

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА / HUMAN ANATOMY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46>

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ ПРИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОМ ОЖИРЕНИИ

Научная статья

Мязина А.В.^{1,*}, Бибик Е.Ю.²

¹ ORCID : 0000-0001-5736-2385;

² ORCID : 0000-0001-7470-608X;

¹ Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

² Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (anna.krasnodon2009[at]gmail.com)

Аннотация

Изучение вопросов изменения структуры и функции печени при алиментарном ожирении в настоящее время имеют особую актуальность в связи с медико-социальной значимостью проблемы избыточной массы тела пациентов с коморбидной патологией.

Цель работы – оценка морфометрических показателей печени крыс с диет-индуцированным ожирением.

Опыты провели на 16 белых крысах-самцах Wistar половозрелого возраста массой 230-250 г. 1-я группа – интактная, животные получали стандартный суточный рацион – гранулированный комбикорм общей калорийностью 270 ккал/100г, где 20% белков, 70% углеводов, 10% жиров, и воду в свободном доступе. 2-я группа – опытная, 8 крыс. Животные в дополнение к стандартному суточному рациону получали высокожировое питание (пальмовое масло из расчета 30 г/кг) в течение 8 недель.

Выявленные морфометрические изменения печени после пребывания лабораторных крыс на протяжении двух месяцев на высокожировом пищевом рационе приводили к увеличению на 12% среднего числа гепатоцитов в поле зрения, возрастанию на 9% числа двуядерных гепатоцитов относительно показателей в интактной группе. Кроме того, смоделированные нарушения приводили к увеличению среднего размера гепатоцитов почти на 10%, в большей степени за счет площади их цитоплазмы. Соответственно, происходило нарушение ядерно-цитоплазматического отношения, которое увеличилось на 38% по сравнению с показателем интактной группы. Эти изменения свидетельствуют о предпосылках к формированию жирового гепатоза.

Ключевые слова: ожирение, эксперимент, печень, морфометрические показатели.

MORPHOMETRIC INDICES OF THE LIVER IN DIET-INDUCED OBESITY

Research article

Myazina A.V.^{1,*}, Bibik Y.Y.²

¹ ORCID : 0000-0001-5736-2385;

² ORCID : 0000-0001-7470-608X;

¹ Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation

² Lugansk State Medical University named after St. Luke, Luhansk, Russian Federation

* Corresponding author (anna.krasnodon2009[at]gmail.com)

Abstract

The study of the issues of changes in the structure and function of the liver in alimentary obesity is currently of particular relevance due to the medical and social significance of the problem of excessive body weight in patients with comorbid pathology.

The aim of the work is to evaluate morphometric indices of the liver of rats with diet-induced obesity.

The experiments were conducted on 16 male white Wistar rats of sexually mature age, weighing 230-250 g. Group 1 – intact, the animals received a standard daily diet – pelleted mixed fodder with total caloric value of 270 kcal/100g, where 20% of proteins, 70% of carbohydrates, 10% of fats, and water in free access. Group 2 – experimental group, 8 rats. The animals received a high-fat diet (palm oil at the rate of 30 g/kg) in addition to the standard daily diet for 8 weeks.

The identified morphometric changes in the liver after the laboratory rats had been on a high-fat diet for two months resulted in a 12% increase in the average number of hepatocytes in the field of view, a 9% increase in the number of binuclear hepatocytes relative to the intact group. In addition, the modelled disorders led to an increase in the average size of hepatocytes by almost 10%, to a greater extent due to the area of their cytoplasm. Accordingly, there was a disturbance of the nuclear-cytoplasmic ratio, which increased by 38% compared to that of the intact group. These changes indicate prerequisites for the formation of fatty hepatosis.

Keywords: obesity, experiment, liver, morphometric indices.

Введение

Учитывая прогрессирующий характер распространения алиментарного ожирения среди населения, к 2030 году ожидаемое количество лиц с избыточным весом и ожирением составит 3,3 млрд. человек [1]. Наряду с ростом числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, происходит прямо пропорциональное им возрастание частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени, характеризующейся накоплением в печени триглицеридов и инсулинорезистентностью [2]. Прогрессирование этого заболевания печени с развитием фиброза, неалкогольного

стеатогепатита можно рассматривать как результат инсулинорезистентности с дальнейшим накоплением липидов в гепатоцитах и образованием активных форм кислорода в ходе перекисного окисления липидов с продукцией цитокинов. Параллельно каскаду изменений в печени происходят системные процессы, усиливающие инсулинорезистентность периферических тканей, нарушающие секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, ускоряющие атерогенез [3], [4].

Многочисленные исследования, проведенные учеными *in vivo* и *in vitro*, демонстрируют достижение избыточного липидного обмена путем высокожировой диеты, что приводит к повышению уровня циркулирующих свободных жирных кислот и, следовательно, к снижению стимулированного инсулином поглощения глюкозы, а значит, к развитию нарушений углеводного обмена. По данным исследований, избыточное потребление липидов ассоциировано с инсулинорезистентностью как у грызунов, так и у людей [5], [6], [7]. Кроме того, исследования иллюстрируют, что самки грызунов менее восприимчивы к инсулинорезистентности, вызванной высокожировой диетой.

У здоровых людей постпрандиально происходит подавление продукции глюкозы печенью и одновременно увеличение ее поглощения, что объясняет поддержание концентрации глюкозы крови в пределах референсных значений после приема пищи, содержащей углеводы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), индексом резистентности (ИР) и ожирением отмечается увеличенная скорость окисления свободных жирных кислот (СЖК), которые являются стимуляторами эндогенной продукции глюкозы. Избыток СЖК увеличивает глюконеогенез в печени. Таким образом, отмечается четкая взаимосвязь между повышенной концентрацией СЖК в плазме крови, β -окислением СЖК и продукцией глюкозы в печени при ожирении и СД 2. Избыточная масса тела, ожирение, нарушения липидного обмена, ИР приводят к ускоренному поглощению СЖК гепатоцитами и последующему их окислению. В результате накапливается избыток ацетил-КоА, который через ряд биохимических реакций запускает глюконеогенез. Также повышенные концентрации СЖК ассоциируются с развитием и поддержанием ИР печени. При СД 2, кроме того, отмечается увеличенный уровень глюкогона в плазме [8], [9] и повышенная чувствительность к нему гепатоцитов.

Жировая ткань в настоящее время все более активно рассматривается в качестве важного органа, обладающего пара-, ауто- и эндокринной активностью, в котором образуются метаболические гормоны, цитокины, в том числе провоспалительные, СЖК, глицерин, лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α , висфатин, грелин, инсулиноподобный фактор роста-1, ангиотензиноген, ангиотензин II, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий фактор роста- β [10]. Данные гормоны влияют на углеводный обмен, гомеостаз глюкозы, тканевую чувствительность к инсулину, а также на обмен липидов, процессы воспаления и свертывания крови, ангиогенеза [11].

В настоящее время недостаточно изучены структурно-функциональные особенности печени в условиях длительного поступления в организм избытка жиров различного происхождения при нарушениях в диете и несбалансированном питании.

Цель работы – оценка морфометрических показателей печени крыс с диет-индуцированным ожирением.

Методы и принципы исследования

Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г., №708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Опыты провели на 16 белых крысах-самцах Wistar половозрелого возраста массой 230-250 г. Животные получали воду в неограниченном количестве. 1 группа – интактная, 8 крыс. Животные получали стандартный суточный рацион – гранулированный комбикорм общей калорийностью 270 ккал/100г, где 20% белков, 70% углеводов, 10% жиров, и воду в свободном доступе [12].

2 группа – опытная, 8 крыс. Животные в дополнение к стандартному суточному рациону получали высокожировое питание (пальмовое масло из расчета 30 г/кг) в течение 8 недель. Корм, насыщенный пальмовым маслом, готовили следующим образом: пальмовое масло заранее растапливали и смешивали со стандартным гранулированным кормом.

Незамедлительно после вывода животных из эксперимента кусочки наиболее крупной доли печени объемом 1см³ были помещены для фиксации в емкости с 10% забуференным формалином при комнатной температуре. По истечении 48 часов биоматериал был подвергнут стандартной пробоподготовке – процессу обезвоживания, обезжиривания и пропиткой парафином в гистопроцессоре МТР-120 (Medical, Germany), с последующей заливкой в парафиновые блоки по системе заливки парафином модульной Tissue-Tec-5 (Sacura) (Finetek, USA). Далее изготавливали срезы толщиной 4 мкм для методики окрашивания гематоксилином Джилла (ООО«ЭргоПродакшн», Россия) и эозином (Вектон, Россия). Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также проводили ШИК-реакцию. Микропрепараты изучали под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000». С помощью программы «McrAView 7.3.1.7» (ЛОМО-микросистемы, Россия) получали цифровые микрофотографии одинаковой площади, на которых производили общую и сравнительную оценки степени и распространенности структурных изменений при увеличениях микроскопа от $\times 40$ до $\times 400$, при необходимости с объективом $\times 100$ с масляной иммерсией. Определяли следующие показатели: относительную площадь гепатоцитов, относительную площадь ядер и цитоплазмы гепатоцитов, ядерно-цитоплазматическое отношение, а также число гепатоцитов в поле зрения.

Для каждого массива данных было вычислено среднее значение (M), стандартная ошибка (m), стандартное среднеквадратичное отклонение s, дисперсия значений s² и коэффициент вариации V. Расчеты проводились с помощью программы «Microsoft Excel 6.0». Также сравнение групп данных экспериментальных исследований производилось множественным непараметрическим методом по критерию Крускала-Уоллиса с апостериорным тестом Данна и поправкой Бонферрони в онлайн-ресурс Kruskal Wallis Test Calculator. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Основные результаты

В процессе эксперимента в первые 14 суток достоверно значимых различий в массе тела крыс контрольной и интактной групп не было зарегистрировано. Однако к концу 21 суток появилась тенденция к незначительному ее возрастанию. Длительный восьминедельный прием в пищу дополнительно к суточному рациону избытка пальмового масла спровоцировал резкое возрастание массы тела крыс в динамике по сравнению со значениями массы тела животных интактной группы (табл.1). Достоверные статистически значимые различия в показателях массы крыс интактной и контрольной групп были установлены на поздних сроках наблюдения. Так, к концу 8-ой недели масса тела животных, употребляющих избыточное количество пальмового масла, на 18-20% превышала массу тела крыс интактной группы (431 ± 12 г по сравнению с 366 ± 13 г).

Таблица 1 - Динамика изменения массы крыс при диет-индуцированном ожирении

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.1>

Недели	Интактная группа, гр	Контрольная группа, гр
Начало	$235 \pm 7,01$	$232 \pm 3,12$
1 нед	$264 \pm 12,23$	$282 \pm 16,47$
2 нед	$294 \pm 15,58$	$309 \pm 11,84$
3 нед	$294 \pm 17,47$	$335 \pm 9,38$
4 нед	$319 \pm 15,05$	$338 \pm 12,19$
5 нед	$334 \pm 12,97$	$354 \pm 15,34$
6 нед	$349 \pm 9,74$	$366 \pm 16,55$
7 нед	$351 \pm 10,14$	$399 \pm 17,03^*$
8 нед	$366 \pm 13,47$	$431 \pm 12,46^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с животными интактной группы

У всех животных интактной группы обнаружена типичная картина нормального микроскопического строения печени, что отражено на рис 1. В структуре паренхимы четко определяется дольковая структура в виде гексагональных областей, контурированных за счет более интенсивной окраски цитоплазмы периферических (перипортальных) гепатоцитов – темных, и портальных трактов. В центре этих областей расположены округлые безмышечные центральные вены различного диаметра и чаще пустые. Территория долек сформирована лабиринтообразно анастомозирующими трабекулами из гепатоцитов, между которыми расположены синусоидные капилляры, в некоторых участках содержащие слепки из эритроцитов, дискретно расположенные лейкоциты и не отграниченные от печеночных трабекул дополнительными тканевыми элементами.

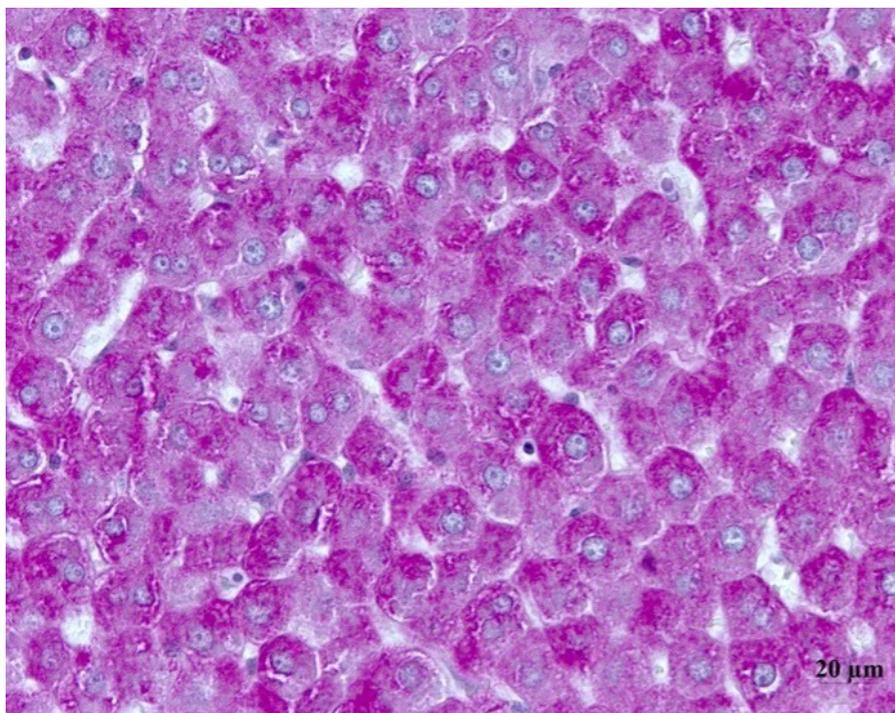


Рисунок 1 - Печень крысы интактной группы
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.2>

Примечание: шик-реакция

Гепатоциты с четкими внешними контурами, эухроматиновыми ядрами, чаще содержащими одно, а у небольшого количества клеток два и даже 3 ядрышка – чаще у перипортальных с активным белковым синтезом. Цитоплазма перипортальных – темных, гепатоцитов более плотная, умеренно базофильная, у центролобулярных – светлых, с очагами просветления за счет дегликогенизации при гистологической обработке материала, на остальной территории с базофильными агрегатами, вероятнее гранулярной ЭПС, без иных заметных включений.

Результаты гистологического исследования срезов печени крыс, находившихся на высокожировой диете на протяжении 8 недель показали, что у животных второй группы (рис 2-рис.4) выявлены значимые патогистологические изменения дистрофического характера во всех зонах долек, но с тенденцией к преобладанию в третьей – центролобулярной. В перипортальных гепатоцитах превалировала гидропическая дистрофия, очагами имелось мелкокапельное ожирение. В промежуточной зоне ожирение имело смешанный средне-крупнокапельный характер и ему сопутствовали небольшие преимущественно мононуклеарные воспалительные инфильтраты по типу микрогранулем. Центролобулярные зоны характеризовались выраженным средне-крупнокапельным ожирением.

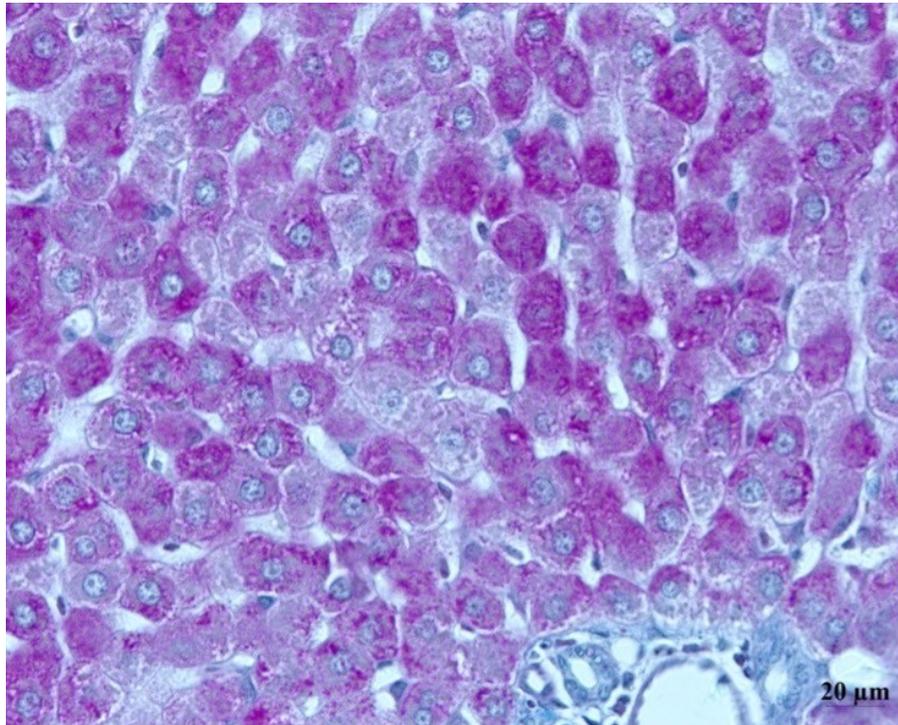


Рисунок 2 - Печень крысы с диет-индуцированным ожирением
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.3>

Примечание: шик-реакция

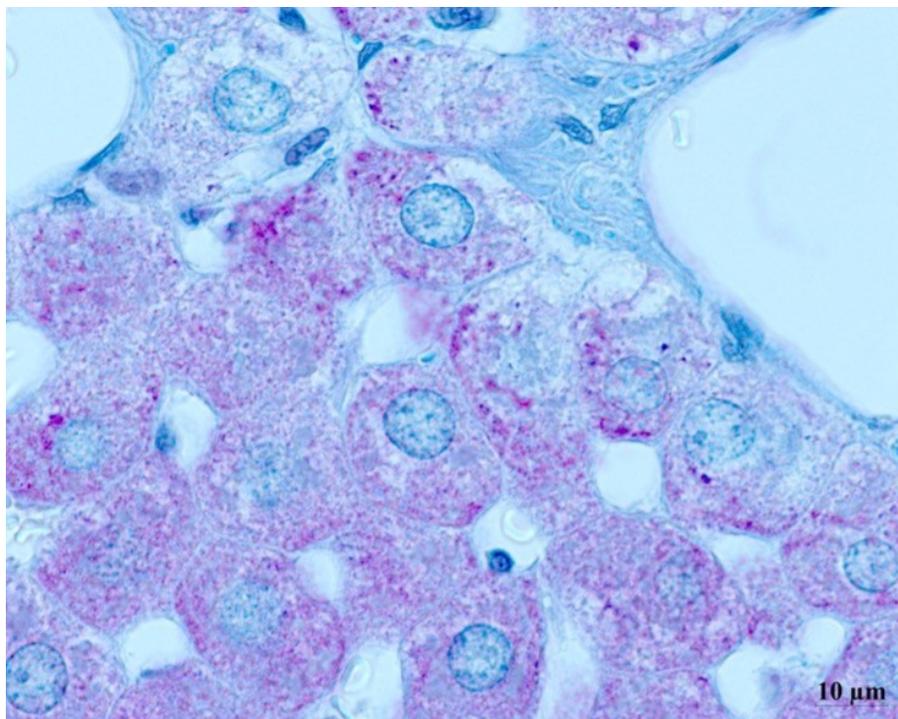


Рисунок 3 - Печень крысы с диет-индуцированным ожирением
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.4>

Примечание: шик-реакция

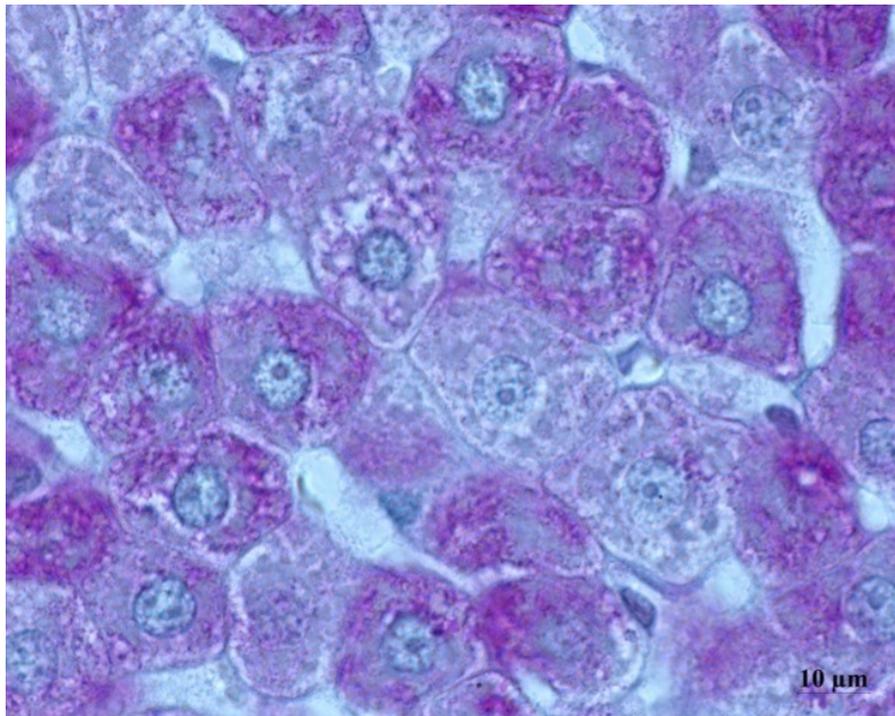


Рисунок 4 - Печень крысы с диет-индуцированным ожирением
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.5>

Примечание: шик-реакция

Избыточное количество пальмового масла в пищевом рационе животных на протяжении двух месяцев отразилось и на морфометрических показателях печени. Результаты измерений и расчетов представлены в сводной таблице 2 и отображены на рисунке 5.

Таблица 2 - Результаты морфометрического исследования печени с диет-индуцированным ожирением

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.6>

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа
Число гепатоцитов в поле зрения	40,92 ± 1,04	45,78 ± 1,08
Число двуядерных гепатоцитов в поле зрения	1,6 ± 0,13	1,74 ± 0,11
Площадь цитоплазмы гепатоцитов (мкм ²)	72,35 ± 0,39	75,54 ± 0,31
Площадь ядер гепатоцитов (мкм ²)	9,24 ± 0,2	13,9 ± 0,3*
Размер гепатоцитов (мкм ²)	81,59 ± 0,59	89,44 ± 0,61*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,13 ± 0,004	0,18 ± 0,005*

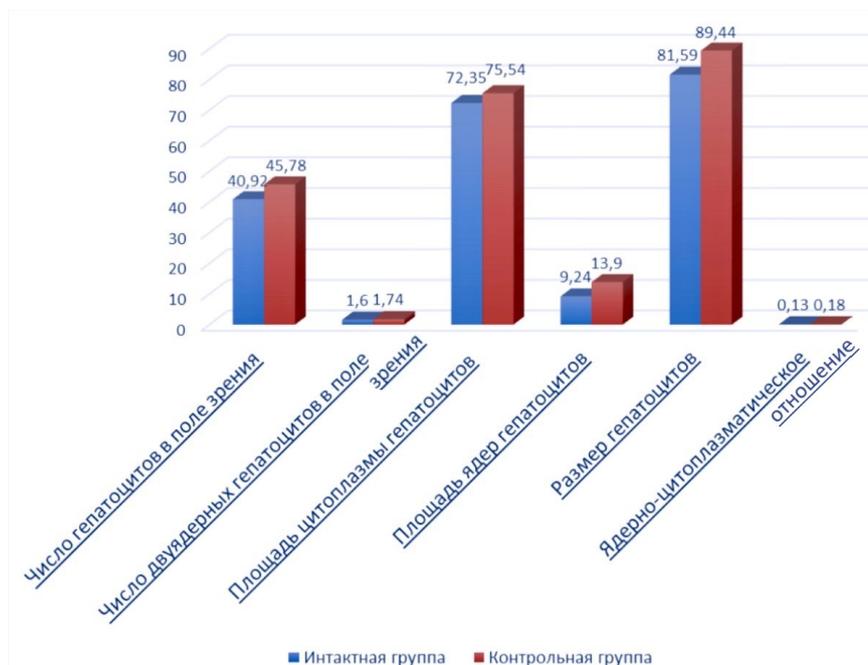


Рисунок 5 - Результаты морфометрического исследования печени с диет-индуцированным ожирением
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.7>

Множественное сравнение данных экспериментальных исследований морфометрических показателей печени исследуемых групп по критерию Крускала-Уоллиса представлены в табл. 3.

Таблица 3 - Результаты множественного сравнения данных экспериментальных исследований по критерию Крускала-Уоллиса

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.46.8>

	Pair	p-value
для площади цитоплазмы гепатоцитов	X_1-X_2	0,6854
для площади ядер гепатоцитов	X_1-X_2	0,00000652
для размера гепатоцитов	X_1-X_2	0,0002965
для ядерно-цитоплазматического отношения	X_1-X_2	0,000003206
для площади гепатоцитов	X_1-X_2	0,0009395
для числа двуядерных гепатоцитов	X_1-X_2	0,456

По результатам данных, приведенных в табл. 3, установлено, что апостериорный тест Данна с использованием поправки Бонферрони (0,0011) показал, что средние ранги следующих пар имеют достоверные различия (где $p < 0,05$): для площади ядер гепатоцитов, для размера ядер гепатоцитов, для цитоплазматического отношения, для площади гепатоцитов.

Лабораторные животные с диет-индуцированным ожирением характеризовались изменениями морфометрических показателей печени. Так, показатель площади ядер гепатоцитов на срезах печени крыс контрольной группы имеет достоверно значимые различия ($p < 0,00000652$) с аналогичным показателем у интактных крыс и превышает их на 50,44%. Также обнаружена тенденция к увеличению площади цитоплазмы гепатоцитов при избыточном хроническом потреблении в пищу пальмового масла. Достоверность различий по размеру гепатоцитов у крыс с диет-индуцированным ожирением в сравнении с интактными животными составила ($p < 0,0002965$), превышение составляет 9,62%. Ядерно-цитоплазматическое отношение гепатоцитов при изучении микропрепаратов печени крыс после двухмесячного пребывания на высокожировом рационе превышало достоверно (на $p < 0,000003206$) на 38,46% соответствующее значение у крыс интактной группы.

Обсуждение результатов

Суммируя полученные данные относительно морфологических изменений в печени крыс контрольной группы, можно прийти к заключению о том, что в ткани печени крыс с экзогенным воздействием, приводящим к алиментарному ожирению, во всех образцах нами были выявлены явления выраженной вакуольной, жировой

дистрофии и некроза гепатоцитов. Относительно морфометрических изменений микроархитектоники печени, можно заключить, что наблюдаемые нами изменения на срезах данного органа детоксикации согласуются с мнением ряда авторов согласно преобразованиям, соответствующих гепатозу. Выраженные нарушения структуры печени с одновременным увеличением количества и размеров гепатоцитов можно расценивать, как компенсаторную реакцию, развивающуюся в ответ на повреждающий экзотоксический фактор (алиментарная нагрузка избытком пальмового масла).

В научной работе Бивалькевич Н.В. «Морфологические изменения ткани печени при экспериментальной дислипидемии» описан эксперимент на крысах с формированием дислипидемии. Формировали эксперимент введением гиперкалорийной высокожировой диеты. Она включала в себя 19% топленого говяжьего сала и 2% холестерина, после 30, 90, 180 дней проводили биопсию печени. На 30 день исследования у экспериментальной группы было выявлено следующее: изменения балочной структуры печеночных долек, гепатоциты были расположены беспорядочно, они плотно прилегали друг к другу, тем самым сужали просветы синусоидных капилляров, большая часть из клеток печени были гипертрофированы, с измененной формой, сниженной базофилией и вакуализированной цитоплазмой. Помимо этих изменений, также присутствовали признаки деструкции ткани, некоторые клетки приобретали вид пустотелых структур с эктопично расположенным пикнотическим ядром [13].

Через 90 дней у крыс формировался стеатогепатит, при котором наблюдался фокальные участки некробиоза с лимфомакрофагальной инфильтрацией. В препортальной и центральной зонах долек синусоидные капилляры были расширены, лимфатические сосуды имели крупные размеры, центральные вены полнокровные. Гепатоциты были гипертрофированы с мелкокапельной вакуализацией. Кариоплазма плотная с 1-2 ядрышками. Также диета привела к изменению архитектоники морфофункциональных единиц печени с деструктивными изменениями и некрозом. На 180 день были отмечены значительные изменения в печени: обширные участки некроза, мезенхимально-клеточная реакция, гепатоциты не образовывали трабекул, располагались беспорядочно, синусоиды резко сужены, портальные тракты расширены, желчные протоки подвержены деструкции. Сами же гепатоциты увеличены в размерах, цитоплазма мелкочаеистая просветленная, ядра, сморщенные и смещены к периферии. Очень выражено замещение ткани печени на соединительную ткань, формируется фиброз.

Заключение

Таким образом, выявленные морфометрические изменения печени после пребывания лабораторных крыс на протяжении двух месяцев на высокожировом пищевом рационе приводили к увеличению на 12% среднего числа гепатоцитов в поле зрения, возрастанию на 9% числа двудерных гепатоцитов относительно показателей в интактной группе. Кроме того, смоделированные нарушения приводили к увеличению среднего размера гепатоцитов почти на 10%, в большей степени за счет площади их цитоплазмы. Соответственно, происходило нарушение ядерно-цитоплазматического отношения, которое увеличилось на 38% по сравнению с показателем интактной группы. Эти изменения свидетельствуют о предпосылках к формированию жирового гепатоза.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиоамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023-0002»), а также при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минздрава России по теме: «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024-0002»).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The work was carried out with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation on the topic: "New heterocyclic derivatives of methyleneactive nitriles, thioamides and selenamides: synthesis, properties and biological activity" (code "FREE-2023-0002"), as well as with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: "The search for new highly effective and safe medicines among previously unknown heterocyclic cyanothioacetamide derivatives of domestic production" (code "ZUNP-2024-0002").

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Аметов А.С. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена / А.С. Аметов, О.П. Пьяных, А.О. Невольникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2020. — № 9 (1). — С. 17–26. — DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26.
2. Амлаев К.Р. Ожирение: эпидемиология, этиопатогенез, коморбидность, диагностика и лечение / К.Р. Амлаев // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2020. — № 15 (3). — С. 434–439.

3. Eldor R. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion / R. Eldor, R.A. DeFronzo, M. Abdul-Ghani // *Diabetes Care*. — 2013. — № 36. — P. 162–174.
4. Салухов В.В. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Салухов, Т.А. Ильинская, А.А. Минаков // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2022. — № 11 (1). — С. 39–52.
5. Banerjee A. Role of serum adiponectin and vitamin D in prediabetes and diabetes / A. Banerjee, V.K. Khemka, D. Roy // *Canadian Journal of Diabetes*. — 2017. — № 41 (3). — P. 259–265.
6. Древал А.В. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) / А.В. Древал, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков [и др.] // *Русский медицинский журнал*. — 2017. — № 25 (1). — С. 53–56.
7. Prentki M. Lipid-associated metabolic signalling networks in pancreatic beta cell function / M. Prentki, B.E. Corkey, S.R.M. Madiraju // *Diabetologia*. — 2020. — № 63 (1). — P. 10–20.
8. Котельникова Л.П. Нарушения липидного обмена и морфологические изменения печени у больных крайними степенями ожирения / Л.П. Котельникова, Р. А. Степанов, Г.Г. Фрейнд // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — № 130 (6). — С. 48–51.
9. Кащенко В.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения / В.А. Кащенко, А.И. Мицинская, А.Ю. Соколов // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2020. — № 3. — С. 20–29.
10. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В.Н. Титов // *Клиническая медицина*. — 2014. — № 92 (4). — С. 20–29.
11. Payne G. Leptin-induced endothelial dysfunction: a target for therapeutic interventions / G. Payne, J. Tune, J. Knudson // *Current Pharmaceutical Design*. — 2014. — № 20 (4). — P. 603–608.
12. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами — Введ. 2016-07-01. — Москва: Стандартинформ, 2019. — 10 с.
13. Бивалькевич Н.В. Морфологические изменения ткани печени при экспериментальной дислипидемии / Н.В. Бивалькевич, Ю.К. Караман // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2010. — № 30 (1). — С. 48–52.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Ametov A.S. Sovremennye vozmozhnosti upravlenija metabolicheskim zdorov'em u patsientov s ozhireniem i narushenijami uglevodnogo obmena [Modern possibilities for managing metabolic health in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders] / A.S. Ametov, O.P. P'janyh, A.O. Nevol'nikova // *Endocrinology: News, Opinions, Training*. — 2020. — № 9 (1). — P. 17–26. — DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26. [in Russian]
2. Amlaev K.R. Ozhirenie: epidemiologija, etiopatogenez, komorbidnost', diagnostika i lechenie [Obesity: epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity, diagnosis and treatment] / K.R. Amlaev // *Medical Bulletin of the North Caucasus*. — 2020. — № 15 (3). — P. 434–439. [in Russian]
3. Eldor R. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion / R. Eldor, R.A. DeFronzo, M. Abdul-Ghani // *Diabetes Care*. — 2013. — № 36. — P. 162–174.
4. Saluhov V.V. Vlijanie sovremennoj saharosnizhajuschej terapii na massu tela u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa [The influence of modern glucose-lowering therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus] / V.V. Saluhov, T.A. Il'inskaja, A.A. Minakov // *Endocrinology: News, Opinions, Training*. — 2022. — № 11 (1). — P. 39–52. [in Russian]
5. Banerjee A. Role of serum adiponectin and vitamin D in prediabetes and diabetes / A. Banerjee, V.K. Khemka, D. Roy // *Canadian Journal of Diabetes*. — 2017. — № 41 (3). — P. 259–265.
6. Dreval' A.V. Vnekostnye efekty vitamina D (obzor literatury) [Extraosseous effects of vitamin D (literature review)] / A.V. Dreval', I.V. Krjukova, I.A. Barsukov [et al.] // *Russian Medical Journal*. — 2017. — № 25 (1). — P. 53–56. [in Russian]
7. Prentki M. Lipid-associated metabolic signalling networks in pancreatic beta cell function / M. Prentki, B.E. Corkey, S.R.M. Madiraju // *Diabetologia*. — 2020. — № 63 (1). — P. 10–20.
8. Kotel'nikova L.P. Narushenija lipidnogo obmena i morfologicheskie izmenenija pecheni u bol'nyh krajnimi stepenjami ozhirenija [Lipid metabolism disorders and morphological changes in the liver in patients with extreme obesity] / L.P. Kotel'nikova, R. A. Stepanov, G.G. Frejnd // *Experimental and Clinical Gastroenterology*. — 2016. — № 130 (6). — P. 48–51. [in Russian]
9. Kaschenko V.A. Ozhirenie i nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: vozmozhnosti terapevticheskogo lechenija [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: possibilities of therapeutic treatment] / V.A. Kaschenko, A.I. Mitsinskaja, A.Ju. Sokolov // *Siberian Medical Review*. — 2020. — № 3. — P. 20–29. [in Russian]
10. Titov V.N. Leptin i adiponektin v patogeneze metabolicheskogo sindroma [Leptin and adiponectin in the pathogenesis of metabolic syndrome] / V.N. Titov // *Clinical Medicine*. — 2014. — № 92 (4). — P. 20–29. [in Russian]
11. Payne G. Leptin-induced endothelial dysfunction: a target for therapeutic interventions / G. Payne, J. Tune, J. Knudson // *Current Pharmaceutical Design*. — 2014. — № 20 (4). — P. 603–608.
12. Rukovodstvo po sodержaniju i uhodu za laboratornymi zhivotnymi. Pravila sodержanija i uhoda za laboratornymi gryzunami i krol'nikami [Guide to the care and maintenance of laboratory animals. Rules for keeping and caring for laboratory rodents and rabbits] — Introduced 2016-07-01. — Moscow: Standartinform, 2019. — 10 p. [in Russian]
13. Bival'kevich N.V. Morfologicheskie izmenenija tkani pecheni pri eksperimental'noj dislipidemii [Morphological changes in liver tissue during experimental dyslipidemia] / N.V. Bival'kevich, Ju.K. Karaman // *Siberian Scientific Medical Journal*. — 2010. — № 30 (1). — P. 48–52. [in Russian]