змін показників протягом усього дослідження: збільшення (7 доба) – зниження (14 доба) – різке збільшення (21 доба). **Підсумок.** Спочатку світлова депривація призводить до зниження кількості імунопозитивних клітин, а потім їх рівень компенсаторно зростає, що є одним із проявів механізмів адаптації організму до хронодеструкції.

**Ключові слова:** світлова депривація, мелатонін, рецептор MT1, шкіра, епідерміс, сальні залози, волосяний фолікул.

**Соболевская И.С., Краснобаева М.И., Мяделец О.Д. Особенности экспрессии рецепторов мелатонина MT1 в каждом покрове крыс при световой депривации.**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** В настоящее время установлено, что любое изменение в синхронизированной работе циркадных часов приводит к срыву регуляторных систем организма, который заключается в развитии метаболических нарушений и тканевых повреждений. **Цель:** изучить динамику экспрессии рецептора мелатонина MT1 в коже белых крыс-самцов при световой депривации. **Методы.** В работе с помощью иммуногистохимии изучены особенности экспрессии рецепторов к мелатонину (MT1). Опыты выполнены на беспородных крысах-самцах линий массой 170-220г, которые были разделены на 2 группы; интактная – животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч свет/12 ч темнота); группа 2 – животные с моделированием световой депривации в условиях круглосуточной темноты (24 ч темнота). **Результаты.** Установлена сильная циркадная зависимость экспрессии

рецепторов мелатонина MT1 в общем покрове. В клетках эпидермиса и сальных желез к 14-м суткам значительно снижалась экспрессия MT1, которая затем к 21-м суткам резко возрастала. В кератиноцитах эпидермиса отмечается волнообразный характер изменений показателей на протяжении всего исследования: увеличение (7-е сутки) – снижение (14-е сутки) – резкое увеличение (21-е сутки). **Заключение.** Первоначально световая депривация приводит к снижению количества иммунопозитивных клеток, а затем их уровень компенсаторно возрастает, что является одним из проявлений механизмов адаптации организма к хронодеструкции.

**Ключевые слова:** световая депривация, мелатонин, рецептор MT1, кожа, эпидермис, сальные железы, волосяной фолликул.