

*Cite this article:* Yanko R.V., Levashov M.I., Chaka E.G., Safonov S.L. *Histomorphological changes in the rat pancreas after methionine administration. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Biology", 2020, 35, 117–123.*

## ••• ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН ••• ••• PHYSIOLOGY OF HUMAN AND ANIMALS •••

УДК: 616.37:577.112.386.5

### Гістоморфологічні зміни підшлункової залози щурів після введення метіоніну

Р.В. Янко, М.І. Левашов, О.Г. Чака, С.Л. Сафонов

Ефективність застосування різних препаратів метіоніну для активації функції підшлункової залози не є однозначною. Серед можливих причин можна назвати відмінності в дозуванні та тривалості введення метіоніну. Залишається відкритим питання про те, наскільки вираженим є ефект застосування метіоніну для підвищення функціональної активності здорової підшлункової залози. Нашою метою було дослідити морфологічні зміни підшлункової залози дорослих щурів після тривалого введення метіоніну. Експерименти були виконані на 24 щурах-самцях 15-місячного віку. Піддослідні тварини, на додаток до стандартного раціону харчування, протягом 21 доби щодня отримували метіонін у дозі 250 мг/кг маси тіла. З тканини підшлункової залози виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «Image J». Виводили щурів з експерименту під ефірним наркозом. Дослідження проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Після завершення експерименту у щурів відзначали гістоморфологічні ознаки підвищення функціональної активності як екзокринної (збільшувалися площа ацинусів і висота їхнього епітелію, зростало ядерно-цитоплазматичне співвідношення екзокриноцитів, кількість ядерців в ядрах клітин), так і ендокринної частини підшлункової залози (збільшувалися розміри островців Лангерганса та кількість ендокриноцитів, що містяться в островцях). У піддослідних щурів спостерігали зниження відносної площі стромы та стромально-паренхіматозного індексу підшлункової залози, а також ширини прошарків міжчасточкової і міжацинусної сполучної тканини в ній. Зменшення маси сполучної тканини в залозі може розглядатися як одна з ознак активації її функції, поліпшення обміну речовин між ацинусами і підвищення регенераторних можливостей. Таким чином, додаткове введення профілактичних доз метіоніну здоровим тваринам сприяє появі чітко виражених морфологічних ознак підвищення активності підшлункової залози.

**Ключові слова:** метіонін, підшлункова залоза, морфометрія.

#### Про авторів:

Р.В. Янко – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, biolag@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0397-7517>

М.І. Левашов – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, levashov@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>

О.Г. Чака – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, lenchaka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>

С.Л. Сафонов – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, sersaffiz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4785-0315>

#### Вступ

Підшлункова залоза (ПЗ) виконує комплекс екзокринних і ендокринних функцій і безпосередньо впливає на процеси травлення, всмоктування, метаболізму і депонування поживних речовин. У даний час в усьому світі спостерігається прогресуюче збільшення різних хронічних захворювань ПЗ. Для успішної боротьби з цими захворюваннями потрібен комплексний підхід як на етапі діагностики, так і їх лікуванні та профілактики (Xiao et al., 2016). Одним з методів нормалізації фізіологічних функцій ПЗ може бути застосування сірковмісних сполук, перш за все метіоніну – незамінної амінокислоти, що входить до складу ферментів і майже всіх тканин (Geltink, Pearce, 2019).

У класичній праці Фарбера і Поппера показано, що додавання метіоніну в раціон харчування піддослідних тварин запобігає розвитку у них панкреатиту, індукованого етіоніном (антагоністом

метіоніну) (Farber, Popper, 1950). Дослідження I. Parsa et al. на культурі клітин ПЗ щурів виявили, що метіонін є обов'язковим для диференціації екзокриноцитів залози (Parsa et al., 1970). Відзначено, що невелика кількість метіоніну, доданого до корму, здатна підвищувати секрецію підшлункової амілази (Hara et al., 1997). Дефіцит метіоніну може впливати на ріст, диференціювання і життєздатність клітин ПЗ.

У більшості наукових публікацій наводяться відомості про результати клінічних та експериментальних досліджень впливу метіоніну на стан ПЗ при тій чи іншій патології, а також ефективності його використання для корекції вже наявних порушень (Farber, Popper, 1950; Larsson et al., 2007). Разом з тим, питання про застосування метіоніну на доклінічних етапах розвитку патології залози або у здорових осіб, як засіб преадаптації і підвищення її стійкості до дії різних несприятливих факторів зовнішнього середовища, таких як: токсичні речовини (в тому числі лікарські препарати), алкоголь, тютюнопаління, велика кількість в раціоні харчування жирної їжі та ін., залишається мало дослідженим. До теперішнього часу залишається відкритим питання про те, наскільки вираженням є ефект застосування метіоніну для підвищення функціональної активності здорової ПЗ.

Мета роботи – дослідити морфологічні зміни ПЗ дорослих щурів після введення їм метіоніну і оцінити перспективність його використання в якості засобу преадаптації до впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища.

### Об'єкти і методи дослідження

Дослідження проведено в весняний період року на щурах-самцях лінії Вістар віком 15 місяців. Щури були розділені на дві групи (по 12 тварин у кожній): I – контрольна, II – піддослідна. Щури контрольної групи отримували 240–250 мг метіоніну на 1 кг маси тіла, який входив до стандартного раціону харчування. Піддослідні щури отримували перорально додаткову дозу метіоніну з розрахунку 250 мг на 1 кг маси тіла. Таким чином, сумарна кількість метіоніну, яку отримували піддослідні тварини, складала  $\approx 500$  мг/кг маси тіла. Така доза метіоніну може розглядатися як профілактична, так як вона не призводить до суттєвого підвищення його вмісту в організмі і виникнення гомоцистеїнемії. Разом з тим, вона є достатньою для корекції можливого дефіциту амінокислоти в організмі при впливі різних несприятливих факторів зовнішнього середовища до значень фізіологічної норми. Щоб уникнути виникнення стресу при примусовому введенні тваринам метіоніну, препарат вводили в їжу (сирну масу) з візуальним контролем її повного поїдання. Щури контрольної групи отримували аналогічну порцію сирної маси без метіоніну. Тварини обох груп перебували в уніфікованих умовах утримання зі стандартним раціоном харчування і вільним доступом до води. Тривалість експерименту становила 21 добу. По завершенні експерименту щурів декапітували під ефірним наркозом. Дослідження проводили відповідно до національних «Спільних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Були використані гістологічні, морфометричні і статистичні методи дослідження. З ПЗ кожного щура брали 5 зразків тканини, з яких виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Боуена, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації (від 70 до 96°) і діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи, товщиною 5–6 мкм, виготовляли на санному мікроскопі, фарбували гематоксиліном Бемера і еозиною. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували методи дво- і триколірного забарвлення по Ван-Гізоні і Массону (Журавлева, 2013). З використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nicon ECLIPSE E100» (Японія). Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «Image J».

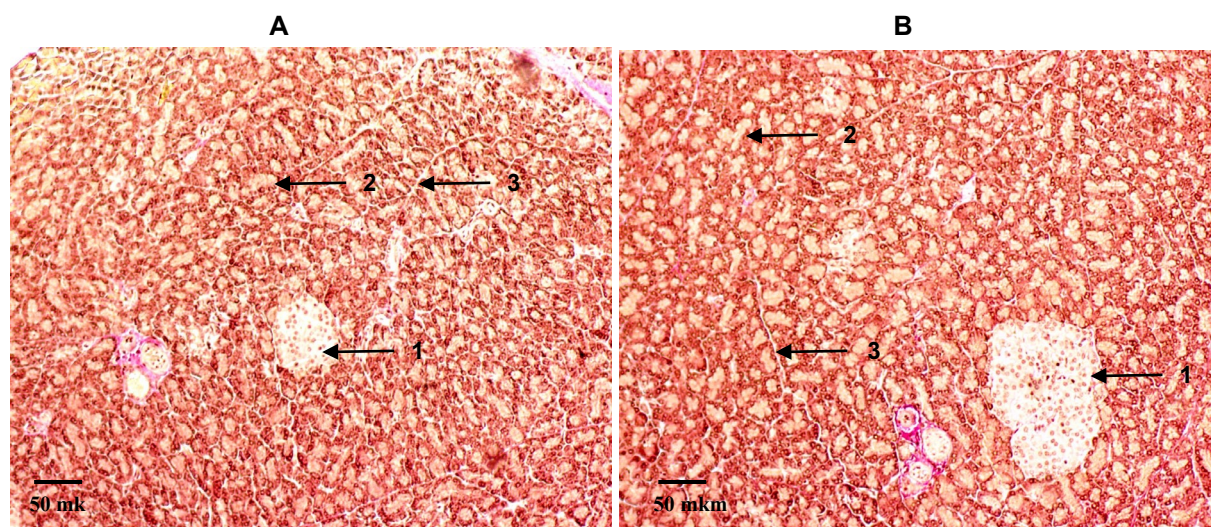
На гістологічних зрізах тканини ПЗ проводили морфометрію її екзо- та ендокринної частини. У екзокринній частині залози вимірювали діаметр і площу поперечного перерізу ацинусів, висоту і площу екзокриноцитів, їх ядер і цитоплазми, підраховували кількість ядерців в ядрах екзокриноцитів і середню кількість клітин в ацинусі. В ендокринній частині залози підраховували середню кількість панкреатичних острівців на одиницю площі ( $0,25 \text{ мм}^2$ ) і кількість ендокриноцитів, вимірювали площу і діаметр поперечного перерізу острівців, визначали щільність розташування клітин. Методом накладання точкових морфометричних сіток визначали відносну площу екзо- та ендокринної частини, а також строми в залозі (Янко и др., 2019; Adeyemi et al., 2010).

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли,

використовуючи критерій Пірсона. При наявності нормального розподілу, для оцінки статистичної значущості відмінностей між середніми величинами контрольної та піддослідної груп використовували критерій  $t$  Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Структура ПЗ щурів, які отримували метіонін, зберігала фізіологічну структуру і добре диференціювалась на екзо- та ендокринну частини. Екзокринна частина становила основну масу залози і була представлена протоками і ацинусами, що мали різноманітну форму: округлу, овальну або подовжену. Внутрішня поверхня ацинусів була представлена екзокриноцитами різної форми. Цитоплазма клітин мала чітко виражену зернистість. Ядро розміщувалося біля основи і містило ядерця. Ацинуси, об'єднані в часточки, зовні були покриті сполучнотканинною оболонкою. Ендокринна частина займала незначну площу тканини залози (близько 2,7 %) і була представлена острівцями Лангерганса, переважно округлої і овальної форми (рис. 1).



**Рис. 1.** Мікрофотографія підшлункової залози щура контрольної групи (А) і піддослідної групи після впливу метіоніну (В): 1 – острівець Лангерганса; 2 – ацинус; 3 – міждолькова сполучна тканина. Фарбування за Ван Гізоном.  $\times 200$

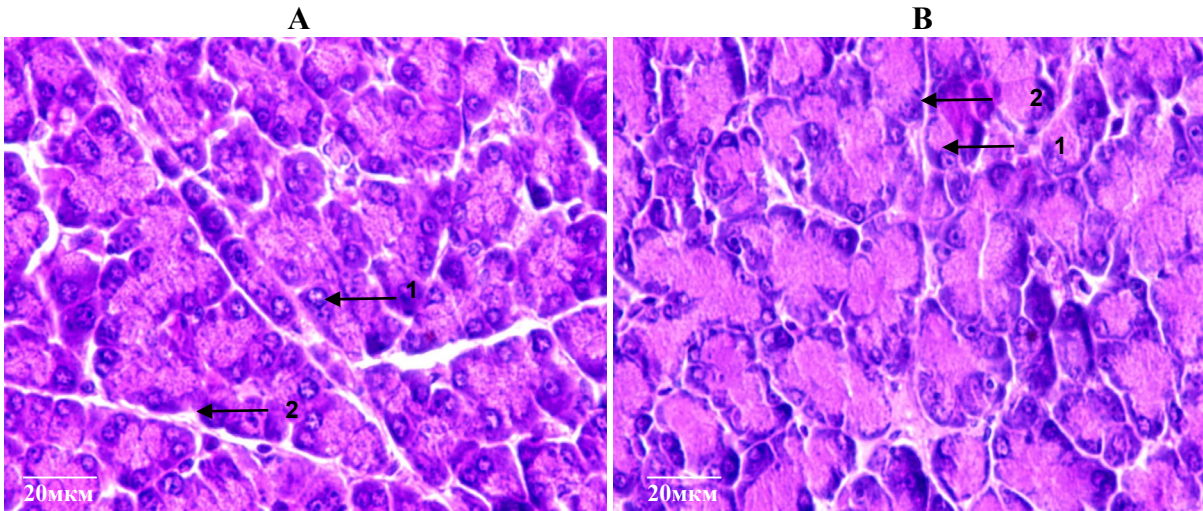
**Fig. 1.** Photomicrograph of the rat pancreas of the control group (A) and of the experimental group after exposure to methionine (B): 1 – Langerhans islet; 2 – acinus; 3 – interlobular connective tissue. Van Gieson staining.  $\times 200$

У щурів, які отримували метіонін, площа ацинусів ПЗ була на 14 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у контрольних тварин. Достовірно більшою (на 17 %) була також площа ядер екзокриноцитів. При цьому площа самих клітин і їх цитоплазми істотно не змінювалась. В результаті показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення у піддослідних щурів перевищував на 12 % такий показник контрольної групи. Гіпертрофія ядра і збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення свідчить, перш за все, про підвищення функціональної активності клітини (Koda et al., 2006). Середня висота епітелію ацинусів у піддослідних тварин була на 13 %, а кількість ядерців в ядрах екзокриноцитів – на 20 % більшими ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольних (рис. 2, табл.). Оскільки до основних функцій ядерців відносять синтез рРНК, з якої утворюються субодиниці рибосом, вважають, що гіперплазія ядерців вказує на підвищення білоксинтетичної активності екзокриноцитів. Збільшення кількості ядерців в ядрах може також свідчити про активацію процесів фізіологічної регенерації екзокриноцитів на внутрішньоклітинному рівні (Boisvert et al., 2007). Таким чином, характер і ступінь вираженості змін досліджених морфометричних показників ПЗ після введення метіоніну може свідчити про зростання активності її екзокринної частини.

У ендокринній частині ПЗ щурів, які отримували метіонін, відзначали чітко виражену тенденцію до збільшення середньої кількості острівців Лангерганса (на 10 %), достовірно більшу площу поперечного перерізу острівців (на 22 %) та їх діаметра (на 12 %). Загальна кількість



ендокриноцитів в острівцях було на 38 % більшою ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контролем (табл.). Такий характер змін морфометричних показників може свідчити про активацію ендокринної частини ПЗ у тварин після введення їм метіоніну.



**Рис. 2.** Мікрофотографія екзокринної частини підшлункової залози щура контрольної групи (А) і піддослідної групи після впливу метіоніну (В): 1 – екзокриноцит, 2 – міжацинусна сполучна тканина. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 800$

**Fig. 2.** Photomicrograph of the exocrine part of the rat pancreas of the control group (A) and of the experimental group after exposure to methionine (B): 1 – exocrinocyte, 2 – interacinus connective tissue. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 800$

Результати наших досліджень показали, що в тканині ПЗ піддослідних щурів площа строми і стромально-паренхіматозний індекс були достовірно меншими, ніж у контрольних відповідно на 14 і 19 %. Ширина прошарків міжчасточкової і міжацинусної сполучної тканини у цих тварин була також достовірно меншою відповідно на 17 і 30 %. Зменшення кількості сполучнотканинних елементів в тканині ПЗ може розглядатися як одна з ознак активації її функції і підвищення регенераторних можливостей, а також як один з важливих факторів, що сприяє поліпшенню обміну речовин між ацинусами.

У дослідженнях ряду авторів було показано, що структура ПЗ щурів, які перебували на дієтах з вмістом від 2 до 4 % метіоніну, зазнавала значних патологічних змін, а саме: спостерігали втрату базофілії екзокриноцитами, вакуолізацію цитоплазми і пікноз ядер у них, а також дегенерацію і втрату окремих екзокриноцитів. Структура острівців Лангерганса, при цьому, істотних змін не зазнавала. Відзначено, що пошкодження структури ПЗ щурів, які отримували дієту з 4 % вмістом метіоніну, були більш вираженими (Kaufman et al., 1960). L. Voquist проводив дослідження на хом'яках, яким щодня протягом 12 днів внутрішньочеревно вводив L-метіонін у дозі 0,5 г/кг. При використанні методу світлової мікроскопії було показано, що через 1 день після введення препарату структура ПЗ істотно не змінювалася. Через 2 дні спостерігалися лише невеликі зміни в окремих тварин. З 4-го дня зміни були виявлені у більшості хом'яків. Вони виражалися в набуханні екзокриноцитів і зниженні базофілії. З 7-го дня з'явилися цитоплазматичні вакуолі і еозинофільні тіла. Змінювалася структура ацинусів, які поступово атрофувалися і заміщувалися жировою і волокнистою тканиною. З 10-го дня були виявлені клітини з великими ядрами, в клітинах протоків були перемішані келихоподібні клітини, а в острівцях ПЗ зменшувалася кількість  $\beta$ -клітин. Електронна мікроскопія показала, що з 4-го дня спостерігалася втрата впорядкованого розташування ендоплазматичного ретикулу з розширеними цистернами і зменшенням кількості рибосом і гранул зимогену в деяких клітинах. У мітохондріях спостерігали зміни крист, їх набухання і пошкодження. В екзокриноцитах з'явилися цитоплазматичні тіла, в основному фібрилярної природи (Voquist, 1969).

Отримано нові дані про те, що додаткове введення метіоніну в раціон харчування тварин має стимулюючий вплив на протеолітичну активність екзокринної частини ПЗ (Вертипрахов, Бутенко, 2013). На особливу увагу заслуговують відомості про те, що введення метіоніну інгібує проліферацію і гальмує клітинний цикл ракових клітин ВхРС-3 і НРАС в культурі клітин ПЗ (Benavides et al., 2014). Це підтверджує висновок ряду авторів про те, що підвищення споживання метіоніну може сприяти зниженню ризику розвитку раку ПЗ (Larsson et al., 2007).

Разом з тим, не можна не відзначити певну неоднозначність результатів, отриманих різними авторами в дослідженнях з метіоніном. Це може бути пов'язано як з використанням в експериментах тварин різного віку, так і широким діапазоном відмінностей в дозуванні і тривалості введення метіоніну, що обумовлює доцільність проведення подальших досліджень в даному напрямку з урахуванням їх уніфікації та деталізації протоколів досліджень.

**Таблиця. Морфометричні показники підшлункової залози ( $n = 12, M \pm m$ )**  
**Table. Morphometric parameters of the pancreas ( $n = 12, M \pm m$ )**

Показники	Контрольна група	Піддослідна група
<b>Екзокринна частина</b>		
Відносна площа, %	73,2 ± 1,7	76,7 ± 1,5
Діаметр ацинуса, мкм	27,7 ± 0,7	28,5 ± 0,5
Площа ацинуса, мкм <sup>2</sup>	692 ± 16	788 ± 30*
Висота епітелія ацинуса, мкм	11,2 ± 0,2	12,6 ± 0,3
Площа, мкм <sup>2</sup> :		
• екзокриноцита	120,6 ± 2,5	126,3 ± 5,1
• ядра	17,6 ± 0,4	20,6 ± 0,9*
• цитоплазми	103,0 ± 2,6	105,7 ± 4,5
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	0,170 ± 0,003	0,191 ± 0,004*
Кількість ядерць в ядрі екзокриноцита, шт.	1,48 ± 0,05	1,78 ± 0,05*
Кількість екзокриноцитів в ацинусі, шт.	7,8 ± 0,2	7,6 ± 0,1
<b>Ендокринна частина</b>		
Відносна площа, %	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,3
Кількість острівців (на 0,25 мм <sup>2</sup> ), шт.	0,90 ± 0,10	0,99 ± 0,09
Площа острівця, мкм <sup>2</sup>	9538 ± 92	11621 ± 182*
Діаметр острівця, мкм	93,8 ± 2,9	105,1 ± 2,6*
Кількість ендокриноцитів в острівці, шт.	119,8 ± 6,6	165,0 ± 10,8*
Щільність розміщення ендокриноцитів в острівці, шт./мкм <sup>2</sup>	0,0130 ± 0,0007	0,014 ± 0,0008
<b>Сполучна тканина</b>		
Відносна площа, %	24,2 ± 0,5	20,6 ± 0,9*
Стромально-паренхіматозний індекс	0,32 ± 0,05	0,26 ± 0,03*
Ширина прошарків сполучної тканини, мкм		
• міжчасточкової	3,81 ± 0,32	3,15 ± 0,31*
• міжацинусної	0,96 ± 0,02	0,67 ± 0,01*

\*  $p < 0,05$  – значущість відмінностей у порівнянні з контролем.

\*  $p < 0,05$  – significance of differences compared to control.

Таким чином, нами виявлено, що додаткове введення профілактичних доз метіоніну (250 мг/кг) здоровим тваринам приводить до появи чітко виражених морфофункціональних ознак підвищення активності екзо- і ендокринної частини ПЗ. Даний ефект може бути використаний не тільки для корекції клінічно виражених порушень функції ПЗ, а й на доклінічних етапах розвитку патології або у здорових осіб, як засіб преадаптації і підвищення стійкості залози до можливого впливу різних несприятливих факторів зовнішнього середовища. Отримані результати мають не тільки теоретичне значення, а й представляють також інтерес для практичної медицини при вирішенні питань комплексного лікування і профілактики хронічних захворювань ПЗ, пов'язаних з недостатністю її функції.

### Список літератури / References

- Вертипрахов В.Г., Бутенко М.Н. (2013). Внешнесекреторная функция поджелудочной железы кур при добавлении в корм лимитирующих аминокислот. *Вестник КрасГАУ*, 5, 173–177. [Vertiprakhov V.G., Butenko M.N. (2013). Exocrine function of the chicken pancreas when adding limiting amino acids to the feed. *Bulletin of KrasGAU*, 5, 173–177.]
- Журавлева С.А. (2013). Гистология. Практикум. Минск: Вышэйшая школа. 320 с. [Zhuravleva S.A. (2013). *Histology. Workshop*. Minsk: Higher School. 320 p.]
- Янко Р.В., Чака Е.Г., Левашов М.И. (2019). Возрастные различия морфофункционального состояния поджелудочной железы крыс после введения хлорида магния. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, 105(4), 501–509. <https://doi.org/10.1134/S0869813919040125> [Yanko R.V., Chaka E.G., Levashov M.I. (2019). Age-related differences in the morphofunctional state of the rat pancreas after magnesium chloride administration. *Russian Journal of Physiology*, 105(4), 501–509.]
- Adeyemi D., Komolafe O., Adewole O. et al. (2010). Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata*. *Folia Morphol.*, 69(2), 92–100.
- Benavides M.A., Bosland M.C., Silva C.P. et al. (2014). L-Methionine inhibits growth of human pancreatic cancer cells. *Anticancer Drugs*, 25(2), 200–203. <https://doi.org/10.1097/CAD.000000000000038>
- Boisvert F., van Koningsbruggen S., Navascués J. et al. (2007). The multifunctional nucleolus. *Molecular Cell Biology*, 8(7), 574–585. <https://doi.org/10.1038/nrm2184>
- Boquist L. (1969). The effect of excess methionine on the pancreas. A light and electron microscopic study in the Chinese hamster with particular reference to degenerative changes. *Laboratory Investigation*, 21, 96–104.
- Farber E., Popper H. (1950). Production of acute pancreatitis with ethionine and its prevention by methionine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74, 838–840.
- Geltink R., Pearce E. (2019). The importance of methionine metabolism. *Life*, 8, e47221. <https://doi.org/10.7554/eLife.47221>
- Hara H., Kiriyaama S., Kasai T. (1997). Supplementation of methionine to a low soybean protein diet strikingly increases pancreatic amylase activity in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo)*, 43(1), 161–166.
- Kaufman N., Klavins J.V., Kinney T.D. (1960). Pancreatic damage induced by excess methionine. *Arch. Pathol.*, 70, 331–337.
- Koda M., Takemura G., Okada H. et al. (2006). Nuclear hypertrophy reflects increased biosynthetic activities in myocytes of human hypertrophic hearts. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 70(6), 710–718. <https://doi.org/10.1253/circj.70.710>
- Larsson S.C., Giovannucci E., Wolk A. (2007). Methionine and vitamin B6 intake and risk of pancreatic cancer: a prospective study of Swedish women and men. *Gastroenterology*, 132(1), 113–118.
- Parsa I., Marsh W.H., Fitzgerald P.J. (1970). Pancreas acinar cell differentiation. 3. Importance of methionine in differentiation of pancreas anlage in organ culture. *Am. J. Pathol.*, 59, 1–22.
- Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M. et al. (2016). Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 1(1), 45–55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8)

## Histomorphological changes in the rat pancreas after methionine administration

R.V. Yanko, M.I. Levashov, E.G. Chaka, S.L. Safonov

The effectiveness of using various methionine preparations for activating pancreatic function is ambiguous; the reasons may include differences in dosage and duration of methionine administration. The question remains, in what extent the methionine application is efficacious for increasing functional activity of a healthy pancreas. The aim of our study was to investigate morphological changes in pancreas after prolonged administration of methionine. The experiments were carried out on 24 males of Wistar rats at the age of 15 months. During 21 days, the experimental animals received methionine at a daily dose of 250 mg/kg of body weight in addition to the standard diet. Histological preparations were made from pancreatic tissue according to standard method. Morphometry was performed using the computer program «Image J». The rats were taken out of the experiment under ether anesthesia. The studies were carried out in accordance with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986). Upon completion of the experiment, histomorphological signs of an increase in functional activity were registered in both exocrine (enlarged acini's areas and their epithelium height, higher nuclear-cytoplasmic ratio of exocrinocytes, and higher number of nucleoli in cell nuclei) and endocrine (enlarged sizes of the Langerhans islets and increased number of

endocrinocytes in the islets) parts of the rat pancreas. In the experimental rats, the relative area of the connective tissue and the stromal-parenchyma index of the pancreas, as well as the width of the interlobular and interacinus layers of connective tissue decreased. A decrease in the mass of connective tissue in the pancreas can be considered as one of the signs of its function activation, an improvement in metabolism between acini, and an increase in regenerative capabilities. Thus, additional administration of prophylactic doses of methionine to healthy animals results in distinct morphological signs of increased pancreatic activity.

**Key words:** *methionine, pancreas, morphometry.*

**About the authors:**

R.V. Yanko – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, biolag@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0397-7517>

M.I. Levashov – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, levashov@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>

O.G. Chaka – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, lenchaka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>

S.L. Safonov – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, sersaffiz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4785-0315>

## **Гистоморфологические изменения поджелудочной железы крыс после введения метионина**

**Р.В. Янко, М.И. Левашов, Е.Г. Чака, С.Л. Сафонов**

Эффективность применения различных препаратов метионина для активации функции поджелудочной железы не является однозначной. В числе причин могут быть различия в дозировке и продолжительности введения метионина. Остается открытым вопрос, насколько выраженным является эффект применения метионина для повышения функциональной активности здоровой поджелудочной железы. Нашей целью было исследовать морфологические изменения поджелудочной железы после продолжительного введения метионина. Эксперименты были выполнены на 24 крысах-самцах линии Вистар 15-месячного возраста. Подопытные животные, в дополнение к стандартному рациону питания, в течение 21 суток ежедневно получали метионин в дозе 250 мг/кг массы тела. Из ткани поджелудочной железы готовили гистологические препараты по стандартной методике. Морфометрию осуществляли с помощью компьютерной программы «Image J». Выводили крыс из эксперимента под эфирным наркозом. Исследования проводили в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). По завершении эксперимента у крыс отмечали гистоморфологические признаки повышения функциональной активности как экзокринной (увеличивались площадь ацинусов и высота их эпителия, возрастало ядерно-цитоплазматическое соотношение экзокриноцитов, количество ядрышек в ядрах клеток), так и эндокринной части поджелудочной железы (увеличивались размеры островков Лангерганса и количество находящихся в них эндокриноцитов). У подопытных крыс отмечали снижение относительной площади стромы и стромально-паренхиматозного индекса поджелудочной железы, а также ширины прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани в ней. Уменьшение массы соединительной ткани в железе может рассматриваться как один из признаков активации её функции, улучшение обмена веществ между ацинусами и повышение регенераторных возможностей. Таким образом, дополнительное введение профилактических доз метионина здоровым животным приводит к появлению четко выраженных морфологических признаков повышения активности поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** *метионин, поджелудочная железа, морфометрия.*

**Об авторах:**

Р.В. Янко – Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, biolag@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0397-7517>

М.И. Левашов – Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, levashov@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>

Е.Г. Чака – Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, lenchaka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>

С.Л. Сафонов – Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, sersaffiz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4785-0315>

*Подано до редакції / Received: 09.09.2020*