

© Коллектив авторов, 2018  
УДК 616.316:616.24

Мичурина С.В.<sup>1</sup>, Васендин Д.В.<sup>2</sup>, Ищенко И.Ю.<sup>1</sup>

## Влияние мелатонина на клеточный состав печени крыс Wistar при алиментарном ожирении

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения Российской академии наук, 630060, г. Новосибирск, Россия, ул. Тимакова, д. 2

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Россия, Красный пр., д. 52

**Цель** — морфофункциональная характеристика нарушений функции печени при алиментарном ожирении и их коррекция мелатонином. **Методы.** В эксперименте использовано 3 группы половозрелых (2 мес.) крыс-самок Wistar с исходной массой 180—200 г. 1-я группа — контроль (интактные крысы); 2-я — группа «ожирение» (модель алиментарного ожирения воспроизводилась путем добавления (без ограничения) к стандартному лабораторному рациону в течение 3 мес. пищевых жиров животного происхождения) и 3-я группа («ожирение + мелатонин») — животные с алиментарным ожирением, которым в течение 14 сут. *per os* через желудочный зонд 1 раз в сут. вводили водный раствор мелатонина (0,1 г на 100 г массы тела), животные жиры из рациона во время введения препарата не исключались. Крыс декапитировали под этиминаловым наркозом (40 мг на кг), извлекали печень для морфометрического и светооптического исследования (микроскоп LEICA DM 750, камера LEICA ICC 50 HD). Патогистологические препараты готовили по общепринятой методике. Исследование препаратов печени проводили при увеличении  $\times 1000$  на срезах толщиной 5 мкм, окрашенных гематоксилином Майера и эозином, сульфатом нильского голубого. Для морфометрического анализа использовали метод наложения точечных морфометрических сеток (сетка 256 точек). Определяли относительную площадь сети синусоидов, ядер и цитоплазмы гепатоцитов, численную плотность синусоидных клеток и гепатоцитов и двоядерных паренхиматозных клеток; рассчитывали ядерно-цитоплазматическое соотношение, отношение численной плотности синусоидных клеток к численной плотности всех гепатоцитов, вычисляли долю диплокариоцитов от общего числа гепатоцитов, рассчитывали коэффициент Vizotto — отношение площади сети синусоидов к площади всех гепатоцитов. **Результаты.** Введение мелатонина нивелировало признаки нарушения кровообращения, крово- и лимфотока. Отмечалась сохранность сосудов портального тракта, восстановление архитектоники центральных вен. Большинство участков гемо- и лимфообращения не имело признаков грубых нарушений. **Заключение.** Ожирение приводит к значительным нарушениям в системе кровообращения и лимфотока в печени, развитию жировой дистрофии. Введение таким животным гормона эпифиза мелатонина способствует усилению репаративных процессов в печени, нормализации микроциркуляторных процессов, восстановлению микроструктурной и функциональной организации органа.

**Ключевые слова:** экспериментальное алиментарное ожирение; мелатонин; коррекция; микроциркуляция.

**Для цитирования:** Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю. Влияние мелатонина на клеточный состав печени крыс Wistar при алиментарном ожирении. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 107—112.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.107-112

**Для корреспонденции:** Васендин Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, доцент, доцент каф. мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vasendindv@gmail.com

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.05.2017

Michurina S.V.<sup>1</sup>, Vasendin D.V.<sup>2</sup>, Ishchenko I.Yu.<sup>1</sup>

## Effect of melatonin on cellular composition of the liver in wistar rats with alimentary obesity

<sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Timakova Str. 2, Novosibirsk 630117, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Krasny Pr. 52, Novosibirsk 630091, Russia

**Aim.** To identify and assess morpho-functional changes in the liver of Wistar rats on a model of alimentary obesity and correct the changes with the pineal hormone, melatonin, a universal adaptogen, immune modulator, and potent antioxidant.

**Methods.** Sexually mature female Wistar rats aged 2 months and weighing 180—200 g at baseline were used for the experiment. Rats were allocated to three groups, 1) control group (intact rats); 2) group with alimentary obesity modeled by adding animal fat to the *ad libitum* standard laboratory diet for 3 months (obesity group); and 3) obesity group treated with melatonin 0.1 g/100 g body weight in 200 µl of distilled water, orally through a gastric tube, once daily for 14 days; during the treatment, animal fat was not excluded from the diet (obesity + melatonin group). Rats were sacrificed under etaminal anesthesia (40 mg/kg body weight) by decapitation. For morphometric and optical studies (LEICA DM 750 microscope, LEICA ICC 50 HD camera), histopathological preparations were fixed in 10% buffered formalin and examined with a standard method. Morphometric studies of liver samples were performed at a x1000 magnification on 5 µm sections stained with Mayer's hematoxylin and eosin stain and Nile blue sulfate using superposition of point morphometric grids (grid of 256 points). Relative areas of sinusoid network, hepatocyte nuclei and cytoplasm; numerical density of sinusoidal cells, hepatocytes, and dual-parenchymal cells were measured. The nuclear-cytoplasmic ratio; ratio of sinusoidal cell numerical density to the numerical density of all hepatocytes; and per cent of diplocaryocytes of the total number of hepatocytes were computed; the Vizotto coefficient was calculated as a ratio of the area of sinusoid network to the area of all parenchymal hepatocytes. **Results.** Administration of the animal hormone, melatonin, exerted a pronounced effect on the studied morphometric parameters and reversed signs of circulatory and lymph flow disorders. Blood vessels of the portal area were preserved, and the architectonics of central veins was recovered. Most parts of hemo- and lymph circulation had no abnormal features. **Conclusion.** Obesity leads to significant disorders of blood circulation and lymph flow in the liver and results in fatty degeneration of hepatic parenchyma. Administration of the pineal hormone, melatonin, to such animals enhances reparative processes in the liver, normalizes microcirculation, and restores the structural and functional organization of the body.

**Keywords.** experimental alimentary obesity; melatonin; correction; microcirculation.

**For citation.** Michurina S.V., Vasendin D.V., Ishchenko I.Yu. The effect of Melatonin on cellular composition of the liver Wistar rats with alimentary obesity. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(2): 107—112. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.107-112

**For correspondence:** Dmitry V. Vasendin, Cand. of Med. Sciences, associate Professor, associate Professor of Department of mobilization training of health and disaster medicine of the «Novosibirsk state medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52, Krasny Av., Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: vasendindv@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors:

Michurina S.V., <http://orcid.org/0000-0002-3630-4669>

Vasendin D.V., <http://orcid.org/000-0002-9503-6940>

Ishchenko I.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-4756-5001>

Received 02.05.2017

## Введение

Изучение метаболического синдрома представляет большой интерес для экспериментаторов и клиницистов. Международный диабетический фонд (IDF) при пересмотре критериев метаболического синдрома сделал акцент на центральном ожирении как на ключевой характеристике метаболического синдрома [1]. Современные взгляды на этиопатогенез и особенности развития основных проявлений ожирения позволяют рассматривать ожирение как самостоятельное заболевание с характерными проявлениями. В то же время, ожирение является важнейшим фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и других социально значимых заболеваний [2]. Следовательно, ожирение можно рассматривать в качестве патогенного фактора. Степень патогенности ожирения, как и любого повреждающего агента, в значите-

льной степени лимитируется состоянием печени — уникального органа, в котором осуществляются ключевые обменные процессы. Современные методы позволяют получить четкое представление о структурных и функциональных основах адаптации, дезадаптации и восстановления печени, необходимые для комплексного решения актуальной проблемы профилактики и терапии ожирения и связанных с ожирением осложнений, а также разработки методов предупреждения нарушений и восстановления поврежденных структур [3, 4].

*Цель исследования* — изучение морфофункциональных изменений в печени крыс Вистар при моделировании алиментарного ожирения и возможности их коррекции гормоном эпифиза мелатонином.

Мелатонин считается универсальным адаптогеном, иммуномодулятором и мощным антиоксидантом — веществом эффективным и перспективным в лечении целого ряда патологических состояний [5—8].

## Методика

Все эксперименты выполнены с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для лабораторных или иных целей.

В экспериментах использованы половозрелые (2 мес.) крысы-самки Вистар с исходной массой 180—200 г.

Было выделено 3 группы животных:

- 1-я группа — контроль (интактные крысы, получавшие стандартный лабораторный пищевой рацион);

- 2-я группа — группа «ожирение» (модель алиментарного ожирения воспроизводилась путем добавления (без ограничения) к стандартному лабораторному рациону пищевых жиров животного происхождения в течение 3 мес.);

- 3-я группа («ожирение + мелатонин») — животные с алиментарным ожирением, которым в течение 14 сут. *per os* через желудочный зонд 1 раз в сутки вводили водный раствор мелатонина (0,1 г на 100 г массы тела).

Животные жиры из рациона во время введения препарата не исключались. Крыс декапитировали под этиминаловым наркозом (40 мг/кг). Извлекали печень для морфометрического и светооптического исследования (микроскоп LEICA DM 750, камера LEICA ICC 50 HD). Ткань печени фиксировали в 10% забуференном формалине. Патогистологические препараты готовили по общепринятой в гистологии методике. Исследование препаратов печени проводили при увеличении  $\times 1000$  на срезах толщиной 5 мкм, окрашенных гематоксилином Майера и эозином, сульфатом нильского голубого. Для морфометрического анализа использовали метод наложения точечных морфометрических сеток (сетка 256 точек) [9]. Определяли относительную площадь сети синусоидов, ядер и цитоплазмы гепатоцитов, численную плотность синусоидных клеток, гепатоцитов и двуядерных паренхиматозных клеток; рассчитывали ядерно-цитоплазматическое соотношение, отношение численной плотности синусоидных клеток к численной плотности всех гепатоцитов, вычисляли долю диплокариоцитов от общего числа гепатоцитов, рассчитывали коэффициент Vizotto — отношение площади сети синусоидов к площади всех гепатоцитов [10].

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики при помощи пакета программ «Statistica 7.0.» с использованием параметрического t-критерия Стьюдента [11]. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты морфометрического исследования срезов печени крыс в группе контроля и экспериментальных группах представлены в таблице.

Морфометрическое исследование печени контрольных крыс показало достаточную стабильность изучаемых параметров, соответствующих строго определенной морфологической организации. В цитоплазме гепатоцитов признаки жировой дистрофии отсутствовали. Между печеночными балками располагаются внутريدольковые синусоидные кровеносные капилляры. Синусоиды четко отделены от клеток паренхимы синусоидными клетками. Последние, как известно, представляют собой гетерогенную клеточную популяцию: эндотелиальные клетки, клетки Купфера и Pit-клетки.

Синусоидные клетки значительно мельче гепатоцитов, имеют более вытянутую форму. На общем фоне их ядра выделяются более выраженной базофилией. С целью оценки паренхимно-стромальных взаимоотношений было вычислено отношение численной плотности синусоидных клеточных элементов к численной плотности гепатоцитов.

У крыс с алиментарным ожирением (группа 2 «ожирение») абсолютная масса печени увеличилась по сравнению с группой контроля на 32%. При этом прирост массы тела крыс соответствует 1-й степени ожирения. На основании результатов светооптического и морфометрического исследований печени крыс с ожирением был выявлен ряд статистически значимых изменений, касающихся, в первую очередь, состояния микроциркуляторного русла, а также ряда других морфометрических параметров [12]. В то же время структура органа и балочное строение печеночных долек сохранялись. Выявлялись обширные области с признаками мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов. Множественные липидные капли имели тенденцию к слиянию.

При жировой дегенерации печени свободные жирные кислоты (СЖК), холестерин и фосфолипиды накапливаются в лизосомах гепатоцитов. Согласно известной теории «двух ударов», избыточное поступление в печень СЖК, наблюдаемое при ожирении (особенно висцеральном), является «первым ударом» в развитии стеатоза печени. Поступление СЖК индуцирует развитие «второго удара» — оксидативного стресса (ОС). Одной из причин накопления СЖК в клетках может быть нарушение окислительных процессов в митохондриях. Вместе с тем само ожирение способствует индукции и прогрессированию ОС и митохондриальной дисфункции. Увеличение секреции цитокинов: фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) приводит в итоге к воспалению, апоптозу и некрозу гепатоцитов, а в дальнейшем

к развитию фиброза и цирроза печени [13]. При ожирении подавляется как окислительное фосфорилирование, так и  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях, развивается крупнокапельный или спонгиозитарный (значительно реже) стеатоз. Одним из основных механизмов возникновения стеатоза в настоящее время считают подавление секреции триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности, что ведет к их накоплению в гепатоцитах [14, 15]. Выявлены значимые признаки нарушения кровообращения и лимфотока: слабо выражена сеть синусоидных капилляров при неравномерности их кровенаполнения, расширение поддольковых и внутридольковых вен, стаз эритроцитов в венах и артериях портального тракта. Наблюдается дилатация лимфатических пространств Малла и инфильтрация их клетками лимфоидного ряда, миграция лимфоцитов в паренхиму и периферические области, а также формирование нелимфоидных агрегатов, или лимфоидных узелков, которые рассматриваются как временные скопления лимфоидной ткани, формирующиеся в ответ на повреждение [16], в нашем случае — на избыточное поступление в организм жиров животного происхождения. Расширение лимфатических пространств Малла (щелей между паренхимой печени и соединительной тканью, окружающей ветви воротной вены) свидетельствует о напряженном состоянии путей тканевой микроциркуляции, затруднении продвижения жидкостных составляющих, отводимых от печеночной дольки. При этом по расширенным тканевым щелям и лимфатическим сосудам происходит интенсивная миграция лимфоидных элементов и макрофагов. Известно, что именно макрофагам принадлежит определенная роль в формировании метаболического симптомокомплекса и развитии ожирения (точнее — жировой дистрофии гепатоцитов): макрофаги, подвергаясь воздействию модифицированных липопротеинов низкой плотности, экспрессируют на своей поверхности специфические сквенджер рецепторы, которые связывают и усваивают частицы липопротеинов низкой плотности. Макрофаг по мере того как его цитозоль переполняется холестерином приобретает гистологические характеристики так называемой пенной клетки. Последние способны провоцировать и усугублять воспалительный процесс. Наличие и/или прогрессирование воспалительного процесса стимулирует развитие стеатогепатита. Внутри печеночных долек отмечено чередование участков расширенных кровеносных синусоидных капилляров с участками их спазмирования. В синусоидах обнаруживаются признаки стаза (микротромбирование эритроцитами). Закупорка капилляров сладжированными эритроцитами наряду с выделяемым эндотелиоцитами и клетками Ito эндотелином, вызывающим локальные спаз-

мы синусоидов печени, — одна из основных причин замедления кровотока. Описанные явления могут вносить свой вклад в формирование местной гипоксии [17].

Морфометрически установлено, что у животных группы «ожирения» относительная площадь паренхимы увеличилась на 12% (табл.), при этом доля гепатоцитов с признаками жировой дистрофии составила 72% от числа всех паренхиматозных клеток на исследуемой площади, а средний размер гепатоцита вырос на 8,5%. Значительно (почти в 3 раза) уменьшилось число неизмененных гепатоцитов. При ожирении, как известно, нарастающий оксидативный стресс инициирует процесс апоптотической гибели гепатоцитов — это характерная черта неалкогольной жировой болезни печени. Выраженность апоптоза коррелирует с тяжестью течения патологического процесса. При апоптозе гепатоцитов происходит прямое нарушение целостности клеточных органелл, наблюдается выраженная дисфункция митохондрий с нарушением клеточного дыхания и «утечкой» цитохромов. В зависимости от энергетического статуса клетки дисфункция может вести к ее гибели по механизму апоптоза или некроза [18]. Увеличение относительной площади ядер паренхиматозных клеток (на 54% по сравнению с контролем) превосходило увеличение относительных размеров их цитоплазмы (на 12% по сравнению с контролем) и как следствие — значительно (в 1,5 раза) повышалось ядерно-цитоплазматическое отношение. Обнаружено значительное увеличение количества диплокариоцитов и возрастание их доли среди всех гепатоцитов. Наблюдаемые изменения паренхиматозных клеток печени свидетельствуют об активизации обменных процессов как между ядром и цитоплазмой, так и между клеткой и внеклеточной средой, что обычно сопровождается высоким функциональным напряжением капилляро-соединительнотканых структур. В нашем эксперименте у животных с моделью ожирения структурно-функциональные перестройки в гепатоцитах проходили на фоне активации стромальных элементов, что выражалось в возрастании относительной площади синусоидных клеток печени (на 56%) и увеличении среднего размера «синусоидной клетки» (на 86%). При этом необходимо учитывать, что в группу «синусоидных клеток» входят эндотелиальные клетки синусоидных капилляров, клетки Купфера (звездчатые, или перисинусоидальные клетки), клетки Ito (липоциты) и Pit-клетки (большие гранулодержащие лимфоциты). У крыс группы «ожирение» обнаружено уменьшение в 2,2 раза относительной площади сети синусоидных капилляров в промежуточной зоне печеночных долек. Основываясь на снижении (в 2,6 раза) соотношения удельной площади синусоидов и удель-

ной площади гепатоцитов (коэффициент Vizotto), можно предполагать две причины наблюдаемых изменений: либо усиление дренажной функции регионарных лимфатических узлов, либо недостаточность кровоснабжения при возрастающих потребностях паренхимы органа.

Анализ результатов светооптического и морфометрического исследования печени крыс 3-й группы «ожирение + мелатонин» показал, что использование данного препарата ускоряет восстановительные процессы и нормализует микроциркуляцию в органе, что в итоге приводит к значительному улучшению функционального состояния печени. Примечательно, что все изменения в печени крыс группы «ожирение + мелатонин» характеризуются статистически значимыми отличиями от соответствующих показателей групп «контроль» и «ожирение» (таблица). Введение мелатонина животным с экспериментальным ожирением приводило к нивелированию признаков нарушения кровообращения и лимфотока, обращала на себя внимание сохранность сосудов портального тракта, восстановление архитектоники центральных вен. Большинство участков гемо- и лимфообращения были без признаков патологии. Значительно менее были выражены мозаичность кровенаполнения сосудов печеночных долек, расширение сосудов портальных трактов и поддольковых вен, стазирование их просветов эритроцитами. Морфометрия показала увеличение относительной площади сети синусоидных капилляров (почти в 2 раза) и снижение относительных размеров паренхимы по сравнению с группой «ожирение». Восстановление кровообращения, лимфотока и нормализация путей

тканевой несосудистой микроциркуляции способствовали созданию условий для восстановления структурной организации и нормального функционирования паренхиматозных клеток печени. Введение мелатонина привело к практически полному устранению дистрофических изменений гепатоцитов и многократному увеличению (почти в 3 раза) числа морфологически сохраненных гепатоцитов по сравнению с группой «ожирение», что согласуется данными литературы [19] о возможности нормализации реактивности паренхимы печени крыс с экспериментальным алиментарным ожирением при введении экзогенного мелатонина. Одним из возможных механизмов, объясняющих снижение интенсивности клеточной гибели по типу апоптоза при введении мелатонина, может быть регуляция активности НАД- и НАДФ-изоцитратдегидрогеназ в печени крыс при индукции апоптоза и действии мелатонина. При этом отмечается уменьшение удельной площади ядер и цитоплазмы гепатоцитов и снижение ядерно-цитоплазматического отношения. Однако полного восстановления этих параметров до уровня контроля не происходило, что может свидетельствовать о стойкости выявленных нарушений.

В настоящее время доказано, что в деятельность различных клеточных элементов мелатонин включается различными путями, выполняя важную миссию естественного адаптогена. При этом его универсальные защитные свойства определяются в первую очередь антиоксидантной активностью, представляющей собой сложный многофакторный феномен [20]. В комплекс протекторных возможностей мелатонина необходимо включить повышение энергетического потенциала кле-

Таблица

Результаты морфометрического исследования срезов печени крыс в группе контроля и экспериментальных группах (M ± m), %

Параметр, структура	"Контроль"	"Ожирение"	"Ожирение + мелатонин"
Цитоплазма гепатоцитов	70,84 ± 0,34	73,42 ± 0,29*	69,6 ± 0,4*#
Ядро гепатоцитов	8,92 ± 0,19	13,7 ± 0,28*	10,15 ± 0,29*#
Кровеносные синусоидные капилляры	20,12 ± 0,26	9,0 ± 0,19*	17,44 ± 0,18*#
Общее количество гепатоцитов	51,54 ± 0,94	53,22 ± 0,85	45,38 ± 0,91*#
Количество неизмененных гепатоцитов	51,54 ± 0,94	14,68 ± 0,5*	42,34 ± 0,89*#
Количество дистрофически измененных гепатоцитов	0	38,54 ± 0,78*	3,04 ± 0,27*#
Число двуядерных клеток	1,72 ± 0,15	5,06 ± 0,27*	2,44 ± 0,2*#
Общее число синусоидных клеток	20,4 ± 0,59	17,26 ± 0,57*	24,62 ± 0,62*#
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,13 ± 0,003	0,19 ± 0,004*	0,15 ± 0,005*#
Отношение числа синусоидных клеток к числу всех гепатоцитов	0,4 ± 0,01	0,33 ± 0,01*	0,55 ± 0,02*#
Отношение числа двуядерных гепатоцитов к числу всех гепатоцитов	0,03 ± 0,003	0,1 ± 0,006*	0,06 ± 0,005*#
Отношение числа кровеносных синусоидных капилляров к паренхиме	0,26 ± 0,004	0,1 ± 0,002*	0,22 ± 0,003*#

**Примечание.** \* — отличия статистически значимы по сравнению с показателями группы "Контроль"; # — отличия статистически значимы по сравнению с показателями группы "Ожирение".

ток за счет интенсификации процессов окислительного фосфорилирования в результате стабилизации митохондриальных мембран. Нельзя сбрасывать со счетов иммуномодулирующие свойства мелатонина и способность ослаблять местные воспалительные процессы путем ограничения продукции провоспалительных цитокинов. У больных ожирением ограничение эндотелиальной дисфункции при использовании мелатонина характеризуется ослаблением ОС и повышением активности антиоксидантных ферментов [5, 21].

### Заключение

Таким образом, ожирение приводит к значительным нарушениям кровообращения и лимфотока в печени, развитие в органе жировой дистрофии гепатоцитов. Введение таким животным гормона эпифиза мелатонина способствует усилению репаративных процессов в печени, нормализации микроциркуляции, восстановлению микроструктурной и функциональной организации органа. Мелатонин является перспективным препаратом в профилактике и лечении жирового перерождения печени по типу гепатоза.

### References

1. Zimmet P., Alberti G., Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results. *Diabetes Voice*. 2005; 50: 31 — 3.
2. Beljakov N.A., V.I. Mazurov V.I. *Obesity. [Ozhirenie]. Saint-Petersburg; SPbMAPO Publ.; 2003.* (in Russian)
3. Vasendin D.V. Metabolic syndrome and structural and functional changes in the liver (scientific review). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2015; 3: 112 — 17. (in Russian)
4. Vasendin D.V. Modern approaches to the treatment of obesity (literature review). *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2015; 151 (6): 72 — 80. (in Russian)
5. Arushanian E.B., Schetinina E.V. Melatonin as a universal modulator of any pathological process. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016; 60(1): 79-88. (in Russian)
6. Bespjatyh A.Ju., Burlakova O.V., Golichenkov B.A. Melatonin as an antioxidant: the main functions and properties. *Uspehi sovremennoy biologii*. 2010; 130 (5): 487 — 96. (in Russian)
7. Syresina O.V., Zhukova E.A., Vidmanova T.A., Korkotashvili L.V., Kolesov S.A., Nefedova O.A. Melatonin in treat-

ment of gastroesophageal reflux disease in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (1): 77 — 80. (in Russian)

8. Kononov V.I., Klimontov V.V., Michurina S.V., Prudnikova M.A., Ishchenko I.Ju. Melatonin and diabetes: from pathophysiology to treatment perspectives. *Sakharnyy diabet*. 2013; 59(2): 11 — 6. (in Russian)

9. Avtandilov G.G. *Medical morphometry. [Meditsinskaya morfometriya]*. Moscow; Meditsina; 1990. (in Russian)

10. Vizotto L., Romani F., Fernario V.F. Characterization by morphometric of liver regeneration in the rat. *The Amer. J Anatomy*. 1989; 185: 444 — 54.

11. Lakin G.F. *Biometrics. [Biometriya]*. Moscow; Vysshaya shkola; 1990. (in Russian)

12. Michurina S.V., Vasendin D.V., Ishchenko I.Ju. Liver morphological alterations in Wistar rats with alimentary obesity model. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2014; 19 (4): 19 — 22. (in Russian)

13. Butrova S.A., Eliseeva A.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease: current projects. *Ozhirenie i metabolizm*. 2007; 1: 2 — 7. (in Russian)

14. Freneaux E., Larrey D., Pessayre D. Steatosis hepatic medicamentoses a triglycerides. *Rev. Franc. Gastroenterol*. 1988; 240 (24): 873 — 8.

15. Manne J., Argeson A.C., Siracusa L.D. Mechanisms for pleiotropic effects of the agouti gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92: 4721 — 4.

16. Kononov V.I., Borodin Ju.I., Ljubarskiy M.S. *Lymphology. [Limfologiya]*. Novosibirsk; Izdatel'skiy dom "Mansukript"; 2012. (in Russian)

17. Luk'janova L.D. Bioenergetic hypoxia: definition, mechanisms, and methods of correction. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1997; 124 (9): 244 — 54. (in Russian)

18. Shul'pekova Yu.O. The pathogenic role of lipids in non-alcoholic fatty liver disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012; 22 (1): 45 — 56. (in Russian)

19. Berezovskiy V.A., Yanko R.V., Litovka I.G., Volovich O.I. Reactivity of the liver parenchyma of rats after administration of exogenous melatonin. *Ukrainskiy morfologicheskii al'manakh*. 2012; 4: 178 — 81. (in Russian)

20. Arushanyan E.H.B. Limiting oxidative stress as the main reason for the universal protective properties of melatonin. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (5): 44 — 9. (in Russian)

21. Kozirog M., Poliwczak A.R.P., Duchnowicz P., Kotter-Micholak M., Sikora J., Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile and parameters of oxidative stress in patient with metabolic syndrome. *J. Pineal Res*. 2011; 50: 261 — 6.

### Сведения об авторах:

Мичурина Светлана Викторовна, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАН

Васендин Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, доцент, доцент каф. мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: vasendindv@gmail.com

Ищенко Ирина Юрьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАН