

Л. И. Арчакова, Е. И. Калиновская, Т. Е. Кузнецова, С. А. Новаковская, Т. А. Митюкова,
Е. Л. Рыжковская, О. Е. Полулях, А. А. Басалай, Т. В. Балашевич, Е. В. Фёдорова

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДОВ, ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И КОЖИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА

Аннотация. Проведен сравнительный анализ изменения структурной организации сосудов микроциркуляторного русла кожи и внутренних органов, а также содержания в сыворотке крови крыс адипокинов лептина, адипонектина, резистина при метаболическом синдроме (МС) и на фоне интоксикации, вызванной действием антибиотика антрациклинового ряда доксорубицина. Показано, что микроангиопатии кожи развиваются параллельно и сопоставимы с морфологическими изменениями сосудов внутренних органов, что позволяет использовать пункционную биопсию кожи как диагностический метод для определения характера и степени поражения сосудов внутренних органов при данных состояниях. Морфологические изменения при МС выражаются в гипертрофии мышечных волокон, отеке периваскулярного пространства, спазме артериол микроциркуляторного русла кожи, которые сопровождаются структурной реорганизацией органов и их сосудов по типу дистрофии. При интоксикации доксорубицином в разной степени выраженности преобладают процессы альтерации.

Установлено, что уровень адипокина лептина не всегда сопоставим с количеством жировой ткани. Следовательно, функция лептина не ограничивается регуляцией массы тела, а при процессах токсического генеза возможно усиление секреторной активности жировой ткани без увеличения объема и количества адипоцитов (скорее всего, с защитной целью, учитывая энергорегулирующую функцию данного гормона).

Ключевые слова: доксорубин, метаболический синдром, микроциркуляторное русло, адипокины

Для цитирования: Структурно-функциональные механизмы реактивных изменений сосудов, внутренних органов и кожи при метаболическом синдроме и токсическом действии доксорубицина / Л. И. Арчакова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 283–290. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-283-290>

L. I. Archakova, E. I. Kalinovskaya, T. E. Kuznetsova, S. A. Novakovskaya, T. A. Mityukova,
E. L. Ryzhkovskaya, O. E. Polulyakh, A. A. Basalay, T. V. Balashevich, E. V. Fedorova

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MECHANISMS OF REACTIVE CHANGES IN VASOCONSTRICTORS, INTERNAL ORGANS AND SKIN WITH METABOLIC SYNDROME AND TOXIC ACTION OF DOXORUBICIN

Abstract. A comparative analysis of structural organization changes in skin microcirculatory vessels, serum level of leptin, diponectin, resistin in the case of metabolic syndrome and doxorubicin intoxication was performed. It was shown that hypertrophy of the muscle fibers, perivascular space edema, and skin arteriole spasm in the metabolic syndrome accompanied by a structural reorganization of the organs and their vessels by the type of dystrophy. In the case of doxorubicin intoxication, the alteration processes were dominant. Changes in the level of hormones leptin adiponectin and resistin in the metabolic syndrome and doxorubicin intoxication were multidirectional.

Keywords: doxorubicin intoxication, metabolic syndrome, microcirculatory vessels, adipokines

For citation: Archakova L. I., Kalinovskaya E. I., Kuznetsova T. E., Novakovskaya S. A., Mityukova T. A., Ryzhkovskaya E. L., Polulyakh O. E., Basalay A. A., Balashevich T. V., Fedorova E. V. Structural and functional mechanisms of reactive changes in vasoconstrictors, internal organs and skin with metabolic syndrome and toxic action of doxorubicin. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 283–290 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-283-290>

Введение. Актуальность такой социально значимой проблемы, как наличие метаболического синдрома (МС), определяется угрозой инвалидизации людей работоспособного возраста и снижением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих осложнений [1–3].

При данной патологии отмечается изменение обмена углеводов, жиров и белков, а также развитие сосудисто-метаболических осложнений, включая нарушение трофики сердечной мышцы, повышение уровня АД и др. [1, 4].

Нарушения, приводящие к формированию МС, связаны с накоплением в крови высоких концентраций продуктов углеводного и липидного обмена, продуктов жизнедеятельности гипоксических тканей и гликозилированных белков, истощением детоксикационной системы, что в дальнейшем приводит к интоксикации организма [5]. В этой связи исследование функции адипокинов, которые участвуют в запуске и развитии патологических состояний, представляется одним из перспективных направлений [6, 7]. Так, гормон насыщения лептин действует в гипоталамусе как блокатор синтеза и высвобождения нейропептида Y, вызывающего чувство голода, адипонектин выполняет защитную функцию, повышая чувствительность тканей к инсулину, и оказывает кардиопротективные эффекты [7, 8]. Роль гормона резистина сегодня рассматривается как связующее звено между развитием сахарного диабета и ожирением. Некоторые авторы рассматривают резистин как возможный диагностический маркер сосудистых нарушений [7].

С учетом того что при МС страдают все органы и ткани, представляется логичным провести параллельное изучение влияния интоксикации, вызванной действием химиопрепаратов (в частности, доксорубицина), которые обладают выраженными побочными эффектами.

Оценка морфологических изменений кожи при данной патологии была предпринята с целью поиска маркеров при развитии возможных сосудистых осложнений на системном уровне [6, 9, 10]. В дальнейшем по характеру изменения микроциркуляторного русла кожи определяли риск развития сосудистых осложнений в организме при МС и химиотерапии.

Целью работы являлось изучение роли интоксикации на формирование микроангиопатий – патогенетического звена развития метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования. Работу проводили на половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар разводки вивария Института физиологии НАН Беларуси. Животных содержали в стандартных условиях пищевого и питьевого рациона, при естественном световом дне и свободном доступе к воде и корму.

Все животные были разделены на группы (по 10 шт. в каждой): группа 1 – «метаболический синдром»; группа 2 – «подострая интоксикация доксорубицином»; группа 3 – «хроническая интоксикация доксорубицином» (спустя 2 мес. после последнего введения препарата).

Группой сравнения служили интактные животные, находящиеся в обычных условиях и получающие стандартный рацион вивария.

Для моделирования МС животных в течение 8 недель держали на диете с высоким содержанием жиров и углеводов (S. Gancheva, 2015): к стандартному пищевому рациону вивария дополнительно к суточной дозе корма добавляли 38 % жиров и 17 % углеводов, а питьевую воду заменяли 10 %-ным раствором фруктозы.

Для моделирования подострой доксорубициновой интоксикации животным внутривенно 6 раз в течение 2 недель вводили препарат по 2,5 мг/кг, для моделирования хронической интоксикации – по 2 мг/кг еженедельно в течение 8 недель при кумулятивной дозе 16 мг/кг. Спустя 2 мес. после последней инъекции препарата животных снимали с эксперимента с целью выявления динамики хронического токсического действия доксорубицина.

Уровень общего холестерина и его фракций, в частности триглицеридов, а также содержание фосфора, кальция, магния в сыворотке крови определяли с помощью биохимического анализатора BS-200 (Китай). Электролитный состав крови оценивали по уровню содержания натрия, калия и хлора, используя электролитный анализатор EasyLite PLUS (США).

Уровень гормонов жировой ткани оценивали иммуноферментным методом на ИФ-анализаторе Chem Well (США) с помощью тест-системы фирмы DRG (Германия).

Для проведения световой микроскопии использовали микроскоп MPV2 фирмы Leitz с цифровой камерой Leica DC300F (Германия). Исследованиям подвергались участки внутренних органов (печень, миокард, поджелудочная железа, почки, а также участки кожи бедра). Окрасивание препаратов проводили с помощью гематоксилин-эозина.

Статистическую обработку результатов биохимического и иммуноферментного анализа проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6 (Statsoft Inc., США). Полученные данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки. Для межгруппового сравнения использовали *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Все исследования выполнены согласно правилам биоэтики.

Результаты и их обсуждение. При морфологическом анализе полученного экспериментального материала был отмечен ряд изменений, степень выраженности которых зависела от характера патологического процесса и его локализации. Так, на фоне МС во внутренних органах и в коже отмечалось развитие микроангиопатий, при которых структурная реорганизация органов и их микроциркуляторного русла развивалась синхронно по типу дистрофии. Артериолы и вены были неравномерно расширены и переполнены эритроцитарными массами, наблюдались периваскулярный и интерстициальный отеки, микротромбоз, очаговая полиморфно-клеточная инфильтрация. Выявленные изменения могут быть причиной дальнейшего развития гипоксии органов. При интоксикации доксорубицином преобладали процессы альтерации и гибели клеток на фоне усиленного тромбообразования, окклюзии сосудов и развития ишемии органов. Наиболее выраженные морфологические изменения во всех случаях наблюдались в печени и сердце.

При моделировании МС в тканях печени крыс картина была неоднозначной по сравнению с таковой у интактных животных (рис. 1, *a*). Наряду с практически неизменными участками

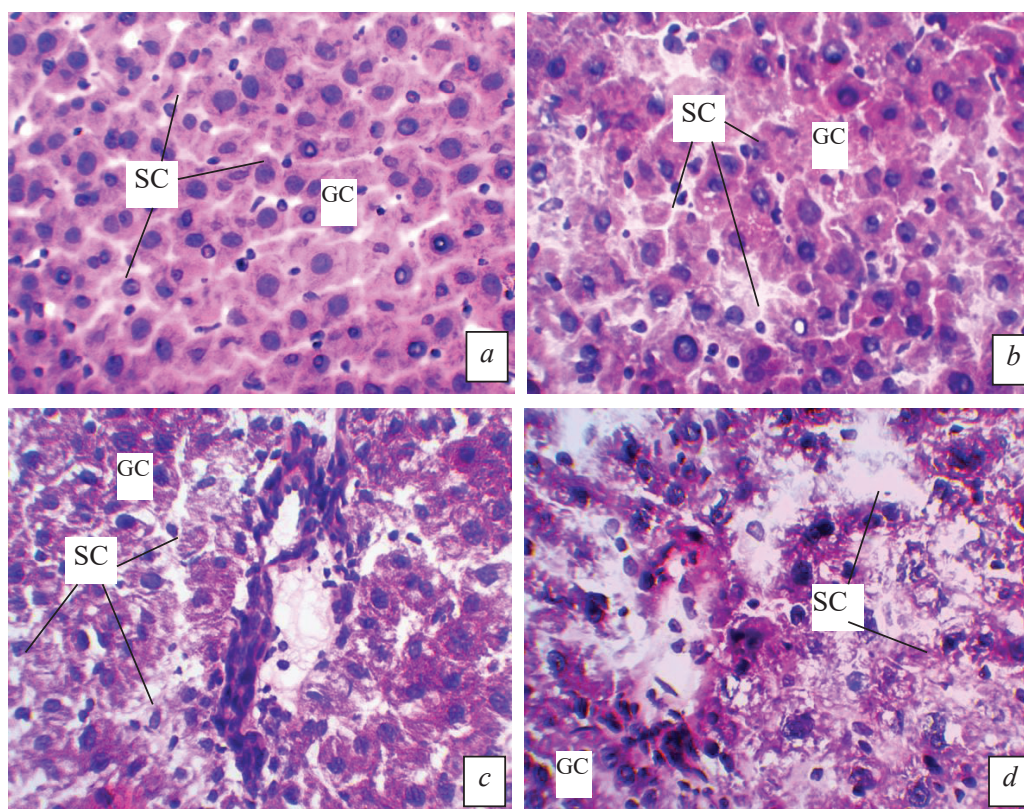


Рис. 1. Морфологические изменения микроциркуляторного русла печени крыс линии Вистар при МС и интоксикации антибиотиком доксорубицином (*a* – контроль, *b* – метаболический синдром, *c* – подострая интоксикация, *d* – хроническая интоксикация). GC – гепатоциты, SC-синусоидный капилляр. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$

Fig. 1. Morphological changes in the microcirculatory bed of the liver of Wistar rats at MS and intoxication with antibiotic doxorubicin (*a* – control, *b* – metabolic syndrome, *c* – subacute intoxication, *d* – chronic intoxication). GC – hepatocytes, SC-sinusoidal capillary. Stained with hematoxylin-eosin. $\times 400$

выявлялись участки паренхимы и стромы органа со значительными как гемодинамическими, так и дистрофическими расстройствами, обусловленными морфофункциональными изменениями гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов, а также мигрирующих в пространство Диссе клеток Купфера (рис. 1, *b*).

После введения доксорубина гидрохлорида в печени крыс в зависимости от продолжительности эксперимента отмечались разной степени нарушения микроциркуляции, которые носили мозаичный характер: участки вазоспазма, ишемических изменений чередовались с участками полнокровия, а в дальнейшем – стазов (рис. 1, *c, d*). По мере прогрессирования патологического процесса в ткани печени превалировали участки полнокровия, практически не наблюдалось функционирующих синусоидов. Максимальные дистрофические и деструктивные изменения гепатоцитов и синусоидных капилляров развивались в печени крыс при хроническом действии доксорубина (рис. 1, *d*).

Гистологическое исследование миокарда крыс при моделировании МС выявило мелкие капилляры миокарда, находящиеся в спавшемся состоянии (рис. 2, *b*). Более крупные сосуды расширены и заполнены эритроцитарными массами и аморфным содержимым. Отмечались перикапиллярный отек и расширение интерстициального пространства вокруг сосудов, гипертрофия эндотелиоцитов и выбухание их в просвет сосудов.

При гистологическом исследовании миокарда крыс, подвергшихся подострому действию доксорубина, в стенке артерий мелкого и среднего калибра выявлены структурные изменения разнонаправленного характера. В одних сосудах отмечалось утолщение стенок за счет отека эн-

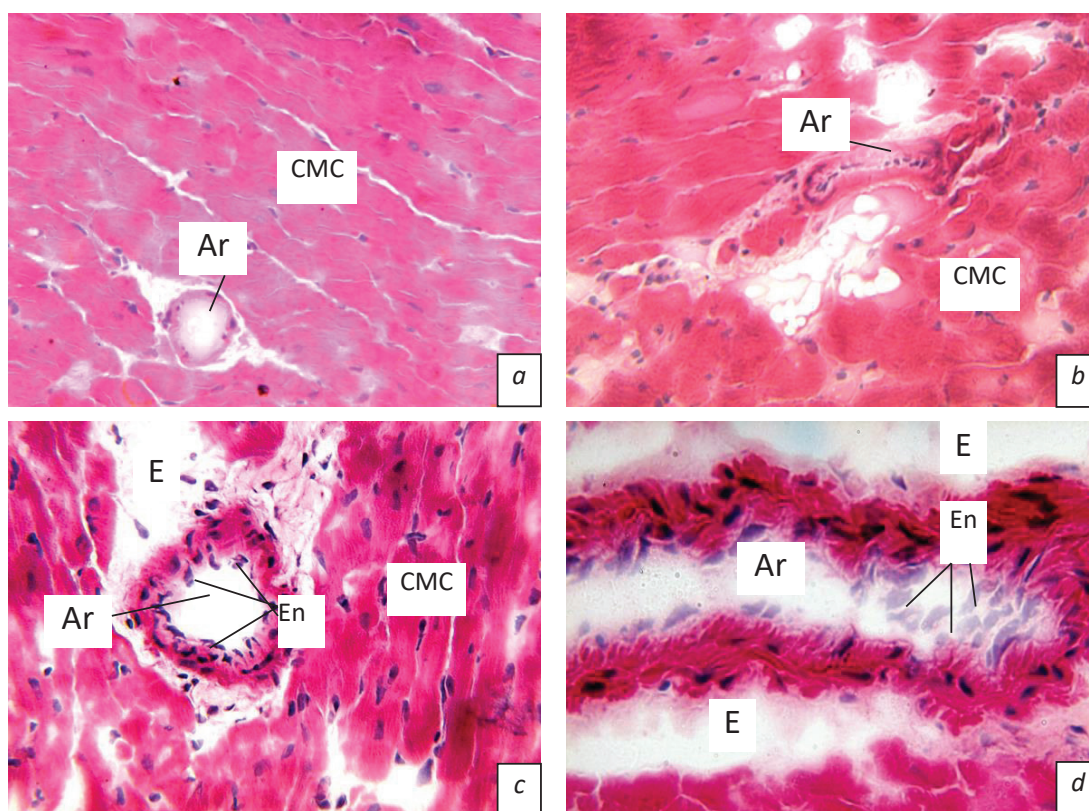


Рис. 2. Морфологические изменения микроциркуляторного русла миокарда крыс линии Вистар при МС и интоксикации антибиотиком доксорубицином (*a* – контроль, *b* – метаболический синдром, *c* – подострая интоксикация, *d* – хроническая интоксикация). En – эндотелиоциты, E – отек периваскулярного пространства, Ar – артериолы, CMC – кардиомиоциты. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$

Fig. 2. Morphological changes in the microcirculatory bed of the myocardium of Wistar rats at MS and intoxication with antibiotic doxorubicin (*a* – control, *b* – metabolic syndrome, *c* – subacute intoxication, *d* – chronic intoxication). En – endotheliocytes, E – edema of perivascular space, Ar – arterioles, CMC – cardiomyocytes. Stained with hematoxylin-eosin. $\times 400$

дотелиоцитов и выбухания их в просвет сосудов, в других – уплотнение ядер эндотелиальных клеток за счет конденсации гетерохроматина и их сморщивания. Некоторые сосуды находились в спазмированном состоянии. Сосудистая стенка венул была истонченной и фрагментированной и на большом протяжении отмечалось ее разрушение вследствие усиленного клазматоза. Кроме того, наблюдались отек и коллагенизация перикапиллярного пространства интерстиция миокарда (рис. 2, *c*). Гистологическое исследование миокарда крыс после хронического действия доксорубина выявило картину некробиотического поражения эндотелиоцитов сосудистой стенки артерий мелкого и среднего калибра и венозных капилляров (рис. 2, *d*).

Утолщение эндотелиальной выстилки сосудов было обусловлено дистрофией эндотелиальных клеток и выбуханием их в просвет сосудов, утолщением базальной мембраны и подэндотелиального слоя внутренней оболочки артериол. Гладкомышечные клетки стенок артериол также претерпели дистрофические изменения, вследствие чего сосудистая стенка стала рыхлой и отечной.

В большинстве сосудов микроциркуляторного русла отмечался распад эндотелиоцитов и сдувание их в просвет сосуда. Многие артериолы находились в спазмированном состоянии. Отек перикапиллярного пространства сосудов сопровождался его коллагенизацией. Микроангиопатии кожи развивались параллельно и по характеру изменений были сопоставимы с морфологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла внутренних органов (рис. 3).

При содержании экспериментальных животных на 8-недельной диете с высоким содержанием жиров и углеводов у них развивался МС и формировались микроангиопатии.

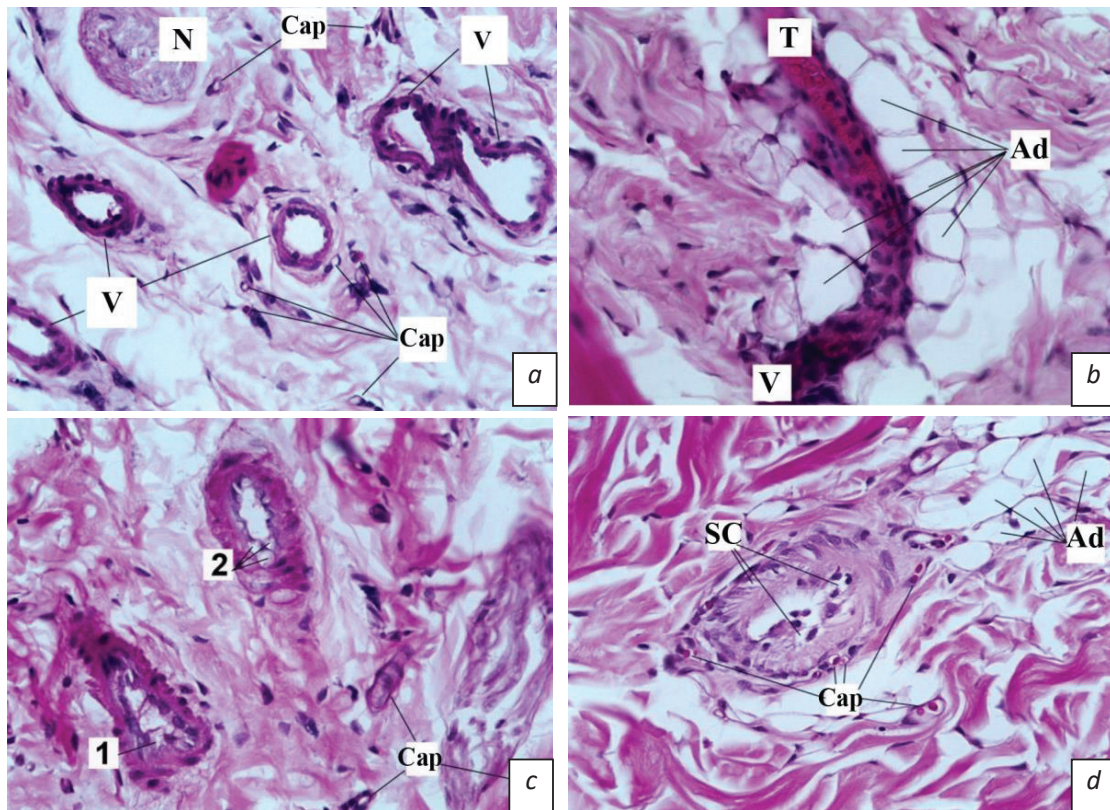


Рис. 3. Морфологические изменения микроциркуляторного русла кожи крыс линии Вистар при МС и интоксикации антибиотиком доксорубицином (*a* – контроль, *b* – метаболический синдром, *c* – подострая интоксикация, *d* – хроническая интоксикация). V – сосуды; Cap – капилляры; N – нервный ствол; T – тромб; AD – адипоциты; SC – гладкомышечные клетки; 1, 2 – утолщение стенки сосуда. Окраска гематоксилин-эозином. ×400

Fig. 3. Morphological changes in the microcirculatory bed of Wistar rats in MS and antibiotic intoxication with doxorubicin (*a* – control, *b* – metabolic syndrome, *c* – subacute intoxication, *d* – chronic intoxication). V – vessels; Cap – capillaries; N – nerve trunks; T – thrombus; AD – adipocytes; SC – smooth muscle cells; 1, 2 – thickness of the vessels wall. Stained with hematoxylin-eosin. ×400

Системное введение доксорубина на разных этапах развития патологии вызывало нарушение гемодинамики кожи крыс – дилатацию и полнокровие микрососудов артериального и венозного русла, пролиферацию и дистрофические изменения эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, сдвиг эритроцитов.

У животных экспериментальных групп изменилось также содержание гормонов жировой ткани по сравнению с контролем (см. таблицу). Как видно из таблицы, при подострой интоксикации доксорубином произошло достоверное повышение уровня резистина, что коррелирует с морфологическими изменениями в сосудистом русле миокарда, выражающимися в истончении и разрушении сосудистой стенки, некротическом распаде эндотелиоцитов (см. рис. 2).

Этот факт, а также полученные другими исследователями сведения о стимуляции резистинного механизма воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает возможность рассматривать его как маркер или даже этиологический фактор развития сосудистых осложнений при состояниях воспалительного и токсического генеза.

Изменение уровня гормонов жировой ткани и эндотелина в сыворотке крови крыс с метаболическим синдромом и при интоксикации доксорубином ($X_{cp} \pm S_{cp}$)

Changes in the level of hormones of adipose tissue and endothelin in the blood serum of rats with metabolic syndrome and with doxorubicin intoxication ($X_{cp} \pm S_{hsr}$)

Гормон, нг/мл	Экспериментальная группа			
	Контроль (n = 8)	Метаболический синдром (n = 10)	Подострая интоксикация доксорубином (n = 9)	Хроническая (спустя 2 мес.) интоксикация оксорубином (n = 7)
Адипонектин	0,86 ± 0,03	0,90 ± 0,05	0,75 ± 0,09 [↓]	1,24 ± 0,05* [↑]
Лептин	0,35 ± 0,05	0,19 ± 0,05 [↓]	1,44 ± 0,30* [↑]	0,34 ± 0,06
Резистин	82,40 ± 6,08	71,18 ± 3,04 [↓]	147,3 ± 15,30* [↑]	86,40 ± 12,80

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с группой контроля; ↓, ↑ – снижение и увеличение уровня гормонов соответственно.

Развитие лептинорезистентности при подострой интоксикации доксорубином свидетельствует о том, что функции лептина не ограничиваются регуляцией массы тела, а при процессах токсического генеза может наблюдаться усиление секреторной активности жировой ткани без увеличения объема и количества адипоцитов (скорее всего, с защитной целью, учитывая энергорегулирующую функцию данного гормона).

Разнонаправленный характер изменения содержания адипонектина отмечался только при подострой и хронической интоксикации доксорубином. Поскольку адипонектин обладает кардиопротективными и противовоспалительными функциями, повышение его уровня при хронической интоксикации может являться защитным механизмом. Предположение о том, что в последнем случае происходят менее тяжелые нарушения, подтверждается и морфологически.

Заключение. Наиболее ранние и выраженные морфологические изменения при МС и доксорубиновой интоксикации происходят в печени и миокарде. Развитие ангиопатий в сердце и печени крыс при подостром действии доксорубина характеризуется прогрессированием процессов альтерации сосудов микроциркуляторного русла, приводящих к их разрушению и гибели. Указанные процессы протекают на фоне усиленного тромбообразования, окклюзии сосудов и развития ишемии органов.

Микроангиопатии кожи развиваются параллельно и по характеру морфологических изменений сопоставимы с микроангиопатиями внутренних органов, что позволяет использовать пункционную биопсию кожи как диагностический метод для определения характера и степени поражения сосудов внутренних органов при данных состояниях.

Уровень адипокина лептина не всегда сопоставим с количеством жировой ткани. Следовательно, функция лептина не ограничивается регуляцией массы тела, а при процессах токсического генеза может происходить усиление секреторной активности жировой ткани без увеличения объема и количества адипоцитов (скорее всего, с защитной целью, учитывая энергорегулирующую функцию данного гормона).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Груздева [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 5. – С. 560–563.
2. Мичурина, С. В. Морфологические изменения в печени крыс Вистар с моделью алиментарного ожирения / С. В. Мичурина, Д. В. Васендин, И. Ю. Ищенко // Вестн. Иванов. мед. акад. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 19–22.
3. Wyatt, H. R. Update on treatment strategies for obesity / H. R. Wyatt // Clin. Endocrinol. Metabol. – 2013. – Vol. 98, N 4. – P. 1299–1306. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3115>
4. Новаковская, С. А. Морфофункциональные особенности развития микроангиопатий миокарда при метаболическом синдроме и действии доxorубина / С. А. Новаковская, Е. И. Калиновская, Л. И. Арчакова // Строение организма человека и животных в норме, патологии и эксперименте : сб. науч. работ, посвящ. 85-летию со дня рождения проф. А. С. Леонтьева / под ред. Т. М. Студеникиной, И. А. Мельникова, В. С. Гайдука. – Минск, 2017. – С. 143–148.
5. Assays for the measurement of lipid peroxidation / A. C. Gasparovic [et al.] // Cell senescence. Methods in molecular biology (methods and protocols) / ed. : L. Galluzzi, I. Vitale, O. Kepp, G. Kroemer. – Totowa, 2013. – Vol. 965. – P. 283–296.
6. Морфологические особенности поражения микроциркуляторного русла и характер изменения уровня гормона жировой ткани висфатина у крыс на модели алиментарного ожирения / Е. И. Калиновская [и др.] // Журн. Гродн. мед. ун-та. – 2015. – № 4. – С. 48–53.
7. Косыгина, А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 44–50.
8. Oral leptin supplementation throughout lactation in rats prevents later metabolic alterations caused by gestational calorie restriction / N. Szostaczuk [et al.] // Inter. J. Obesity. – 2017. – Vol. 41, N 3. – P. 360–371. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.241>
9. Кубарко, А. И. Контрастно-цветовая чувствительность зрения как биомаркер состояния гемодинамики в сосудах системного и микроциркуляторного русла / А. И. Кубарко, Н. П. Кубарко, Ю. А. Кубарко // Здравоохранение. – 2014. – № 9. – С. 57–66.
10. Detecting hypertensive retinopathy using retinal vascular geometry / A. Triantafyllou [et al.] // Hypertens. – 2015. – Vol. 33, e-Suppl. 1. – P. e102. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467625.92095.c6>

References

1. Gruzdeva O. V., Dyleva Y. A., Antonova L. V., Matveeva V. G., Uchasova E. G., Fanaskova E. V., Karetnikova V. N., Ivanov S. V., Barbarash O. L., Akbasheva O. E. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2017, vol. 163, no. 5, pp. 608–611. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3860-5>
2. Michurina S. V., Vasendin D. V., Ishchenko I. Yu. Liver morphological alterations in Wistar rats with alimentary obesity model. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy], 2014, vol. 19, no. 4, pp. 19–22 (in Russian).
3. Wyatt H. R. Update on treatment strategies for obesity. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, vol. 98, no. 4, pp. 1299–1306. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3115>
4. Novakovskaya S. A., Kalinovskaya E. I., Archakova L. I. Morphological and functional specifics in the development of microangiopathies in the myocardium of rats with metabolic syndrome under the action of doxorubicin. *Stroenie organizma cheloveka i zhyvotnykh v norme, patologii i eksperimente: sbornik nauchnykh rabot, posvyashchennykh 85-letiyu so dnya rozhdeniya professora A. S. Leontyuka* [The structure of the human body and animals in health, pathology and experiment: a collection of scientific works dedicated to the 85th anniversary of the birth of Professor A. S. Leontyuk]. Minsk, 2017, pp. 143–148 (in Russian).
5. Gasparovic A. C., Jaganjac M., Mihaljevic B., Sunjic S. B., Zarkovic N. Assays for the measurement of lipid. *Cell Senescence. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Vol. 965. Totowa, 2013, pp. 283–296.
6. Kalinovskaya E. I., Kuznetsova I. V., Khapalyuk A. V., Kondrashova S. B., Pavlovets L. V., Blagun E. V., Les'ko E. S., Derevyanko I. A. Morphological features of the damage of microvasculature and changes in the levels of adipose tissue hormone visfatin in rat model of alimentary obesity. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno Medical University*, 2015, no. 4, pp. 48–53 (in Russian).
7. Kosygina A. V., Vasyukova O. V. New in the pathogenesis of obesity: adipokiny – hormones of adipose tissue. *Problemy endokrinologii – 2009* [Problems of endocrinology], 2009, vol. 55, no. 1, pp. 44–50 (in Russian).
8. Szostaczuk N., Priego T., Palou M., Palou A., Picó C. Oral leptin supplementation throughout lactation in rats prevents later metabolic alterations caused by gestational calorie restriction. *International Journal of Obesity*, 2017, vol. 41, no. 3, pp. 360–371. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.241>
9. Kubarko A. I., Kubarko N. P., Kubarko Yu. A. Contrast-color sensitivity as biomarker of hemodynamic condition in systemic circulation and in small vessels. *Zdravoookhranenie = Healthcare*, 2014, no. 9, pp. 57–66 (in Russian).
10. Triantafyllou A., Al-Diri B., Anyfanti P., Hunter A., Douma S. Detecting hypertensive retinopathy using retinal vascular geometry. *Hypertens*, 2015, vol. 33, e-Suppl. 1, p. e102. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467625.92095.c6>

Информация об авторах

Арчакова Людмила Ивановна – д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: novakovskaya@tut.by

Калиновская Елена Игоревна – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Кузнецова Татьяна Евгеньевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tania_k@mail.ru

Новиковская Светлана Алексеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: novakovskaya@tut.by

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com

Рыжковская Елена Леонидовна – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ryzhkovskaya@mail.ru

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: reanzy@yandex.ru

Басалай Анастасия Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Балашевич Татьяна Викторовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tbalashevich@bk.ru

Фёдорова Екатерина Викторовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tania_k@mail.ru

Information about the authors

Lyudmila I. Archakova – Dr. Sc. (Biol.), Chief researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: novakovskaya@tut.by

Elena I. Kalinovskaya – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Tatyana E. Kuznetsova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tania_k@mail.ru

Svetlana A. Novakovskaya – Ph. D. (Med.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: novakovskaya@tut.by

Tatyana A. Mityukova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com

Elena L. Ryzhkovskaya – Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ryzhkovskaya@mail.ru

Olga E. Poluliah – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reanzy@yandex.ru

Anastasiya A. Basalay – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Tatiana V. Balashevich – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tbalashevich@bk.ru

Ekaterina V. Fedorova – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tania_k@mail.ru