

**О.П. Микитюк**  
**І.С. Давиденко**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ТА ОКРЕМІ БІОХІМІЧНІ ПРОЦЕСИ СИНОВІАЛЬНО- ХРЯЦОВОГО КОМПЛЕКСУ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

**Ключові слова:** мелатонін, експериментальний остеоартроз, синовіально-хрящовий комплекс, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, колагеноліз.

**Резюме.** Досліджено вплив мелатоніну на параметри оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та процес колагенолізу на рівні синовіально-хрящового комплексу. Встановлена обмежуюча дія мелатоніну *in vivo* щодо перебігу хондродеструктивних процесів за експериментального остеоартрозу в щурів.

### Вступ

Остеоартроз (ОА) - група захворювань, що мають різну етіологію, проте однакові біологічні, морфологічні та клінічні наслідки. Він є результатом взаємодії генетично детермінованого [1] біологічного, еволюційного та набутого механічного факторів, що порушують баланс між процесами деградації і синтезу позаклітинного матриксу суглобового хряща та субхондральної кістки, призводячи до морфологічних, біохімічних та молекулярних змін їх, із наступною прогресуючою втратою хряща [5].

Із позиції молекулярних взаємодій ОА характеризується втратою міжклітинного матриксу (зумовленого протеолітичною деструкцією і вільнорадикальною модифікацією компонентів) та клітинного компоненту хряща за рахунок індукції програмованої клітинної загибелі, які є наслідком складної взаємодії регуляторних факторів - цитокінів та факторів росту. Дослідження зазначених ланок патогенезу повинно бути провідним при оцінці ефективності терапевтичних агентів за ОА.

### Мета дослідження

Дослідити вплив мелатоніну (МТ) на перебіг деструктивних процесів у суглобах за експериментального ОА.

### Матеріал і методи

Експеримент виконано на 50 безпородних білих щурах-самцях середньою масою  $192,84 \pm 8,71$  г у весняний період (березень). Тварин утримували в стандартних стабільних умовах (впродовж 3 тижнів до початку експерименту та в ході виконання - 12-годинний світловий режим) у віварії Буковинського державного медичного університету. Експериментальну модель первинного ОА викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення папаїну на фізіологічному розчині

(0.01%) із розрахунку 1 мг на 100 г маси тварини [1] 1 раз на 4 доби чотирикратно.

Тварин розподілено на 4 групи залежно від умов проведення експерименту. До I - контрольної - ввійшли інтактні тварини, II склали щури з відтвореною моделлю експериментального ОА. Тварини III і IV груп після відтворення ОА отримували упродовж тижня внутрішньоочеревинно фізрозчин (група порівняння) та МТ (Sigma, США) (основна) у дозі 1 мг/кг маси тіла щура у вечірні години (18.00-20.00).

Евтаназію тварин виконували під легким ефірним наркозом шляхом декапітації на 24 добу від початку експерименту в рівній кількості в межах кожної групи у ранішні (8.00-10.00) та вечірні (20.00-22.00) години. Після забою у тварин макроскопічно за допомогою лупи з п'ятиразовим збільшенням вивчали стан суглобового хряща та синовіальної оболонки. Макроскопічні зміни оцінювали за бальною системою з урахуванням наступних критеріїв: загальна морфологія, внутрішньосуглобові спайки, поверхня хряща, виракування, новосформована тканина, залишок хряща.

Після забою тварин впродовж 5-10 хвилин проводили видалення тканин синовіально-хрящового комплексу (СХК). Лівий СХК використано для виготовлення гомогенатів та наступного біохімічного дослідження; правий - для мікроскопічних досліджень. Документацію патологічних процесів здійснювали з отриманням цифрових копій оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа ЛЮОММ-Р8 залежно від цілей аналізу.

У подальшому виготовляли гістологічні мікропрепарати з вищеперехованих об'єктів та забарвлювали гематоксилін-еозином. Мікроскопічну

оцінку здійснювали в балах з використанням адаптованої шкали Манкіна-Морана [10]. Враховували: характеристики і товщину новосформованої тканини, клітинний склад, кластери хондроцитів, стан поверхні суглоба, структурну цілісність хряща, ендохондральну оссифікацію, стан синовіальної мембрани, присутність запальних клітин. Враховували величини макроскопічного, мікроскопічного та загального морфологічного індексів. У гомогенатах СКХ, отриманих після забою тварин, біохімічними методами визначали вміст малонового альдегіду (МА) та продуктів вільнорадикальної модифікації білків (ВМБ), відновленого глутатіону (ВГ), активність каталази, колагенолітичну активність (за лізисом азоколу).

### Обговорення результатів дослідження

Аналіз ефективності МТ базувався на визначенні впливу його на основні патогенетичні механізми ушкодження тканин СКХ з урахуванням варіабельності даних процесів у різний час доби.

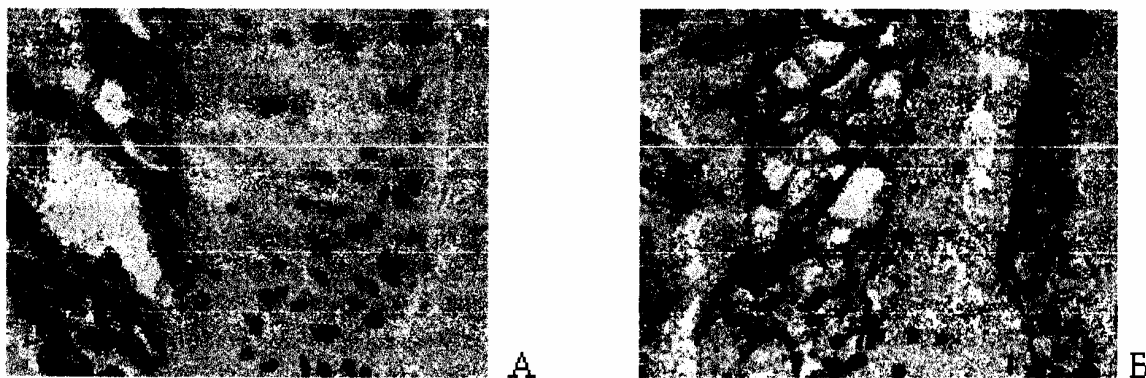
У тварин контрольної групи макроскопічно змін не виявляли: поверхня хрящів була блискучою, вологою, напівпрозорою, без тріщин та ерозувань, внутрішньосуглобових спайок та розростань. Синовіальна оболонка звичайної товщини, білоблакитного забарвлення, не кровоточила. Мікроскопічно хрящова тканина метафізів не змінилась: поверхня - без ознак ерозування та розростань, клітинний склад звичайний, хондроцити в лакунах - звичайної форми, переважно поодинокі, міжклітинна речовина в різних ділянках хряща забарвлювалась одноманітно, ацидофільно; зони звапнення не визначались (рис.1). Синовіальна оболонка складалась із 2-4 шарів клітин, інфільтрації прозапальними клітинами та гіперваскуляризації не визначали (рис.1).

У цілому, морфологічний індекс контрольної групи склав  $34,0 \pm 0,97$  з 36 максимальних балів

(табл. 1).

Введення папаїну за вищезгаданою схемою шурам супроводжувалося на час завершення експерименту (17 добу) розвитком маніфестної картини ЕОА. Відмічали вірогідне зменшення індексу, що характеризував макроскопічну картину СКХ, з  $11,9 \pm 0,32$  до  $1,3 \pm 1,25$  за рахунок порушення цілісності хряща (стоншення, тріщини глибиною до кістки, ерозування поверхні залишків, ознаки регенерації мінімальні, грубі волокнисті спайки в порожнині суглобів) та змін синовіальної оболонки, яка була потовщеною, гіперемованою, при легкому дотику кровоточила (табл.1). Мікроскопічний індекс змінювався подібним чином - з  $19,1 \pm 0,83$  у групі контрольних тварин до  $7,4 \pm 1,35$  у дослідній (табл.1). Такі зміни спричинені глибоким порушенням цілісності поверхні суглоба (рис.2) - подекуди повною втратою поверхневого шару (рис.2); наявністю злук сполучнотканинної природи між залишками хряща та синовією; зменшенням кількості міжклітинного матриксу та набуттям ним базофільного відтінку; розвитком вираженого ендохондрального кальцинозу в глибокій та проміжній зонах хряща (рис.2). На поверхні хряща за ОА виявлено формування фокусів та бляшок паннусоподібної тканини (хондроїд, фіброхрящ). Зазнав змін і клітинний склад хряща - відмічали збільшену кількість порожніх лакун, а також таких, що містили кластери з двох і більше хондроцитів (рис.2); в цілому, клітинність хряща за ЕОА зменшилася втричі (табл. 1), відмічали виражене потовщення синовіальної оболонки та присутність у ній запальних клітин (поліморфноядерних лейкоцитів) (рис. 2).

Морфологічна характеристика СКХ, як і біохімічні показники гомогенату тканин у групі псевдолікованих тварин не виявили жодних відмінностей порівняно з даними, отриманими від тварин з ЕОА.



**Рис.1.** Інтактний хрящ скакового суглоба (А) та синовіальна оболонка скакового суглоба щурів контрольної групи.

**Примітка.** Збільшення  $\times 40$  разів. Забарвлення гематоксилін-еозином

Таблиця 1

## Вплив мелатоніну на величину морфологічного індексу щурів з експериментальним остеоартрозом (M±m)

Критерій, бали	Контроль n = 18	Експериментальний остеоартроз n = 14	Псевдоліковані тварини n = 14	Тварини, що отримували мелатонін n = 14
Макроскопічний індекс	11,9±0,32	1,3±1,25 p <sub>1</sub> <0,05	1,6±0,92 p <sub>1</sub> <0,05	7,6±1,16 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Мікроскопічний індекс	19,1±0,83	7,4±1,35 p <sub>1</sub> <0,05	7,1±1,14 p <sub>1</sub> <0,05	15,3±2,74 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Загальний морфологічний індекс	34,0±0,97	8,7±2,11 p <sub>1</sub> <0,05	8,7±1,49 p <sub>1</sub> <0,05	22,9±3,23 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05

## Примітка.

p<sub>1</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно даних контрольної групи.p<sub>2</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно даних нелікованих тварин

n - число спостережень

Під впливом МТ морфологічна картина СКХ у тварин з ЕОА зазнавала суттєвих змін - хрящова тканина збереглася більшою мірою, поверхня мала ознаки ерозивності та тріщини, проте глибина їх була меншою, в межах хрящової тканини; внутрішньосуглобові спайки виявляли в меншій кількості тварин, і вони виражені значно слабше. Все зазначене віддзеркалилося в зростанні макроскопічного індексу СКХ в 5,4 раза, хоча він залишався удвічі меншим за такий контрольної групи (табл. 1).

Мікроскопічне вивчення тканин СКХ показало, що під впливом МТ позитивних змін зазнав і морфологічний індекс, удвічі перевищивши такий групи тварин з ЕОА (табл. 1). Його збільшення зумовлене переважно попередженням втрати клітинного складу хряща та міжклітинної речовини, за рахунок чого кількість збереженої хрящової тканини у лікованих тварин значно більша; зменшенням зон ендохондральної осифікації; зменшенням кількості ерозій, остеофітів, новоствореної паннусоподібної тканини на поверхні хряща (рис.3).

Зміни біохімічних показників гомогенатів СКХ досліджуваних тварин відображені в таблиці 2.

Як свідчать наведені дані, у щурів з ЕОА концентрація продуктів вільнорадикальної модифікації макромолекул у гомогенатах СКХ значно перевищила контрольні величини в обидва досліджувані часові проміжки: рівень МА зріс у 1,9 раза вранці та в 2,5 - увечері, вміст продуктів ВМБ - у 1,9 та 2,4 раза відповідно. При цьому вірогідна різниця - показники в 1,2 раза менші в інтактних тварин у вечірній години - не простежувалася.

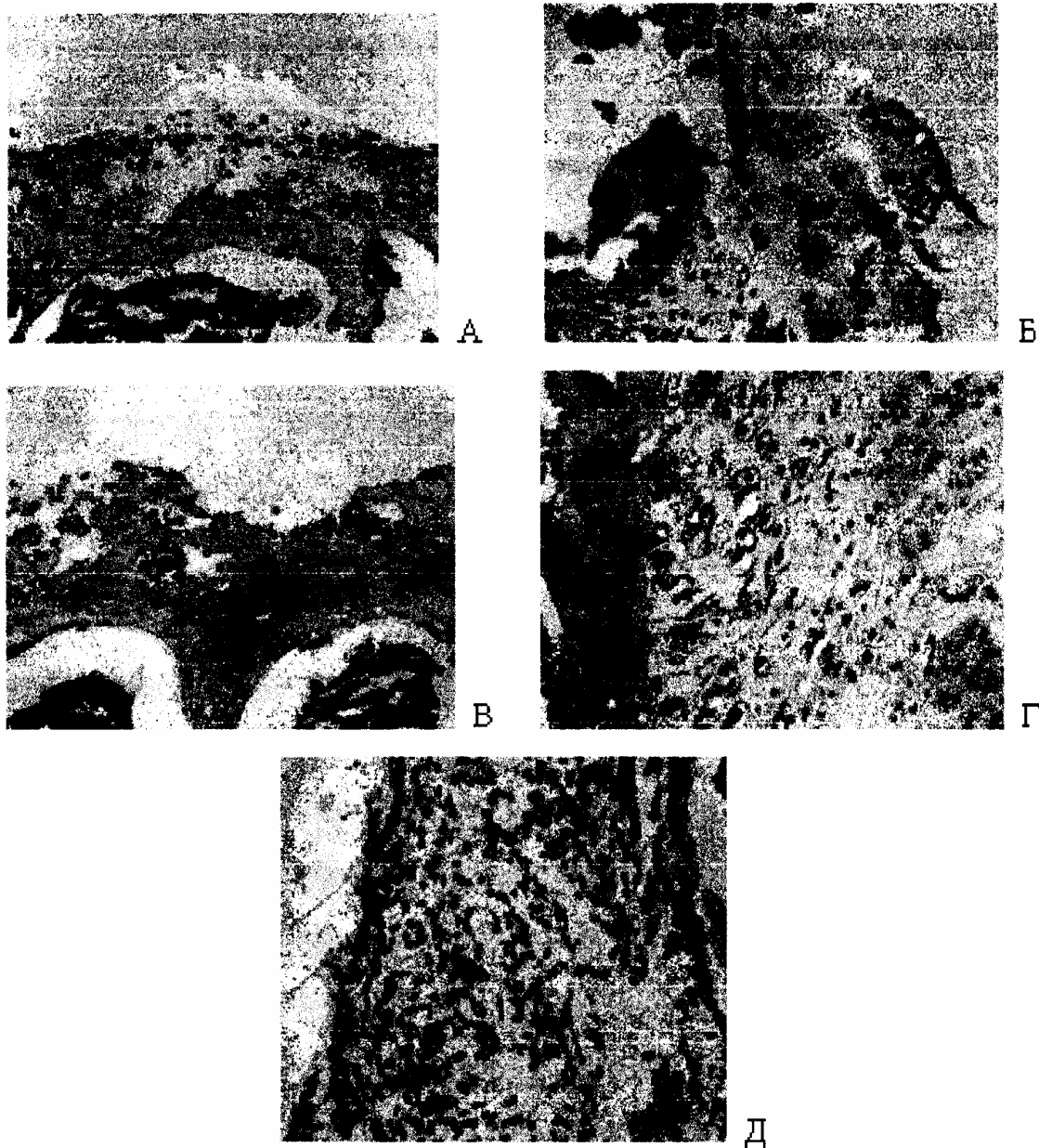
Водночас спостерігалось суттєве пригнічення компонентів системи АОЗ: активність каталази в гомогенатах СКХ зменшувалася відносно контролю в 1,6 раза вранці та в 1,9 - у вечірній час (табл.2).

Рівень ВГ змінювався подібним чином - був меншим в 1,7 раза рано і в 2,1 - увечері (табл.2).

Таким чином, при ЕОА в синовіальній оболонці та хрящі суглобів підвищення інтенсивності генерації РФК відбувається за депресії систем ферментативного протирадикального захисту, що призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і ВМБ, які є одними із провідних механізмів альтераційної запальної реакції. Описані зміни відбуваються впродовж усієї доби, проте більш виражені у вечірній години. Аналогічні показники, за їх виміру в периферійній крові, адекватно віддзеркалюють процеси, що відбуваються на рівні СКХ, і їх часову організацію (табл.2).

Призначення шурам з ЕОА МТ вірогідно зменшувало вміст у тканинах СКХ МА - в 1,7 раза вранці і у 2,3 раза - у вечірній час; та продуктів ВМБ- в 1,9 раза в ранковій години (табл.2) і у 2,2 раза - увечері, так, що обидва показники сягали значень, характерних для здорових тварин; при цьому відновлювалося співвідношення даних показників з переважанням їх значень у вечірній години.

Під впливом МТ відбувалася нормалізація резервів системи АОЗ: вміст ВГ (табл.2) та активність каталази синхронно збільшувалися в 1,8 раза вранці і 2,3 раза увечері. Відновлення вмісту та активності зазначених факторів, а також добового



**Рис.2.** Хрящ скакового суглоба щура з експериментальним остеоартрозом. А. Базофілія міжклітинної речовини. Osteofіти. Б. Гіперпроліферація. Формування кластерів хондроцитів за EOA. В. Руїнування хряща. Розростання грануляційної сполучної тканини. Г. Ділянки кальцифікації в глибокій зоні. Д. Гостре запалення синовіальної оболонки.

**Примітка.** Збільшення x 40 разів. Забарвлення гематоксилін-еозином.

співвідношення на тлі нормального вмісту в тканинах продуктів вільнорадикальної модифікації ліпідів та протеїнів свідчить про ліквідацію дефіциту ємності системи АОЗ за EOA під впливом МТ.

У щурів з EOA значно зростав тканинний протеоліз (табл.2): інтенсивність лізису колагену перевищувала таку у тварин контрольної групи у 2,0 і 1,9 раза відповідно. Вірогідних відмінностей між значеннями, виявленими в різний час у межах кожної групи, не спостерігали.

Під впливом МТ вранці інтенсивність протеолітичної деструкції колагену в гомогенатах СКХ зменшувалася в 5,5 раза. Показники, отримані у вечірній час, теж зменшувалися - в 5,1 раза. Отже, МТ за EOA здатен суттєво знизити протеолітичну деструкцію білків, нормалізувати інтенсивність колагенлізу, особливо у ранішні години.

Ми спостерігали значне збільшення площ кальцифікації залишків хряща в дослідній групі тварин з EOA. По мірі виснаження ресурсів

Таблиця 2

**Вплив мелатоніну на біохімічні показники гомогенатів синовіально-хрящового комплексу щурів із експериментальним остеоартрозом (M±m)**

	Контроль		Експериментальний остеоартроз		Псевдоліковані тварини		Тварини, що отримували мелатонін	
	Вранці n = 8	Ввечері n = 10	Вранці n = 7	Ввечері n = 7	Вранці n = 8	Ввечері n = 10	Вранці n = 7	Ввечері n = 7
Лізіс азоколу, мкг азоколу/мл за год	0,47±0,09	0,53±0,09	1,1±0,41 p <sub>2</sub> <0,05	1,0±0,35 p <sub>2</sub> <0,05	0,8±0,28 p <sub>2</sub> <0,05	0,92±0,29 p <sub>2</sub> <0,05	0,25±0,06 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,30±0,06 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Вміст глутатіону відновленого, мкмоль/л	0,69±0,07	0,75±0,08	0,41±0,09 p <sub>2</sub> <0,05	0,36±0,08 p <sub>2</sub> <0,05	0,40±0,09 p <sub>2</sub> <0,05	0,32±0,06 p <sub>2</sub> <0,05	0,69±0,06 p <sub>2</sub> <0,05	0,83±0,069 p <sub>2</sub> <0,05
Активність каталази, мкаг/л	302,0±47,74	322,5±38,91	186,8±35,45 p <sub>2</sub> <0,05	167,8±28,80 p <sub>2</sub> <0,05	181,9±25,63 p <sub>2</sub> <0,05	178,5±25,39 p <sub>2</sub> <0,05	347,7±41,97 p <sub>2</sub> <0,05	365,9±49,26 p <sub>2</sub> <0,05
Вміст малонового альдегіду, мкмоль/мл	17,3±1,38	14,5±1,19	33,3±3,51 p <sub>2</sub> <0,05	36,1±2,66 p <sub>2</sub> <0,05	32,3±5,12 p <sub>2</sub> <0,05	35,5±3,11 p <sub>2</sub> <0,05	15,2±1,62 p <sub>2</sub> <0,05	13,8±1,37 p <sub>2</sub> <0,05
Вміст продуктів вільнорадикальної модифікації білків, мкг/мг гемоглобіну	162,75±14,50	142,8±15,51	322,8±46,36 p <sub>2</sub> <0,05	348,0±49,66 p <sub>2</sub> <0,05	304,8±57,61 p <sub>2</sub> <0,05	345,6±36,15 p <sub>2</sub> <0,05	171,6±26,02 p <sub>2</sub> <0,05	161,0±16,28 p <sub>2</sub> <0,05

**Примітка.**

p<sub>1</sub> - ступінь вірогідності різниці показників всередині групи при порівнянні вранці і ввечері

p<sub>2</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно даних контрольної групи.

p<sub>3</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно даних нелікованих тварин

n - число спостережень

хондроцити починають експресію колагену X, аннексинів II, V, і VI, лужної фосфатази - маркерів термінально диференційованих хондроцитів. Аннексини є основними компонентами матричних везикул і утворюють кальцієві канали, що в подальшому стають основою ендохондральної осифікації. Кальцій - зв'язуючий протеїн S100A4 стимулює експресію ММП-13 хондроцитами шляхом стимуляції рецепторів для AGE. І він, і рецептори виявляються за ОА у великій кількості. [4] Далі клітини перестають проліферувати, починають продукувати активовану каспазу-3 і підлягають апоптозу. Це пояснює нашу знахідку - співіснування мітотичних поділів клітин та їх загибелі, наслідком чого є чергування зон із надлишковими кластерами хондроцитів та гіпоцелюлярних ділянок.

Відсутність фагоцитувальних клітин у хрящі призводить до того, що залишки загиблих клітин залишаються в матриці у вигляді апоптотичних тілець, або матричних везикул, і потенційно пошкоджують його структуру та функції ще живих хондроцитів. За ОА вони містять ММП-1 та ММП-3, сприяючи деградації протеогліканів [5]. Там же виявлено високу активність лужної фосфатази, пірофосфогідролази, експресію аннексину V. Апоптотичні тільца можуть преципітувати кальцій, що призводить до патологічної кальцифікації хряща за ОА. Наявність деградації періцелюлярного матриксу сприяє подальшому поширенню везикул і мінералізації залишків хряща.

Нами виявлено зменшення вмісту основного компоненту системи глутатіону - ВГ [2], що представляє собою найбільш важливу низькомолекулярну тіолову систему для знешкодження пероксидів з утворенням окисненої форми. При цьому максимальні біохімічні альтерації виявлено у вечірній час, тобто потенційний період спокою, темнову фазу, що є періодом біохімічної активності хрящової тканини, спрямованої на проліферацію хондроцитів та репарацію набутих за день мікроушкоджень. Таке часове неузгодження функцій порушує діяльність адаптивних механізмів, що виражається в посиленні напруженості регуляторних систем, зниженні функціонального резерву тканин.

Застосування МТ призводило до нормалізації не лише показників перебігу вільнорадикального захисту, але й до корекції їх часової організації [3,6]. Пошкодження вільними радикалами може бути зменшене за рахунок належної циркадіанної синхронізації організму, а застосований нами засіб є визнаним хронобіотиком). Ми спостерігали значне зниження інтенсивності ВОЛ та ВМБ в експериментальній групі тварин з ЕОА, що отримували МТ [8]. Так, він безпосередньо взаємодіє з МА, формуючи новий продукт, і детоксикує ненасичені карбоніли, захищаючи від пошкодження, індукованого оксидантним стресом [8,11]. Висока ефективність МТ у вечірні години, очевидно, зумовлена переважно його позарецепторними, скавенджерними властивостями. Як



**Рис. 3.** Хрящ скакового суглоба щурів, які отримували мелатонін.

**Примітка.** Забарвлення гематоксилін-еозином

молекула, багата електронами, МТ взаємодіє з радикалами (супероксидрадикал, гідроксилрадикал, пероксидрадикал, пероксинітрит-аніон і гідрохлорна кислота (НОСІ),  $H_2O_2$  та похідні азоту) шляхом реакції приєднання з утворенням стабільних метаболітів. Ця дія завдячує наявності в його молекулі метилової групи в 5 позиції індолового ядра за синергічної дії ацетилової групи бокового ланцюга. МТ детоксифікує гідроксил шляхом донації електрона та сам стає радикалом (мелатонін-катионом), проте малореактивним та нетоксичним. Реактивний кисень та NO уловлюються молекулою МТ і завдяки наявності -ОН групи, що може за необхідності бути донором водню (кетоенольна таутомерія) з формуванням стабільних метаболітів. МТ діє як стабілізатор клітинних мембран, реалізуючи свою антиоксидантну дію в ліпідному бішарі, де захищає фосфоліпіди від атаки вільними радикалами і зменшує ВМБ [8].

Хоча терапевтичне вікно МТ вважають обмеженим вечірніми годинами, а фармакокінетичні властивості характеризуються швидким періодом напіврозпаду та напіввиведення, його значна ефективність вранці при однократному застосуванні звечора, на нашу думку, є підтвердженням рецепторної дії з індукцією геномних ефектів. Реалізація останніх триває години, на противагу практично негайній скавенджерній дії, і, за даними авторів, проявляється висхідною регуляцією ГПО [8,11] у всьому організмі, іноді - глутатіонредуктази, у деяких тканинах - супероксиддисмутази та каталази, та низхідною - прооксидантних ферментів, зокрема, ліпооксигеназ і iNO-синтази.

Хоча вільнорадикальна атака [9] та дія глікозидаз суттєві у розвитку пошкодження хряща, найважливішими дегративними агентами є

протеолітичні ензими. Інтенсивність протеолізу макромолекул матриксу за ОА значно збільшується, що зумовлюється широким спектром колагенових та неколагенових протеаз [7]. Колагенази здійснюють первинне розщеплення триспирального колагену. Так він стає доступним до дії інших протеаз. Руйнування колагену призводить до зменшення протидії ГАГ-індукованої гідрації. Характерним є позаклітинний протеоліз у ділянці корових доменів, порушення міжмолекулярних зв'язків, деполімеризація гіалуронової кислоти під впливом гіалуронідаз та вільних радикалів.

Ми виявили значне зменшення колагенолізу в щурів після застосування МТ. Очевидно, в основі цього є протекція хондроцитів від дії окиснювального стресу, а також зменшення генерації РФК, вторинних посередників при активації експресії ММП та кофакторів переходу з неактивної форми в активну.

## Висновки

1. Експериментальний остеоартроз характеризується дезорганізацією часової впорядкованості та інтенсифікацією вільнорадикальних процесів, колагенолізу в тканинах синовіально-хрящового комплексу щурів.

2. Мелатонін за експериментального остеоартрозу виявляє помірну локальну хондропротекторну дію, зокрема, завдяки антиоксидантним властивостям.

## Перспективи подальших досліджень

Описані властивості мелатоніну дають підставу до вивчення особливостей його впливу на мережу цитокінових взаємодій за експериментального остеоартрозу.

**Література.** 1. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. // К.: Морион, - 2003. - 448с. 2. Борейко Л.Д. Вплив ербісолу та рибоксипу на стап про- та антиоксидантної систем крові у хворих на остеоартроз // Гал. лікар. вісник. - 2001. - Т.8, №3. - С.15-17. 3. Bruck R., Aeed H., Avni Y., et al. Melatonin inhibits nuclear factor kappa B activation and oxidative stress and protects against thioacetamide induced liver damage in rats // J.Hepatol.-2004, Jan - Vol. 40(1). - P.86-93. 4. D'Angelo Marina, Billings Paul C., Pacifici Maurizio et al. Authentic Matrix Vesicles Contain Active Metalloproteases (MMP) // J. Biol. Chem. - April 6, 2001- Vol. 276, Iss. 14. - P.11347-11353. 5. Dijkgraaf L.C., Zardeneta G., Cordewener F.W et al. Crosslinking of fibrinogen and fibronectin by free radicals: a possible initial step in adhesion formation in osteoarthritis of the temporomandibular joint // J.Oral Maxillofac. Surg. - 2003, Jan - Vol.61(1) - P.101-11 6. Dreier R., Wallace S., Fuchs S. et al. Paracrine interactions of chondrocytes and macrophages in cartilage degradation: articular chondrocytes provide factors that activate macrophage-derived pro-gelatinase B (pro-MMP-9) // J. Cell Sci. - 2001. - V. 114 (21). - P.3813 - 3822. 7. Fujisawa S, Kadoma Y, Ishihara M. et al. Kinetic radical-scavenging activity of melatonin // In Vivo. - 2006, Mar-Apr. - Vol. 20(2). - P.215-220. 8. Garnero P., Ayral X., Rousseau J.C. et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis // Arthritis Rheum. - 2002, Oct. - Vol. 46 (10). -

P.2549-2552. 9. *Gulcin Ilhami, Buyukokuroglu Mehmet E., Miner Oktay Mehmet E., and Kufrevioglu O. Irfan* On the in vitro antioxidative properties of melatonin // *J.Pineal Res* - 2002. - Vol. 33. - P.167-171. 10. *Henrotin Y. E., Bruckner P. and Pujol J.-P. L.* The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage // *Osteoarthritis and Cartilage* - 2003. - Vol.11. P.747-755. 11. *Hyllested J. L., Veje K. and Ostergaard K.* Histochemical studies of the extracellular matrix of human articular cartilage - a review // *Osteoarthritis and Cartilage* - 2002. - Vol. 10. - P.333-343. 12. *Li G., Li L., Yin D.* A novel observation: melatonin's interaction with malondialdehyde // *Neuro. Endocrinol. Lett.* - 2005, Feb. - Vol. 26(1). - P.61-66

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА  
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И  
ИЗБРАННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ  
СИНОВИАЛЬНО-ХРЯЩЕВОГО КОМПЛЕКСА КРЫС  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ**

*О.П. Микитюк, И.С.Давыденко*

**Резюме.** Исследовано влияние мелатонина на параметры оксидантно-антиоксидантного гомеостаза и процесс коллагенолиза на уровне синовиально-хрящевого комплекса. Установлено ограничивающее действие мелатонина in vivo

касательно протекания хондродеструктивных процессов при экспериментальном остеоартрозе у крыс.

**Ключевые слова:** мелатонин, экспериментальный остеоартроз, синовиально-хрящевой комплекс, оксидантно-антиоксидантный гомеостаз, коллагенолиз.

**MELATONIN'S INFLUENCE ON MORPHOLOGICAL  
PATTERN AND BIOCHEMICAL PROCESSES OF  
SYNOVIAL-CARTILAGE COMPLEX UNDER  
EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS**

*O. P. Mykytyuk I. S. Davydenko*

**Abstract.** The effects of melatonin upon the parameters of oxidant-antioxidant homeostasis were investigated. The limiting action of melatonin in vivo upon the chondrodestructive processes under experimental osteoarthritis state in rats was established.

**Key words:** melatonin, experimental osteoarthritis, synovial-cartilage complex, oxidant-antioxidant homeostasis, collagenolysis.

**Bukovinian State Medical Universit (Chernivtsy)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2006. - Vol. 5, №4. - P.53-59.

*Надійшла до редакції 17.11.2006*