



УДК 612.35

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ322855>

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И РИТМОСТАЗ ПЕЧЕНИ КРЫС

С.А. Грабеклис¹, Л.М. Михалева², М.А. Козлова², Д.А. Арешидзе², А.М. Дыгай³¹ Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия;² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия;³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

Для цитирования: Грабеклис С.А., Михалева Л.М., Козлова М.А., Арешидзе Д.А., Дыгай А.М. Влияние постоянного освещения на морфофункциональное состояние и ритмостаз печени крыс // Медицинский академический журнал. 2023. Т. 23. № 2. С. 63–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ322855>

Рукопись получена: 13.03.2023

Рукопись одобрена: 18.04.2023

Опубликована: 30.06.2023

Обоснование. Имеются данные, что световое загрязнение, вызывающее дефицит мелатонина и нарушение циркадной ритмичности, связано с развитием злокачественных новообразований печени, неалкогольной жировой болезни печени, билиарного цирроза и ряда других патологий этого органа.

Цель — изучение особенностей хронического влияния постоянного освещения на лабильность морфофункционального состояния печени и структуры циркадных ритмов показателей, его характеризующих, у половозрелых крыс Вистар.

Материалы и методы. Исследование проведено на 80 крысах, разделенных на 2 группы: контрольную, в ней животных содержали при фиксированном световом режиме (свет/темнота 12/12 ч с включением света в 8:00 и выключением в 20:00), и экспериментальную, с содержанием животных при постоянном освещении 24 ч в сутки. Длительность эксперимента составляла 3 нед.

Результаты. Постоянное освещение вызывает увеличение размеров гепатоцитов, снижение ядерно-цитоплазматического отношения, средней плоидности и доли двухъядерных гепатоцитов, развитие жировой дистрофии, снижение экспрессии *Bmal1* и *Clock* и повышение экспрессии *per2* и *p53* в гепатоцитах. Отмечается снижение содержания гликогена в гепатоцитах. Темновая депривация также вызывает рост содержания глюкозы, активности аспаратамиотрансферазы и снижение общего белка и альбумина в крови. Постоянное освещение вызывает перестройку циркадных ритмов площади ядра, площади гепатоцита и ядерно-цитоплазматического отношения, экспрессии *Bmal1*, *per2*, *Clock* и разрушение циркадных ритмов *Ki67* и *p53* в гепатоцитах. В условиях постоянного освещения происходит разрушение циркадных ритмов содержания липидов и гликогена в гепатоцитах, активности аланинаминотрансферазы в крови, содержания общего и прямого билирубина.

Заключение. Постоянное освещение вызывает перестройку циркадных ритмов ряда исследованных показателей на фоне морфофункциональных изменений, свидетельствующих о снижении адаптационных возможностей печени.

Ключевые слова: циркадный ритм; гепатоцит; ядро; клетка.

INFLUENCE OF CONSTANT LIGHTING ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE AND RHYTHMOSTASIS OF THE LIVER OF RATS

Sevil A. Grabeklis¹, Lyudmila M. Mikhaleva², Maria A. Kozlova², David A. Areshidze², Alexander M. Dygai³¹ Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;³ Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

For citation: Grabeklis SA, Mikhaleva LM, Kozlova MA, Areshidze DA, Dygai AM. Influence of constant lighting on the morphofunctional state and rhythmstasis of the liver of rats. *Medical Academic Journal*. 2023;23(2):63–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ322855>

Received: 13.03.2023

Accepted: 18.04.2023

Published: 30.06.2023

BACKGROUND: There are evidences that light pollution, which causes melatonin deficiency and disruption of circadian rhythm, is associated with the development of malignant neoplasms of the liver, non-alcoholic fatty liver disease, biliary cirrhosis, and a number of other pathologies of this organ.

Список сокращений

ЯЦО — ядерно-цитоплазматическое отношение; ЦР — циркадный ритм; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратамиотрансфераза.

AIM: The aim of research was to study the features of chronic influence of constant lighting on lability of morpho-functional state of liver of mature Wistar rats and the structure of circadian rhythms of its parameters.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on 80 rats divided into 2 groups: a control group kept under a fixed light regime (light/dark 12/12 h, lights on at 8:00 and off at 20:00), and an experimental group kept under constant lighting 24 h a day. The duration of the experiment was 3 weeks.

RESULTS: It's established that influence of constant light led to an increase in the size of hepatocytes and a decrease in nuclear-cytoplasmic ratio, average ploidy and proportion of binuclear hepatocytes, and also to development of fatty degeneration, a decrease in the expression of *Bmal1* and *Clock*, and an increase in the expression of *per2* and *p53* in hepatocytes. At the same time, there was a decrease in glycogen content in hepatocytes. Dark deprivation also caused an increase in glucose levels, AST activity, and a decrease in blood levels of total protein and albumin. Constant lighting caused a rearrangement of the circadian rhythms of the area of nuclei, the area of the hepatocyte and nuclear-cytoplasmic ratio, *Bmal1*, *per2*, *Clock* expression, and led to destruction of *Ki67* and *p53* circadian rhythms in hepatocytes. Under conditions of constant lighting, the circadian rhythms of the content of lipids and glycogen in hepatocytes, ALT activity in the blood, and the content of total and direct bilirubin were also destroyed.

CONCLUSIONS: It has been established that constant illumination causes a restructuring of the circadian rhythms of a number of studied parameters against the background of morphological and functional changes, indicating a decrease in the adaptive capacity of the liver.

Keywords: circadian rhythm; hepatocyte; nucleus; cell.

Обоснование

Ритmicность процессов функционирования жизнедеятельности на клеточном, органном и системном уровнях — одно из фундаментальных свойств всего живого [1, 2]. Среди широкого спектра биоритмов особо важны для млекопитающих циркадные ритмы (ЦР), связанные со сменой дня и ночи, период колебаний которых составляет 24 ± 4 ч. Именно существование циркадной ритmicности позволяет приспособиться организму млекопитающего к успешному существованию в условиях светового цикла на планете [3–5].

В организме млекопитающих охарактеризовано более 500 различных функций и процессов, обладающих суточной ритmicностью. ЦР функций и процессов организма, отличающиеся друг от друга амплитудой и фазой, в норме строго согласованы между собой и с факторами внешней среды, что обеспечивает необходимый порядок их протекания и делает возможным поддержание функционирования систем организма на оптимальном уровне [6, 7].

Комплекс ЦР млекопитающих генетически обусловлен [8], но может модулироваться влиянием факторов внешней и внутренней среды [9, 10], что обеспечивает адаптацию организма к меняющимся условиям. Чередование цикла дня и ночи — наиболее важный регулятор разнообразных физиологических ритмов для всех живых организмов [11]. При адекватном протекании процессов адаптации факторы внешней среды не оказывают значительного влияния на ЦР, но при срыве адаптации наблюдается нарушение ритmicности процессов и функций, а возникающие изменения фазово-амплитудных характеристик ритмов могут привести к возникновению десинхронозов и быть причиной развития многих заболеваний [12–14].

К значимым факторам дезорганизации биоритмов относят нарушение режима свет/темнота,

в частности, световое загрязнение — воздействие света в ночное время [15, 16]. Световое загрязнение обусловлено рядом социальных причин: продолжительным взаимодействием с цифровой техникой, сверхурочной и сменной работой, трансмеридианными перелетами (jetlag) и т. д. [17]. Согласно общепринятой гипотезе «циркадианной деструкции», воздействие света в ночные часы нарушает эндогенный ЦР, а также подавляет ночную секрецию мелатонина эпифизом [18]. Последнее вызывает ускоренное старение, развитие онкологических и обменных патологий, а также заболеваний органов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [19, 20].

Установлена взаимосвязь между световым загрязнением и нарушением углеводного и липидного обмена, развитием сахарного диабета II типа, атеросклероза, новообразований [21–23].

В климато-географических условиях нашей страны нарушенный режим фотопериодизма отмечен в условиях высоких северных широт, часто проявляясь у людей, работающих в этих условиях вахтовым методом, затруднением или нарушением течения адаптационных процессов, в том числе циркадной ритmicности функций организма [24, 25]. Установлено, что световое загрязнение, вызывающее дефицит мелатонина и нарушение циркадной ритmicности, связано с развитием злокачественных новообразований печени, неалкогольной жировой болезни печени, билиарного цирроза и ряда других патологий этого органа [26, 27].

Цель исследования — изучение особенностей хронического влияния постоянного освещения на лабильность морфофункционального состояния печени и структуры ЦР показателей, его характеризующих, у половозрелых крыс Вистар.

Материалы и методы

Работа выполнена на 80 самцах крыс аут-бредного стока Вистар в возрасте 6 мес. с массой тела 350 ± 15 г. Животные были получены из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России «Столбовая». Первоначально животных содержали в стандартных лабораторных условиях. Содержание крыс и эксперименты выполнены в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). На проведение исследования получено разрешение биоэтического комитета ФГБНУ НИИМЧ им. А.П. Авцына, протокол № 34(10) от 14.03.2021.

Крысы были случайным образом разделены на 2 равные группы: в 1-й группе (контроль, $n = 40$) животных содержали при фиксированном световом режиме (свет/темнота 12/12 ч с включением света в 8:00 и выключением в 20:00); во 2-й (экспериментальная, $n = 40$) — при постоянном освещении 24 ч в сутки. Длительность эксперимента составляла 3 нед.

Выведение крыс из эксперимента осуществляли в углекислотной камере, оборудованной устройством для верхней подачи газа (100 % CO_2) в 9:00, 15:00, 21:00 и 3:00, после чего проводили забор крови для биохимических исследований, также осуществляли эвисцерацию печени.

Часть фрагментов печени фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине с дальнейшим приготовлением гистопрепаратов, окрашенных по общепринятым методикам гематоксилином и эозином. Из другой части фрагментов печени приготавливали серийные замороженные срезы толщиной 6–8 мкм с дальнейшей их окраской раствором судана III в 70 % этиловом спирте для подтверждения наличия жировой дистрофии. На каждом срезе оценивали степень выраженности жировой дистрофии в баллах; оценку проводили исходя из подсчета доли гепатоцитов с жировой дистрофией по следующей градации:

- 0 баллов — менее 5 % гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии;
- 1 балл — от 5 до 33 % гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии;
- 2 балла — от 33 до 66 % гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии;
- 3 балла — более 66 % гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии.

Тотальные препараты печени использовали для получения отпечатков, которые затем окрашивали фуксинсернистой кислотой по Фельгену. Пloidность гепатоцитов рассчитывали в единицах ploидности относительно оптической плотности результатов окраски диплоидных ядер малых лимфоцитов [28].

Микроскопию гистологических препаратов проводили на цифровом микроскопе Leica DM 2500 с применением цифровой фотокамеры Leica DFC 290 (Германия). При морфометрических исследованиях использовали программный комплекс Fiji, построенный на базе программы ImageJ v2 с соответствующими плагинами [29]. Измерения проводили в микрометрах после предварительной геометрической калибровки по оцифрованной с тем же увеличением шкале объект-микрометра. Осуществляли микроморфометрию только интерфазных гепатоцитов без признаков патологических изменений. Определяли площадь поперечного сечения ядра клетки ($S_{\text{я}}$), площадь поперечного сечения клетки ($S_{\text{кл}}$); ядерно-цитоплазматическое отношение вычисляли по формуле: $\text{ЯЦО} = S_{\text{я}}/S_{\text{кл}}$. Определяли также долю двухъядерных гепатоцитов.

Гистохимическим методом ШИК-реакции определяли гликоген в гепатоцитах. Количественную оценку содержания гистохимически выявляемых соединений проводили по интенсивности окрашивания препаратов на микрофотографиях, которую оценивали как яркость изображения в уровнях серого от 0 до 255 [30].

Иммуногистохимически с применением традиционных методик определяли интенсивность экспрессии *Ki-67*, *per2*, *Clock*, *Bmal1* и *p53* в гепатоцитах. Использовали кроличьи поликлональные антитела (Cloud-Clone Corp., Китай). О результатах иммуногистохимической реакции судили по доле окрашенных клеток относительно общего количества гепатоцитов. Оценку проводили в 4 полях зрения при увеличении $\times 400$. На препаратах подсчитывали клетки, окрашенные с помощью антител, затем вычисляли соответствующий индекс как отношение окрашенных клеток к общему числу клеток в процентах [31].

В плазме крови с помощью анализатора StatFax-3300 (США) с соответствующими наборами «Spinreact» (Испания) определяли уровни исследуемых параметров: общего белка, альбумина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина прямого, билирубина общего, глюкозы.

Статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism v8.41 (США). Для выявления нормальности распределения использовали тест Д'Агостино – Пирсона. При нормальном распределении использовали *t*-тест Стьюдента для парного сравнения. При ненормальном распределении использовали тест Манна – Уитни для парного сравнения. Статистически значимыми считали различия при уровне статистической значимости (α) или вероятности ошибки отклонения от нулевой гипотезы или ниже 5 % ($p < 0,05$). Для статистического расчета амплитуды и акрофазы ЦР

выполняли косинор-анализ с использованием программы CosinorEllipse2006-1.1.

Результаты

Морфологическая картина печени крыс контрольной группы соответствовала возрастной норме: печень имела сохранную структуру печеночных балок, состоящих из гепатоцитов полигональной формы, имеющих округлое ядро, расположенное по центру клетки, без признаков

патологических изменений, апоптоза и некроза (рис. 1).

У экспериментальных животных при практически неизменной структуре печени наблюдаются единичные некротизированные гепатоциты, а также клетки с признаками мелкокапельной жировой дистрофии (рис. 2).

Трехнедельное пребывание в условиях постоянного освещения приводит к увеличению площади гепатоцита, снижению ЯЦО, плоидности и доли двухъядерных гепатоцитов (табл. 1).

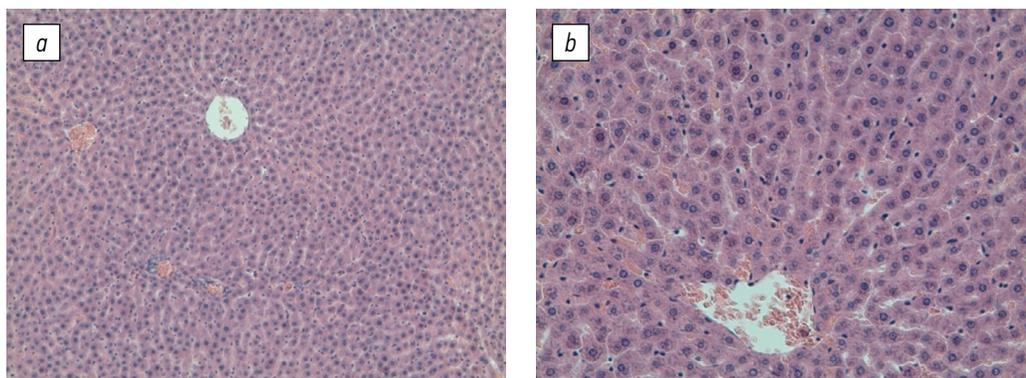


Рис. 1. Печень крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином: *a* — $\times 200$, *b* — $\times 400$

Fig. 1. Liver of rats of the control group. Hematoxylin and eosin: *a* — $\times 200$, *b* — $\times 400$

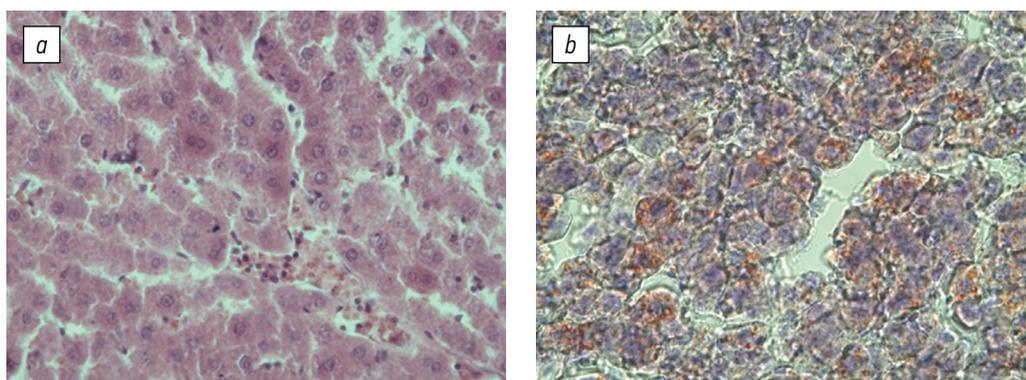


Рис. 2. Печень крыс экспериментальной группы: *a* — окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *b* — окраска суданом III с докраской гематоксилином, $\times 400$

Fig. 2. Liver of rats of the experimental group: *a* — hematoxylin and eosin, $\times 400$; *b* — staining with Sudan III with additional staining with hematoxylin, $\times 400$

Таблица 1 / Table 1

Результаты микроморфометрических исследований гепатоцитов крыс
Results of micromorphometric studies of rat hepatocytes

Группа животных	Площадь поперечного сечения ядра, мкм^2	Площадь клетки, мкм^2	Ядерно-цитоплазматическое отношение	Плоидность гепатоцитов, <i>n</i>	Доля двухъядерных гепатоцитов, %
Контроль	$43,87 \pm 8,64$	$180,78 \pm 28,51$	$0,25 \pm 0,05$	$4,62 \pm 2,01$	$7,38 \pm 1,91$
Эксперимент	$45,17 \pm 5,88$	$268,20 \pm 41,91^{***}$	$0,17 \pm 0,03^{***}$	$4,01 \pm 2,56^{***}$	$4,11 \pm 1,58^{***}$

Примечание. Здесь и далее $*p \leq 0,05$; $**p \leq 0,005$; $***p \leq 0,0005$ в сравнении с показателями животных контрольной группы.

Таблица 2 / Table 2

Интенсивность экспрессии исследованных генов в гепатоцитах
Expression intensity of the studied genes in hepatocytes

Группа животных	Интенсивность экспрессии, %				
	<i>p53</i>	<i>Ki67</i>	<i>Bmal1</i>	<i>per2</i>	<i>Clock</i>
Контроль	2,21 ± 0,38	1,10 ± 0,28	62,70 ± 6,15	55,66 ± 5,87	55,28 ± 6,65
Эксперимент	4,05 ± 0,48***	1,38 ± 0,59	18,14 ± 6,52***	17,59 ± 3,39***	16,22 ± 3,50***

Таблица 3 / Table 3

Результаты косинор-анализа суточной динамики исследованных микроморфометрических параметров гепатоцитов печени крыс

Results of cosinor analysis of daily dynamics of the studied micromorphometric parameters of rat liver hepatocytes

Параметр	Группа	Акрофаза	Амплитуда
Площадь ядра	Контроль	12:18	9,45
	Эксперимент	11:48	5,68
Площадь гепатоцита	Контроль	10:26	18,14
	Эксперимент	10:02	20,02
Ядерно-цитоплазматическое отношение	Контроль	11:04	0,060
	Эксперимент	23:05	0,012

Выраженность жировой дистрофии у контрольных крыс составила $0,14 \pm 0,09$ балла, возрастая у экспериментальной группы до $1,18 \pm 0,27$ балла.

Анализ содержания липидов в гепатоцитах позволил установить достоверное повышение уровня этих метаболитов относительно контроля ($0,271 \pm 0,19$ ед. опт. пл.) в экспериментальной группе до $0,428 \pm 0,054$ ед. опт. пл.

В то же время содержание гликогена в гепатоцитах крыс экспериментальной группы достоверно уменьшается относительно $0,315 \pm 0,054$ ед. опт. пл. в контроле, составляя $0,240 \pm 0,048$ ед. опт. пл.

Результаты иммуногистохимических исследований продемонстрировали усиление экспрессии *p53* при неизменной доле *Ki67*-позитивных гепатоцитов. Установлено также усиление экспрессии *per2* при снижении экспрессии *Bmal1* и *Clock* (табл. 2).

У животных экспериментальной группы содержание глюкозы в крови увеличивается от $7,38 \pm 1,08$ ммоль/л в контроле до $8,32 \pm 1,38$ ммоль/л.

Активность АЛТ практически неизменна в экспериментальной группе и составляет $60,33 \pm 8,45$ Ед/л против $62,77 \pm 7,35$ Ед/л в контроле. Однако активность АСТ в контроле составила $127,0 \pm 24,30$ Ед/л, а у крыс экспериментальной группы увеличилась до $163,0 \pm 28,61$ Ед/л. Общий белок в плазме крови контрольных крыс составляет $71,49 \pm 5,86$ г/л, его содержание в крови крыс экспериментальной группы оказывается ниже — $63,33 \pm 4,90$ г/л. Содержание альбумина в контроле $39,58 \pm 6,51$ г/л, в крови

крыс экспериментальной группы снижается до $28,53 \pm 5,45$ г/л. При анализе содержания прямого и общего билирубина у крыс экспериментальной группы не было отмечено достоверных отличий от уровня контроля ($11,56 \pm 2,95$ и $31,28 \pm 6,08$ мкмоль/л соответственно).

Для всех исследованных параметров в контроле был обнаружен достоверный ЦР. Так, в гепатоцитах контрольной группы акрофаза размера ядра, клетки и ЯЦО приходится на утренние часы (табл. 3). В результате влияния постоянного освещения уменьшаются амплитуда ритма размеров ядра гепатоцита и ЯЦО и смещается акрофаза ритма ЯЦО в ночные часы.

Косинор-анализ установил наличие ЦР содержания липидов в гепатоцитах крыс контрольной группы: акрофаза ритма приходится на 23:21 часа при амплитуде $0,032$ ед. опт. пл. Ритм липидов во второй группе не обнаруживается. Для содержания гликогена в гепатоцитах ритм также отмечен только в контроле, он характеризовался акрофазой в 9:53 и амплитудой $0,024$ ед. опт. пл.

Косинор-анализ позволил установить ЦР экспрессии *Ki-67* и *p53* в гепатоцитах крыс контрольной группы и его отсутствие в клетках крыс экспериментальной группы (табл. 4).

Обнаружен также ритм экспрессии *Bmal1*, *per2* и *Clock* у животных обеих групп, однако в гепатоцитах экспериментальных крыс эти ритмы претерпевают значительные амплитудно-фазовые перестройки (табл. 4).

Результаты косинор-анализа свидетельствуют о наличии ЦР глюкозы у животных всех групп.

Таблица 4 / Table 4

Результаты косинор-анализа суточной динамики экспрессии исследованных генов в гепатоцитах крыс
Results of cosinor analysis of the daily dynamics of the expression of the studied genes in rat hepatocytes

Параметр	Группа	Акрофаза	Амплитуда
Ki-67	Контроль	6:48	0,17
	Эксперимент	Достоверный циркадный ритм не наблюдается	
p53	Контроль	21:00	0,13
	Эксперимент	Достоверный циркадный ритм не наблюдается	
Bmal1	Контроль	13:40	6,84
	Эксперимент	9:48	6,02
Per2	Контроль	3:48	7,54
	Эксперимент	12:50	13,35
Clock	Контроль	0:37	14,0
	Эксперимент	11:42	7,54

Таблица 5 / Table 5

Результаты косинор-анализа суточной динамики содержания изученных веществ в крови крыс
Results of the cosinor analysis of the daily dynamics of the content of the studied substances in the blood of rats

Параметр	Группа	Акрофаза	Амплитуда
Глюкоза	Контроль	13:14	1,52
	Эксперимент	12:06	0,72
Аланинаминотрансфераза	Контроль	19:08	2,03
	Эксперимент	Достоверный циркадный ритм не наблюдается	
Аспартатаминотрансфераза	Контроль	10:48	18,56
	Эксперимент	11:15	21,31
Общий белок	Контроль	15:26	7,25
	Эксперимент	17:01	7,64
Альбумин	Контроль	14:39	8,66
	Эксперимент	21:25	2,25
Общий билирубин	Контроль	1:08	1,38
	Эксперимент	Достоверный циркадный ритм не наблюдается	
Прямой билирубин	Контроль	13:51	3,35
	Эксперимент	Достоверный циркадный ритм не наблюдается	

Достоверный ЦР активности АЛТ установлен только в контроле. В то же время ЦР АСТ с близкими характеристиками отмечен в обеих группах. ЦР общего белка и альбумина обнаруживаются у животных обеих групп. В отличие от них ЦР прямого и общего билирубина отмечены только в контроле (табл. 5).

Заключение

Темновая депривация вызывает существенные изменения исследованных морфометрических признаков. В частности, происходит увеличение размеров гепатоцитов и снижение ЯЦО,

средней плоидности и доли двухъядерных гепатоцитов на фоне повышения апоптической активности.

Поддержание функций печени в стрессовых условиях может проходить и за счет увеличения плоидности ядер, образования двухъядерных клеток, а также путем компенсаторной гипертрофии клеток [32]. Установлено, что при токсическом воздействии на печень регенерация органа может осуществляться за счет гипертрофии клеток при резком подавлении синтеза ДНК [33]. Возможно, что полиплоидное состояние функционирует как супрессор роста, ограничивая пролиферацию большинства

клеток [34]. Снижение доли двухъядерных гепатоцитов свидетельствует о торможении пролиферативных процессов.

Поскольку на начальных этапах адаптации к патогенному воздействию печень реагирует именно гипертрофией гепатоцитов без их пролиферации [35], можно предположить, что в клетках крыс экспериментальной группы адаптация к постоянному освещению и дефициту мелатонина осуществляется преимущественно за счет гипертрофии гепатоцитов вследствие внутриклеточной регенерации, а отмечаемое уменьшение средней плоидности и доли двухъядерных гепатоцитов свидетельствует о снижении регенеративных возможностей органа животных этой группы [36]. Такого рода изменения вызваны тем, что в условиях трехнедельной темновой депривации практически прекращается выработка эпифизарного мелатонина, демонстрирующего многочисленные адаптогенные, в том числе и гепатопротекторные, эффекты [37, 38].

Усиление экспрессии *p53* в гепатоцитах крыс экспериментальной группы свидетельствует об увеличении апоптической активности в печени [39]. Снижение экспрессии *Bmal1* и *Clock* и увеличение экспрессии *Per2* служат подтверждением хронодеструктивного действия постоянного освещения.

Содержание гликогена в клетках паренхимы печени достоверно уменьшается относительно контроля у животных экспериментальной группы. Этот факт объясняется дефицитом мелатонина, вызывающим как снижение синтеза, так и накопление гликогена в гепатоцитах [40].

Постоянное освещение вызывает начало развития жировой дистрофии, оно коррелирует с продолжительностью стрессорного воздействия [41]. Накопление липидных капель гепатоцитами при стрессе сопровождается усилением экспрессии генов липолиза и β -окисления жирных кислот [42].

Считается, что при нарушениях липидного обмена печени увеличение экспрессии *p53* сопровождается снижением интенсивности пролиферации [39]. В наших исследованиях в печени экспериментальных животных наблюдалось повышение как *p53*, так и *per2*. По некоторым данным, PER2 может напрямую регулировать активность *p53*: инактивация PER2 путем мутации задерживает накопление *p53* после ионизирующего облучения, повышая чувствительность мышей к развитию рака [43].

Обнаруженная гипергликемия у животных экспериментальной группы обусловлена ответной реакцией на стрессогенное воздействие, а также отсутствием воздействия мелатонина [44].

В крови экспериментальных крыс отмечается только рост активности АСТ, что может быть

связано с часто развивающимся при стрессе дефицитом пиридоксина (витамина В₆), вследствие чего снижается активность АЛТ в гепатоцитах. В крови крыс экспериментальной группы снижаются уровни общего белка и альбумина как хорошо известного проявления нарушения морфофункциональной целостности печени [45].

При анализе суточного ритма микроморфометрических показателей при постоянном освещении нами установлено, что происходит перестройка суточной ритмичности всех параметров.

Хорошо известно, что размеру как ядер гепатоцитов, так и им самим свойственна циркадная ритмичность, управляемая сменой света и темноты, а также временем приема пищи, однако ее может модулировать значительное количество факторов внешней и внутренней среды, поэтому темновая депривация не могла не вызвать изменений ЦР этих параметров [46]. Механизмы, лежащие в основе циркадной динамики размеров гепатоцитов и их ядер, малоизучены, хотя считается, что размеры ядра отражают степень его функциональной активности, а размеры гепатоцита коррелируют с его белоксинтетической активностью и нарушениями структуры цитоскелета [47].

Постоянное освещение вызывает разрушение ЦР содержания липидов и гликогена в гепатоцитах. Это обусловлено нарушениями ритмов процессов гликогенеза, так как у животных экспериментальной группы сохранился ЦР глюкозы крови, при этом амплитудно-фазовые характеристики его отличаются от контроля незначительно.

Ритмы содержания глюкозы определяются циркадными колебаниями ряда метаболических механизмов, включая периферическую чувствительность к инсулину, чувствительность β -клеток, клиренс инсулина и др. [48]. Доказано существование различных циркадных фенотипов у людей [49], что позволяет предположить их наличие и у грызунов.

Разрушение ритма содержания гликогена в гепатоцитах вызвано рассогласованием ЦР процессов гликогенеза. Нарушение ритмичности липидов вызывается изменением обмена, а также вызванных стрессом и рассогласованием гормональных сигналов, регулирующих метаболизм [50].

У крыс в эксперименте разрушается ЦР экспрессии *p53* и *Ki67* и перестраиваются ритмы часовых генов. Наиболее устойчивым оказывается ЦР глюкозы крови. В перестроенном виде он обнаруживается у животных экспериментальной группы, во всех случаях его акрофаза приходится на поздние утренние и дневные часы. ЦР АЛТ, обоих типов билирубина у экспериментальных животных разрушаются, а ритмы АСТ, общего белка и альбумина перестраиваются.

Постоянное освещение вызывает увеличение размеров гепатоцитов и снижение ЯЦО, средней ploидности и доли двухъядерных гепатоцитов, развитие жировой дистрофии, снижение экспрессии *Bmal1* и *Clock* и повышение экспрессии *per2* и *p53* на фоне снижения содержания гликогена.

Темновая депривация вызывает рост содержания глюкозы, активности АСТ и снижение общего белка и альбумина в крови. Постоянное освещение вызывает перестройку ЦР площади ядра, площади гепатоцита и ЯЦО, экспрессии *Bmal1*, *per2*, *Clock* и разрушение ЦР *Ki67*, *p53* в гепатоцитах. В условиях постоянного освещения происходит разрушение ЦР содержания липидов и гликогена в гепатоцитах, активности АЛТ в крови, содержания общего и прямого билирубина.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122030200535-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.М. Дыгай, Д.А. Арешидзе, С.А. Грабеклис* — концепция и дизайн исследования; *С.А. Грабеклис, Д.А. Арешидзе, М.А. Козлова* — литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала; *С.А. Грабеклис, А.М. Дыгай, Д.А. Арешидзе, Л.М. Михалева, М.А. Козлова* — анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста.

Additional information

Source of financing. The research was carried out within the framework of state assignment No. 122030200535-1.

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

Authors' contribution. All authors made a significant contributions to concept development and paper preparation, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *A.M. Dygai, D.A. Areshidze, S.A. Grabeklis* — research concept and design; *S.A. Grabeklis, D.A. Areshidze, M.A. Kozlova* — literary search, participation in the research study, data processing; *S.A. Grabeklis, A.M. Dygai, D.A. Areshidze, L.M. Mikhaleva, M.A. Kozlova* — data analysis and interpretation, text writing and editing.

Список литературы

1. Рапопорт С.И., Чибисов С.М., Бреус Т.К. и др. Хронобиология и хрономедицина: история и перспективы. Москва, 2018. С. 9–38.
2. Forger D.B. Biological clocks, rhythms, and oscillations: The theory of biological timekeeping. Cambridge (MA): MIT Press, 2017.
3. Чибисов С.М., Деметьев М.В., Благоднаров М.Л. и др. Корреляционно-регрессионный анализ десинхроноза // Материалы конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения». 2018. С. 5–10.
4. McKenna H., van der Horst G.T.J., Reiss I., Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine // Crit. Care. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 124. DOI: 10.1186/s13054-018-2041-x
5. Walker W.H. II, Bumgarner J.R., Walton J.C. et al. Light pollution and cancer // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, No. 24. P. 9360. DOI: 10.3390/ijms21249360
6. Panda S. Circadian physiology of metabolism // Science. 2016. Vol. 354, No. 6315. P. 1008–1015. DOI: 10.1126/science.aah4967
7. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Stern N. et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! // J. Intern. Med. 2019. Vol. 286, No. 2. P. 181–191. DOI: 10.1111/joim.12924
8. Mure L.S., Le H.D., Benegiamo G. et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues // Science. 2018. Vol. 359, No. 6381. P. eaao0318. DOI: 10.1126/science.aao0318
9. Foster R.G., Roenneberg T. Human responses to the geophysical daily, annual and lunar cycles // Curr. Biol. 2008. Vol. 18, No. 17. P. R784–R794. DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.003
10. Michel S., Meijer J.H. From clock to functional pacemaker // Eur. J. Neurosci. 2020. Vol. 51, No. 1. P. 482–493. DOI: 10.1111/ejn.14388
11. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals // Nature. 2002. Vol. 418, No. 6901. P. 935–941. DOI: 10.1038/nature00965
12. Verlande A., Masri S. Circadian clocks and cancer: Timekeeping governs cellular metabolism // Trends Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 30, No. 7. P. 445–458. DOI: 10.1016/j.tem.2019.05.001
13. Anisimov V.N. Light desynchronization and health // Light and Engineering. 2019. Vol. 27, No. 3. P. 14–25. DOI:10.33383/2018-120
14. Leng Y., Musiek E.S., Hu K. et al. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases // Lancet Neurol. 2019. Vol. 18, No. 3. P. 307–318. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30461-7
15. Rumanova V.S., Okuliarova M., Zeman M. Differential effects of constant light and dim light at night on the circadian control of metabolism and behavior // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, No. 15. P. 5478. DOI: 10.3390/ijms21155478
16. Bumgarner J.R., Nelson R.J. Light at night and disrupted circadian rhythms alter physiology and behavior // Integr. Comp. Biol. 2021. Vol. 61, No. 3. P. 1160–1169. DOI: 10.1093/icb/icab017
17. Fárková E., Schneider J., Šmotek M. et al. Weight loss in conservative treatment of obesity in women is associated with physical activity and circadian phenotype: a longitudinal observational study // Biopsychosoc. Med. 2019. Vol. 13. P. 24. DOI: 10.1186/s13030-019-0163-2
18. Stevens R.G., Davis S., Mirick D.K. et al. Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulfatoxymelatonin in healthy women // Epidemiology. 2000. Vol. 11, No. 6. P. 660–665. DOI: 10.1097/00001648-200011000-00008

19. Audebrand A., Désaubry L., Nebigil C.G. Targeting GPCRs against cardiotoxicity induced by anticancer treatments // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 6. P. 194. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00194
20. Han Y., Chen L., Baiocchi L. et al. Circadian rhythm and melatonin in liver carcinogenesis: updates on current findings // *Crit. Rev. Oncog.* 2021. Vol. 26, No. 3. P. 69–85. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2021039881
21. Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C.M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans // *Metabolism.* 2018. Vol. 84. P. 11–27. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
22. Mota M.C., Silva C.M., Balieiro L.C.T. et al. Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 6358. DOI: 10.1038/s41598-017-06723-w
23. Yalçın M., El-Athman R., Ouk K. et al. Analysis of the circadian regulation of cancer hallmarks by a cross-platform study of colorectal cancer time-series data reveals an association with genes involved in Huntington's disease // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12, No. 4. P. 963. DOI: 10.3390/cancers12040963
24. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И. и др. Прогностическая значимость нарушений хронотипа суточного ритма артериального давления у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере // *Артериальная гипертензия.* 2017. Т. 23, № 1. С. 36–46. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46
25. Ульяновская С.А. Влияние фотопериодики Севера на организм человека (обзор литературы) // *Материалы Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения», посвященной 90-летию академика РАН Юрия Ивановича Бородина.* Новосибирск, 2019. С. 346–352.
26. Wei Y., Neuveut C., Tiollais P., Buendia M.A. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene // *Pathol. Biol. (Paris).* 2010. Vol. 58, No. 4. P. 267–272. DOI: 10.1016/j.patbio.2010.03.005
27. Masri S., Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms // *Nat. Med.* 2018. Vol. 24, No. 12. P. 1795–1803. DOI: 10.1038/s41591-018-0271-8
28. Автандилов Г.Г. *Диагностическая медицинская пloidометрия.* Москва: Медицина, 2009. 192 с.
29. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis // *Nat. Methods.* 2012. Vol. 9, No. 7. P. 671–675. DOI: 10.1038/nmeth.2089
30. Ирьянов Ю.М., Силантьева Т.А., Горбач Е.Н., Ирьянова Т.Ю. Переносной аппаратно-программный комплекс и возможности его применения в гистологических исследованиях // *Гений ортопедии.* 2004. № 3. С. 96–98.
31. Rubin Grandis J., Melhem M.F., Barnes E.L., Tweardy D.J. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer.* 1996. Vol. 78, No. 6. P. 1284–1292. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1284::AID-CNCR17>3.0.CO;2-X
32. Lazzeri E., Angelotti M.L., Conte C. et al. Surviving acute organ failure: cell polyploidization and progenitor proliferation // *Trends Mol. Med.* 2019. Vol. 25, No. 5. P. 366–381. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.02.006
33. Nagy P., Teramoto T., Factor V.M. et al. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat // *Hepatology.* 2001. Vol. 33, No. 2. P. 339–345. DOI: 10.1053/jhep.2001.21326
34. Zhou D., Wang Y., Chen L. et al. Evolving roles of circadian rhythms in liver homeostasis and pathology // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, No. 8. P. 8625–8639. DOI: 10.18632/oncotarget.7065
35. Miyaoka Y., Ebato K., Kato H. et al. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration // *Curr. Biol.* 2012. Vol. 22, No. 13. P. 1166–1175. DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016
36. Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х. *Регенерация печени млекопитающих: Межклеточные взаимодействия.* Москва: Наука, 2020. 126 с.
37. Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Romanowski M. et al. Protective role of melatonin in liver damage // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20, No. 30. P. 4828–4833. DOI: 10.2174/1381612819666131119102155
38. Esteban-Zubero E., Alatorre-Jiménez M.A., López-Pingarrón L. et al. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: a review // *Pharmacol. Res.* 2016. Vol. 105. P. 108–120. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.018
39. Yatsuji S., Hashimoto E., Tobari M. et al. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2007. Vol. 37, No. 12. P. 1034–1043. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00156.x
40. Hajam Y.A., Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats // *Life Sci.* 2019. Vol. 239. P. 117046. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117046
41. Corona-Pérez A., Díaz-Muñoz M., Rodríguez I.S. et al. High sucrose intake ameliorates the accumulation of hepatic triacylglycerol promoted by restraint stress in young rats // *Lipids.* 2015. Vol. 50, No. 11. P. 1103–1113. DOI: 10.1007/s11745-015-4066-0
42. Schott M.B., Rasineni K., Weller S.G. et al. β -Adrenergic induction of lipolysis in hepatocytes is inhibited by ethanol exposure // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol. 292, No. 28. P. 11815–11828. DOI: 10.1074/jbc.M11777748
43. Panasiuk A., Dzieciol J., Panasiuk B., Prokopowicz D. Expression of p53, Bax and Bcl-2 proteins in hepatocytes in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12, No. 38. P. 6198–6202. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6198
44. Fu L., Pelicano H., Liu J. et al. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo // *Cell.* 2002. Vol. 111, No. 1. P. 41–50. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00961-3
45. Hardeland R. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillations // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, No. 57. P. 96476–96477. DOI: 10.18632/oncotarget.22255
46. Scheving L.A. Biological clocks and the digestive system // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119, No. 2. P. 536–549. DOI: 10.1053/gast.2000.9305
47. Zatloukal K., Denk H., Spurej G., Hutter H. Modulation of protein composition of nuclear lamina. Reduction of lamins B1 and B2 in livers of griseofulvin-treated mice // *Lab. Invest.* 1992. Vol. 66, No. 5. P. 589–597.
48. Chua E.C., Shui G., Lee I.T. et al. Extensive diversity in circadian regulation of plasma lipids and evidence for different circadian metabolic phenotypes in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110, No. 35. P. 14468–14473. DOI: 10.1073/pnas.1222647110
49. Bailey S.M. Emerging role of circadian clock disruption in alcohol-induced liver disease // *Am. J. Physiol. Gastro-*

intest. *Liver Physiol.* 2018. Vol. 315, No. 3. P. G364–G373. DOI: 10.1152/ajpgi.00010.2018

50. DePietro R.H., Knutson K.L., Spampinato L. et al. Association between inpatient sleep loss and hyperglycemia of hospitalization // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, No. 2. P. 188–193. DOI: 10.2337/dc16-1683

References

- Rapoport SI, Chibisov SM, Breus TK, et al. *Khronobiologiya i khronomeditsina: istoriya i perspektivy.* Moscow; 2018. P. 9–38. (In Russ.)
- Forger DB. *Biological clocks, rhythms, and oscillations: The theory of biological timekeeping.* Cambridge (MA): MIT Press; 2017.
- Chibisov SM, Dement'ev MV, Blagonravov ML, et al. Korrelyatsionno-regressionnyy analiz desinkhronoza. Proceedings of the conference "Novyye tekhnologii v rekreatsii zdorov'ya naseleeniya". 2018. P. 5–10. (In Russ.)
- McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care.* 2018;22(1):124. DOI: 10.1186/s13054-018-2041-x
- Walker WH II, Bumgarner JR, Walton JC, et al. Light pollution and cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9360. DOI: 10.3390/ijms21249360
- Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* 2016;354(6315):1008–1015. DOI: 10.1126/science.aah4967
- Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! *J Intern Med.* 2019;286(2):181–191. DOI: 10.1111/joim.12924
- Mure LS, Le HD, Benegiamo G, et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science.* 2018;359(6381):eaao0318. DOI: 10.1126/science.aao0318
- Foster RG, Roenneberg T. Human responses to the geophysical daily, annual and lunar cycles. *Curr Biol.* 2008;18(17):R784–R794. DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.003
- Michel S, Meijer JH. From clock to functional pacemaker. *Eur J Neurosci.* 2020;51(1):482–493. DOI: 10.1111/ejn.14388
- Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002;418(6901):935–941. DOI: 10.1038/nature00965
- Verlande A, Masri S. Circadian clocks and cancer: Timekeeping governs cellular metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(7):445–458. DOI: 10.1016/j.tem.2019.05.001
- Anisimov VN. Light desynchronization and health. *Light and Engineering.* 2019;27(3):14–25. DOI: 10.33383/2018-120
- Leng Y, Musiek ES, Hu K, et al. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):307–318. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30461-7
- Rumanova VS, Okuliarova M, Zeman M. Differential effects of constant light and dim light at night on the circadian control of metabolism and behavior. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5478. DOI: 10.3390/ijms21155478
- Bumgarner JR, Nelson RJ. Light at night and disrupted circadian rhythms alter physiology and behavior. *Integr Comp Biol.* 2021;61(3):1160–1169. DOI: 10.1093/icb/icab017
- Fárková E, Schneider J, Šmotek M, et al. Weight loss in conservative treatment of obesity in women is associated with physical activity and circadian phenotype: a longitudinal observational study. *Biopsychosoc Med.* 2019;13:24. DOI: 10.1186/s13030-019-0163-2
- Stevens RG, Davis S, Mirick DK, et al. Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulfatoxymelatonin in healthy women. *Epidemiology.* 2000;11(6):660–665. DOI: 10.1097/00001648-200011000-00008
- Audebrand A, Désaubry L, Nebigil CG. Targeting GPCRs against cardiotoxicity induced by anticancer treatments. *Front Cardiovasc Med.* 2020;6:194. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00194
- Han Y, Chen L, Baiocchi L, et al. Circadian rhythm and melatonin in liver carcinogenesis: updates on current findings. *Crit Rev Oncog.* 2021;26(3):69–85. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2021039881
- Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018;84:11–27. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
- Mota MC, Silva CM, Balieiro LCT, et al. Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses. *Sci Rep.* 2017;7(1):6358. DOI: 10.1038/s41598-017-06723-w
- Yalçın M, El-Athman R, Ouk K, et al. Analysis of the circadian regulation of cancer hallmarks by a cross-platform study of colorectal cancer time-series data reveals an association with genes involved in Huntington's disease. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):963. DOI: 10.3390/cancers12040963
- Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, et al. Prognostic value of blood pressure circadian rhythm disturbances in normotensive shift workers of the arctic polar region. *Arterial Hypertension.* 2017;23(1):36–46. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46
- Ul'yanovskaya SA. Vliyaniye fotoperiodiki Severa na organizm cheloveka (obzor literatury). Proceedings of the International Scientific and Practical Conference "Borodinskiye chteniya", dedicated to the 90th anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Yuri I. Borodin. Novosibirsk; 2019. P. 346–352. (In Russ.)
- Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia MA. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58(4):267–272. DOI: 10.1016/j.patbio.2010.03.005
- Masri S, Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med.* 2018;24(12):1795–1803. DOI: 10.1038/s41591-018-0271-8
- Avtandilov GG. *Diagnosticheskaya meditsinskaya ploidyometriya.* Moscow: Meditsina; 2009. 192 p. (In Russ.)
- Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671–675. DOI: 10.1038/nmeth.2089
- Ir'yanov YuM, Silant'yeva TA, Gorbach YeN, Ir'yanova TYu. A portable device-and-program complex and the possibilities of its use for histological studies. *Geniy ortopedii.* 2004;(3):96–98. (In Russ.)
- Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1996;78(6):1284–1292. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1284::AID-CNCR17>3.0.CO;2-X
- Lazzeri E, Angelotti ML, Conte C, et al. Surviving acute organ failure: cell polyploidization and progenitor proliferation. *Trends Mol Med.* 2019;25(5):366–381. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.02.006

33. Nagy P, Teramoto T, Factor VM, et al. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology*. 2001;33(2):339–345. DOI: 10.1053/jhep.2001.21326
34. Zhou D, Wang Y, Chen L, et al. Evolving roles of circadian rhythms in liver homeostasis and pathology. *Oncotarget*. 2016;7(8):8625–8639. DOI: 10.18632/oncotarget.7065
35. Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, et al. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol*. 2012;22(13):1166–1175. DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016
36. Yel'chaninov AV, Fatkhudinov TKh. Regeneratsiya pecheni mle-kopitayushchikh: Mezhkletochnyye vzaimodeystviya. Moscow: Nauka; 2020. 126 p. (In Russ.)
37. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Romanowski M, et al. Protective role of melatonin in liver damage. *Curr Pharm Des*. 2014;20(30):4828–4833. DOI: 10.2174/1381612819666131119102155
38. Esteban-Zubero E, Alatorre-Jiménez MA, López-Pingarrón L, et al. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: a review. *Pharmacol Res*. 2016;105:108–120. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.018
39. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2007;37(12):1034–1043. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00156.x
40. Hajam YA, Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats. *Life Sci*. 2019;239:117046. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117046
41. Corona-Pérez A, Díaz-Muñoz M, Rodríguez IS, et al. High sucrose intake ameliorates the accumulation of hepatic triacylglycerol promoted by restraint stress in young rats. *Lipids*. 2015;50(11):1103–1113. DOI: 10.1007/s11745-015-4066-0
42. Schott MB, Rasineni K, Weller SG, et al. β -Adrenergic induction of lipolysis in hepatocytes is inhibited by ethanol exposure. *J Biol Chem*. 2017;292(28):11815–11828. DOI: 10.1074/jbc.M117.777748
43. Panasiuk A, Dzieciol J, Panasiuk B, Prokopowicz D. Expression of p53, Bax and Bcl-2 proteins in hepatocytes in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6198–6202. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6198
44. Fu L, Pelicano H, Liu J, et al. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response *in vivo*. *Cell*. 2002;111(1):41–50. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00961-3
45. Hardeland R. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillations. *Oncotarget*. 2017;8(57):96476–96477. DOI: 10.18632/oncotarget.22255
46. Scheving LA. Biological clocks and the digestive system. *Gastroenterology*. 2000;119(2):536–549. DOI: 10.1053/gast.2000.9305
47. Zatlouk K, Denk H, Spurej G, Hutter H. Modulation of protein composition of nuclear lamina. Reduction of lamins B1 and B2 in livers of griseofulvin-treated mice. *Lab Invest*. 1992;66(5):589–597.
48. Chua EC, Shui G, Lee IT, et al. Extensive diversity in circadian regulation of plasma lipids and evidence for different circadian metabolic phenotypes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(35):14468–14473. DOI: 10.1073/pnas.1222647110
49. Bailey SM. Emerging role of circadian clock disruption in alcohol-induced liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(3):G364–G373. DOI: 10.1152/ajpgi.00010.2018
50. DePietro RH, Knutson KL, Spampinato L, et al. Association between inpatient sleep loss and hyperglycemia of hospitalization. *Diabetes Care*. 2017;40(2):188–193. DOI: 10.2337/dc16-1683

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», Москва, Россия
Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

Севиль Альбертовна Грабеклис — инженер лаборатории химии протеолитических ферментов.
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3290-3768>;
 e-mail: ombn.ramn@mail.ru

Sevil A. Grabeklis — Engineer of the Laboratory of Chemistry of Proteolytic Enzymes.
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3290-3768>;
 e-mail: ombn.ramn@mail.ru

НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

A.P. Avitsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Людмила Михайловна Михалева — д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, директор.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>;
 Scopus Author ID: 57213652796;
 e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Liudmila M. Mikhaleva — MD, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>;
 Scopus Author ID: 57213652796;
 e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Мария Александровна Козлова — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории патологии клетки.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>;
 Scopus Author ID: 55976515700;
 e-mail: ma.kozlova2021@outlook.com

Maria A. Kozlova — Dr. Sci. (Biol.), Research Associate of Laboratory of Cell Pathology.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2560>;
 Scopus Author ID: 55976515700;
 e-mail: ma.kozlova2021@outlook.com

Давид Александрович Арешидзе — канд. биол. наук, зав. лабораторией патологии клетки.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>;
 ResearcherID: G-8387-2014;
 Scopus Author ID: 55929152900;
 eLibrary SPIN: 4348-6781; e-mail: labcelpat@mail.ru

David A. Areshidze — Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Cell Pathology.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>;
 ResearcherID: G-8387-2014;
 Scopus Author ID: 55929152900;
 eLibrary SPIN: 4348-6781; e-mail: labcelpat@mail.ru

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия
Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Александр Михайлович Дыгай — д-р мед. наук,
академик РАН, главный научный сотрудник.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6286-5315>;
ResearcherID: A-4528-2015;
Scopus Author ID: 56248430500;
e-mail: ombn.ramn@mail.ru

Alexander M. Dygai — MD, Dr. Sci. (Med.),
Academician of the Russian Academy of Sciences,
Chief Research Associate.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6286-5315>;
ResearcherID: A-4528-2015;
Scopus Author ID: 56248430500;
e-mail: ombn.ramn@mail.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Давид Александрович Арешидзе / David A. Areshidze
Адрес: Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
Address: 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia
E-mail: labcelpat@mail.ru