



Выводы:

1. Эластография применима для диагностики поражения околоуставных мягких тканей: связок, сухожилий и их энтезисов.
2. Метод эластографии может использоваться для ранней диагностики поражения суставов, так как обладает высокой чувствительностью. При этом является наиболее доступным и дешевым для скрининговых процедур.
3. Исследование показало, что обследование мягких околоуставных тканей данной методикой является достоверно объективным, с яркой и четкой демонстрацией очагов поражения, уплотнения тканей. Однако методика исследования хрящевой ткани, несмотря на полученные результаты, требует дальнейшей разработки и исследований.

Литература:

1. Вецмадян, Е.А. Ультразвуковая диагностика липом мягких тканей с использованием методик цветового доплеровского картирования и эластографии / Е.А. Вецмадян [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – №2(38). – С.43-50.
2. Гайворонский, И.В. Вариантная анатомия передних и задних крестообразных связок коленного сустава в возрастном аспекте по данным ультразвуковых исследований / И.В. Гайворонский [и др.] // Морфологические науки и клиническая медицина – 2015 – с.47 – 50.
3. Гайворонский, И. В. Возможности сонографических исследований вспомогательных элементов интактного коленного сустава / И. В. Гайворонский, В. В. Хоминец, А. А. Семенов // Курский науч.-практ. вестн. Человек и его здоровье. – 2017. – № 4. – С. 103-107.
4. Галушко, Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т.46, №1. – С.32-39.
5. Котив, Б.Н. Вадемекум / Б.Н. Котив [и др.] // Клиническая патофизиология. – 2013. – №1-3. – С.227-244.
6. Крюков, Е.В. Применение современных отечественных комплексов для лечения раненых и пострадавших с боевой патологией опорно-двигательной системы / Е.В. Крюков [и др.] // Материалы 3-го Азиатско-тихоокеанского конгресса по военной медицине. – 2016. – С.80-81.
7. Осипов, Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике / Л.В. Осипов // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. – 2013. – С.3-21.
8. Семенов, А.А. Сонографические морфометрические характеристики некоторых вспомогательных элементов коленного сустава взрослого человека в различные возрастные периоды / А.А. Семенов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии – 2017 – № 3(59) – с.72-76
9. Турдалиева, С.А. Наиболее часто встречающиеся заболевания суставов: актуальные вопросы диагностики и лечения / С.А. Турдалиева [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – №3(51). – С.227-233.
10. Фисун, А.Я. Протезы и имплантаты напечатан на... принтере разработки Военно-медицинской академии на форуме «Армия-2019» / А.Я. Фисун, Д.В. Овчинников // Вестник военного образования. – 2019. – №3 (18). – С.16-19.
11. Cindil, E. Ultrasound elastography in assessment of salivary glands involvement in primary Sjögren's syndrome / E. Cindil [et. al.] // Clinical imaging. – 2018. – Vol.50. – P.229-234.
12. Cosgrove, D. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications / D. Cosgrove [et. al.] // Ultraschall Med. – 2013. – Vol.34. – №3. – P.238-253.
13. Drakonaki, E. Real-time ultrasound elastography of the normal Achilles tendon: reproducibility and pattern description / E. Drakonaki [et.al.] // Clinical radiology. – 2009. – Vol.64. – №12. – P.1196-1202.
14. Elnady, B. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years / B. Elnady [et. al.] // Clinical rheumatology. – 2019. – Vol.38. – №6. – P.1627-1635.
15. Ishida, S.N. Ultrasound of entheses in ankylosing spondylitis patients: The importance of the calcaneal and quadriceps entheses for differentiating patients from healthy individuals / S.N. Ishida [et. al.] // Clinics. – 2019. – Vol.74. – P.727.
16. Zordo, T. Real-time sonoelastography findings in healthy Achilles tendons / T. Zordo [et. al.] // American Journal of Roentgenology. – 2009. – Vol.193. – №2. – P.134-138.
17. Wang, Q. Differentiating the acute phase of gout from the intercritical phase with ultrasound and quantitative shear wave elastography / Q. Wang [et. al.] // European radiology. – 2018. – Vol.28. – №12. – P.5316-5327.

Антюхин М.А.¹, Парцерняк А.С.¹

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МЕЛАТОНИНА И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Ак. Лебедева, д.6

Резюме. Было проведено одноцентровое обсервационное исследование 95 человек, которые проходили обследование в клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова и Санкт-Петербургском национальном исследовательском Академическом университете Российской академии наук. Были сформированы 2 группы: контрольная (n = 46) – практически здоровые мужчины молодого возраста и исследуемая (n = 49) – мужчины молодого возраста с метаболическим синдромом. По результатам лабораторно-инструментальных исследований был проведен сравнительный анализ уровня 6-COMT, маркеров хронического воспаления, данных биохимического и общеклинического анализов крови между исследуемыми группами, а также корреляционный анализ между исследуемыми показателями 6-COMT дневной и ночной фракции. Было обнаружено снижение уровня 6-COMT в 2 раза у лиц молодого возраста с метаболическим синдромом, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) у исследуемой группы, в сравнении с практически здоровыми мужчинами молодого возраста. Следовательно, метаболический синдром у лиц молодого возраста ассоциирован с наличием скрытого вялотекущего воспаления, обусловленного низкой концентрацией мелатонина в крови, и, следовательно, снижением его противовоспалительной функции. Научная новизна настоящего исследования состоит в определении значения влияния мелатонина в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и хронического вялотекущего воспалительного процесса, которые являются модулируемыми факторами сердечно-сосудистых заболеваний. Научная и практическая значимость настоящего исследования состоит в определении роли мелатонина в качестве фактора, который инициирует ожирение и сопутствующий воспалительный процесс у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, мелатонин, хроническое воспаление, мужчины молодого возраста, 6-COMT, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, антиоксиданты

Antyukhin M. A.¹, Partzernyak A. S.¹

STUDYING THE ROLE OF MELATONIN AND CHRONIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF THE METABOLIC SYNDROME IN YOUNG PEOPLE



¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

Abstract. A single-center observational study was conducted of 95 people who were examined at the clinic of military field therapy of the S. Kirov Military Medical Academy and the St. Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences. Two groups were formed: the control (n = 46) - practically healthy young men and the studied (n = 49) - young men with metabolic syndrome. Based on the results of laboratory and instrumental studies, a comparative analysis of the level of 6-COMT, markers of chronic inflammation, data of biochemical and general clinical blood tests between the studied groups, as well as a correlation analysis between the studied indicators of 6-COMT of the day and night fractions were carried out. A 2-fold decrease in the level of 6-COMT was found in young people with metabolic syndrome, an increase in the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α) and a decrease in anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) in the study groups, in comparison with almost healthy young men. Consequently, the metabolic syndrome in young people is associated with the presence of latent sluggish inflammation due to the low concentration of melatonin in the blood, and, consequently, a decrease in its anti-inflammatory function. The scientific novelty of this study is to determine the importance of the influence of melatonin in the development and progression of the metabolic syndrome and chronic sluggish inflammatory process, which are modulated factors of cardiovascular diseases. The scientific and practical significance of this study is to determine the role of melatonin as a factor that initiates obesity and the accompanying inflammatory process in young people.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, melatonin, chronic inflammation, young men, 6-COMT, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, antioxidants.

Введение. Метаболический синдром (МС) является одной из самых дискуссионных и актуальных тем современной медицины Российской Федерации, США и многих других развитых стран [1]. Данная патология входит в область интересов специалистов почти всех направлений медицины [7].

Метаболический синдром является основным фактором, вызывающим и усугубляющим течение хронического воспаления. Так, недавние исследования изменений жировой ткани позволили в значительной степени понять ее роль в развитии хронического воспаления [5, 6, 8]. Жировая ткань ответственна как за локальную выработку провоспалительных цитокинов, так и за системную. Следовательно, инфильтрация макрофагов в жировую ткань может быть основной причиной хронического воспаления и метаболических нарушений [6]. Одной из важных сопутствующих проблем, обусловленных МС, является повышение окислительного стресса (ОС), которое играет основную роль в патогенезе заболеваний, вызванных МС и важным фактором в его прогрессировании.

Помимо того, что ОС и хроническое воспаление являются последствиями МС, они также тесно взаимосвязаны между собой. Так, воспалительные клетки выделяют ряд реактивных веществ в очаг воспаления, что приводит к чрезмерному окислительному стрессу [12]. С другой стороны, ряд активных форм кислорода может инициировать внутриклеточный сигнальный каскад, который усиливает экспрессию провоспалительных генов, и как следствие, провоспалительных цитокинов [2–4]. Экспериментальные данные показывают одновременное наличие слабого воспалительного процесса и ОС при многих хронических заболеваниях, таких как: сахарный диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и хроническое заболевание почек (ХБП) [10].

Одним из антиоксидантов, успешно используемых в зарубежной клинической практике, является мелатонин. У человека он вырабатывается не только в эпифизе, его синтез обнаружен почти во всех органах [9]. Физиологический вклад в производство мелатонина эпифизом начинается в подгруппе ретинальных ганглиозных клеток, чувствительных к определенной длине волны голубого цвета [5]. Предшественником мелатонина является аминокислота L-триптофан, которая в результате действия ряда ферментов переходит в серотонин, который, в свою очередь, под действием N-ацетилтрансферазы преобразуется в мелатонин [11]. В течение дня свет подавляет выработку мелатонина. Мелатонин метаболизируется в печени и выделяется с мочой, где его основной метаболит 6-сульфатокси-мелатонин (6-COMT) коррелирует с ночными пиками мелатонина в плазме [5]. Важно отметить, что концентрации мелатонина в крови широко варьируются в зависимости от времени суток.

Существует множество подтверждений антиоксидантной функции, оказываемой мелатонином, включая удаление свободных радикалов [12], ингибирование индуцированного металлом перекисного окисления липидов [9], путем стимуляции антиоксидантных ферментов, модулирования путей репарации ДНК.

Ожирение является многофакторным расстройством, обычно возникающим в результате чрезмерного высококалорийного питания и низкой физической активности. Так, в экспериментальном исследовании было обнаружено положительное влияние мелатонина на динамику снижения веса, а также повышение адипокина [11].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мелатонин оказывает противовоспалительное действие, модулируя как про-, так и противовоспалительные цитокины при различных патофизиологических состояниях [12].

Таким образом, множественные молекулярные мишени мелатонина, объясняют его участие в углеводном и липидном обмене, эффективную противовоспалительную и антиоксидантную функции. В этой связи изучение взаимосвязи между мелатонином, хроническим воспалением и МС является актуальным и малоизученным направлением медицины, которое, к сожалению, мало представлено в научных трудах отечественных ученых.

Цель исследования. Изучить роль мелатонина и хронического воспаления при метаболическом синдроме у лиц молодого возраста.



Материалы и методы. Выборка больных формировалась в результате их целенаправленного отбора и наблюдения. В общей сложности в исследование было включено 96 человек, из которых 46 лица мужского пола молодого возраста с МС и 49 практически здоровых добровольцев молодого возраста мужского пола.

Таким образом, были сформированы следующие группы:

– исследуемая группа ($n = 46$) – пациентов мужского пола, средний возраст пациентов составлял 39,0-40,2 г., окружность талии (ОТ) 104,2-106,9 см, индекс массы тела (ИМТ) 34,2-35,0 кг/м², с МС (артериальная гипертензия 1-3 степени, ожирения 1-2 степени, дислипидемия, НТГ или НГН).

– группа контроля ($n = 49$) – практически здоровые добровольцы мужского пола из числа лиц, проходящих диспансеризацию в клинике ВПТ, средний возраст 35,9-44,0 г., ОТ 85,0-87,0 см, ИМТ 22,6-23,0 кг/м².

В дальнейшем нами проводилось исследование, включающее физикальные, лабораторные и инструментальные методы. Физикальные: общий осмотр, измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ), вычисление индекса массы тела (ИМТ) = вес (кг)/рост (м²). Лабораторные: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование уровней глюкозы, альбумина, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , инсулин, HbA1c в крови и 6-СОМТ в моче. Инструментальные: калиперометрия, измерение АД по методу Короткова, ЭКГ, суточное мониторирование АД, УЗИ печени.

Для статистической обработки результатов исследований была создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 11. Для расчёта результатов исследования применяли стандартные методы описательной статистики с последующим использованием параметрических или непараметрических методов расчёта. Выбор параметрических методов оценки подтверждался наличием у изучаемых переменных закона нормального распределения. При соответствии распределения значений изучаемого показателя закону нормального распределения, достоверность различий между группами определяли с помощью t -критерия. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Для оценки взаимосвязи между двумя показателями использовался корреляционный анализ с вычислением для параметрических методов расчета коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты. В группе пациентов с МС отмечалось статистически значимые различия по индексу массы тела и окружности талии, соответствующие ожирению I-II степени [6], по сравнению с группой контроля (ИМТ 34,2-35 кг/м², 22,6-23 кг/м² соответственно).

Для уточнения степени артериальной гипертензии нами было выполнено суточное исследование артериального давления. Среднее значение систолического артериального давления (САД) у пациентов с МС составило 159,6-161,3 мм рт.ст. и 149,5-155,2 мм рт.ст. днем и ночью соответственно. При этом данный показатель в группе контроля был ниже и соответствовал нормальным значениям – 119,6-121,3 мм рт.ст. днем и 104,2-106 мм рт.ст. ночью. Аналогичные достоверные различия были отмечены по уровню диастолического артериального давления. В дальнейшем было проведено комплексное лабораторное исследование уровня ХС, ЛПВП, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, АЛТ, АСТ, инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c).

Формирующаяся инсулинорезистентность у пациентов с МС в исследуемой группе (инсулин 7,3–18,5 мкЕД/мл, 5,5-6,1 соответственно, глюкоза 6,4-6,6 ммоль/л, 4,9-5,1 ммоль/л соответственно, НОМА 5,0-5,4; 1,2-1,4 соответственно) в условиях ожирения является пусковым механизмом дальнейшего увеличения массы жировой ткани, активации липолиза. Данные патологические изменения приводят к существенному изменению липидограммы вследствие увеличения ТГ, ЛПНП, что и было обнаружено у пациентов с МС (ТГ 2,7-2,9 ммоль/л, ЛПНП 4,1-4,2 ммоль/л).

Согласно полученным результатам у пациентов с МС, отмечалось повышение трансаминаз примерно в 1,5 раза по сравнению с группой контроля (АЛТ 43,7-45,4 ЕД/л, в группе контроля 27,6-30,1 ЕД/л, АСТ 47,9-50,1 ЕД/л, 26,6-29,5 соответственно). Несмотря на незначительные увеличения АСТ и АЛТ, данные значения на фоне гипергликемии, нарушения липидного обмена, повышения уровня свободных жирных кислот (СЖК), имеющейся ИР являются лабораторными признаками НАЖБП у пациентов в исследуемой группе. На фоне липолиза происходит увеличения СЖК и, как следствие, активации окислительного стресса, который стимулирует синтез СРБ и выброс провоспалительных интерлейкинов. Далее, нами были проведены исследования титра ряда маркеров воспаления – острофазового показателя воспаления С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10. Полученные результаты были подвергнуты сравнительному анализу с целью выявления наличия как активного, так и скрытого и бессимптомного воспалительного процесса.

Так как, МС неразрывно связан с хроническим воспалением. Повышенный объем жировой ткани у лиц с МС, в сравнении со здоровыми мужчинами, приводит к избыточной системной продукции провоспалительных цитокинов. У мужчин исследуемой группы уровень провоспалительных цитокинов повышен более чем в 2,5 раза ИЛ-1 (ИЛ-1 5,5-5,9 пг/мл у лиц с МС против 0,6-0,7 пг/мл для группы контроля), в



3,5 раза ИЛ-6 (ИЛ-6 15,2-15,6 пг/мл у лиц с МС против 4,2-4,6 пг/мл для группы контроля) и 4,2 раза ФНО-α (ФНО-α 32,0-32,7 пг/мл у лиц с МС против 7,3-8,0 пг/мл для группы контроля) в сравнении с контрольной группой. Данные нарушения тесно связаны с увеличением ПОЛ у лиц с МС, которое приводит к повышению концентрации АФК, инициирующих внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к усилению экспрессии провоспалительных цитокинов и СРБ. Уровень СРБ в исследуемой группе находится в диапазоне (СРБ 6,2-6,5 г/л) и имеет 9 кратное увеличение, в сравнении с контрольной группой (СРБ 0,6-0,7 г/л), что свидетельствует о высоком риске ССО у мужчин с МС. Результаты исследования титра ИЛ-4 (2,7-3,0 пг/мл) и ИЛ-10 (9,9-10,3 пг/мл), в 3 раза меньше у лиц с МС, в сравнении с контрольной группой (ИЛ-4 7,3-7,6 пг/мл, ИЛ-10 31,2-33,5 пг/мл), что свидетельствует о снижении противовоспалительной активности организма у лиц с МС. Чтобы объяснить такое соотношение, необходимо обратить внимание на уровень метаболита мелатонина 6-COMT. Полученные результаты 6-COMT в исследуемых группах, показали двукратное снижение обеих фракций (день-ночь) у молодых мужчин с МС (6-COMT день 624,7 - 671,3 нг, 6-COMT ночь 1129 - 1160,2 нг), в сравнении с практически здоровыми мужчинами контрольной группы (6-COMT день 1324,4 - 1365,3 нг, 6-COMT ночь 2360,4 - 2411,3 нг), где данные показатели не выходили за пределы референсных значений. Снижение уровня мелатонина сопровождается активацией воспалительного процесса, окислительного стресса, что вызывает увеличение титра провоспалительных цитокинов и СРБ. При проведении корреляционного анализа, была получена отрицательная связь средней силы между 6-COMT (ночь) и СРБ ($r=-0,69$; $p\leq 0,001$). Таким образом, хронический неактивный воспалительный процесс отрицательно влияет на углеводный и липидный обмен, тем самым стимулируя формирование инсулинорезистентности, с последующим дебютом ожирения и МС.

Выводы:

1. Проведенное исследование уровня 6-COMT у мужчин молодого возраста с метаболическим синдромом выявило его двукратное снижение в сравнении с практически здоровыми мужчинами той же возрастной категории. Основными причинами данных изменений по литературным источникам и результатам собственных исследований являются по: нарушение продолжительности сна и освещенности помещений во время сна, гиперкалорийная диета, гиподинамия и сформировавшиеся в дальнейшем ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность и хроническое воспаление.

2. У лиц молодого возраста с МС, обнаружено наличие скрытого вялотекущего воспалительного процесса, в виде снижения уровня противовоспалительных цитокинов (~ в 3 раза) и повышения уровня провоспалительных цитокинов (~ в 2,5-4,2 раза) и СРБ (~ 6 раз). В результате проведенного корреляционного анализа была обнаружена отрицательная связь средней силы между уровнем ночной фракции 6-COMT и СРБ. Данные изменения указывают на то, что снижение экспрессии мелатонина, является одним из значимых факторов, провоцирующих развитие и прогрессировании хронического воспалительного процесса при МС.

3. Мелатонин, являясь универсальным поглотителем свободных радикалов, способным дезактивировать широкий спектр токсических веществ, вызывающих внутриклеточные повреждения и инициирующих воспалительный процесс, выступает эффективным противовоспалительным и антиоксидантным агентом, способствующим замедлению развития и прогрессирования МС. Хроническое воспаление, выявленное у всех лиц с МС, является фактором, усугубляющим долгосрочный прогноз при данной нозологии, и связано с избыточным количеством жировой ткани, продуцирующей провоспалительные факторы.

Литература:

1. Зиммет, П. Актуальность проблемы метаболического синдрома: мнение экспертов / П. Зиммет // Ожирение и метаболизм. – 2008. – №1 – С.44-57.
2. Котив, Б.Н. Юрий Николаевич Шанин (1928-2013): основатель отечественной клинической патофизиологии, анестезиологии и реаниматологии / Б.Н. Котив [и др.] // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т.24, №1. – С.114-120.
3. Крюков, Е.В. Эффективность применения методов традиционной медицины у военнослужащих контрактной службы с метаболическим синдромом / Е.В. Крюков [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т.11, №4. – С.42-45.
4. Лиферов, Р.А. Изменения прессорных факторов и эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией на рабочем месте / Р.А. Лиферов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т.8, №6s1. – С.213.
5. Беспятых, А.Ю. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспятых [и др.]. – М.: Издательство «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 99 с.
6. Парцерняк, А.С. Хроническое воспаление и преждевременное старение – два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии / А.С. Парцерняк, Ю.Ш. Халимов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – №3(67). – С.78-81.
7. Халимов, Ю.Ш. Осложненное течение субарахноидального кровоизлияния с формированием цереброкордиального синдрома и стрессорной гипергликемии / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – №3(67). – С.69-77.
8. Чумакова, Г.А. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №3(107) – С.63-71.
9. Andersen, L.P.H. The Safety of Melatonin in Humans / L.P.H. Andersen, I. Gögenur, J. Rosenberg // Science direct. – Режим доступа: URL <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40261-015-0368-5> (дата обращения – 12.10.2019).
10. Marchesini, G. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / G. Marchesini [et al.] // Journal of hepatology. – 2016. – Vol.2, №5 – P.1388-1402.
11. Al-Ghoul, W.M. Melatonin Plays a Protective Role in Postburn Rodent Gut Pathophysiology / W.M. Al-Ghoul, S. Abu-Shaqra, B.G. Park, N. Fazal // International Journal of Biological Sciences. – 2017. – Vol.6. – P.282-293.
12. Berson, D.M. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock / D.M. Berson, F.A. Dunn, Motoharu Takao // Science. – Режим доступа: URL: <https://science.sciencemag.org/content/295/5557/1070/tab-pdf> (дата обращения – 12.10.2019).