

degree of dysbiosis ($p \leq 0.05$), which impaired the protective functions of the intestinal mucosal barrier. **Conclusions.** Thus, the analysis of the obtained data indicates the existence of a relationship between the increase of the degree of dysbiosis, the quantitative content of matrix metalloproteinases MMR-1,-9 of blood serum and the aggravation of epithelial damage of the large intestine, most pronounced in patients with UC. The detected changes have a negative prognosis regarding the course and progression of intestinal diseases and require the development of advanced therapy.

Key words: microbiota, matrix metalloproteinases, mucous membrane, mucins, colon, relationship.

ORCID and contributionship: / ORCID автора та його внесок до статті:

Kyrian O. A.: <https://orcid.org/0000-0003-4855-4208> ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kyrian Olena Anatoliivna / Кир'ян Олена Анатоліївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str / Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: 0954503535 / Тел.: 0954503535

E-mail: hel_kirjan@i.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 14.08.2023 / Стаття надійшла 14.08.2023 року

Accepted 01.02.2024 / Стаття прийнята до друку 01.02.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-179-184

UDC 616.37:613.863]–092.9–092:612.345

Kovaltsova M. V., Kucheriavchenko M. O., Hulieva V. K., Buha V. V., Boiko I. S., Sliusarenko D. S., Butko V. V.

BIOCHEMICAL CHANGES IN THE ENDOCRINE PART OF THE PANCREAS UNDER THE EFFECT OF A HYPERCALORIC DIET IN THE EXPERIMENT

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

mv.kovaltsova@knmu.edu.ua

Hypercaloric nutrition of rats negatively affects the functional state of the endocrine part of the pancreas and leads to an imbalance in blood plasma parameters. Malnutrition leads to hyperinsulinemia, while glycemia levels remain elevated, requiring the production of even more insulin by pancreatic β -cells. Gradually, chronic compensatory hyperinsulinemia develops, which is secondary and has an adaptive value for reducing glycemia. The absence of adequate glucose levels for insulin release leads to a shift in the balance between hormones towards counterinsulin factors that stimulate lipolysis, glycolysis, and gluconeogenesis, with the subsequent development of hyperglycemia. High levels of unesterified fatty acids inhibit glycolysis. Ultimately, the metabolism of fatty acids produces ketone bodies, which reflect intracellular glucose deficiency and, under conditions of oxygen deficiency, can damage cell membranes and disconnect oxidation and phosphorylation in the mitochondria of cells. High levels of unesterified fatty acids and glucose have a joint inhibitory effect on the use of each other as an energy source: when unesterified fatty acids are available as energy substrates, their metabolism causes high levels of acetyl-CoA in mitochondrial cells, which leads to impaired use of glucose as an energy source. The established hormonal-substrate relationships due to the consumption of excessive amounts of fats and carbohydrates in the diet of rats reflect pancreatic hyperfunction and associated metabolic disorders, which is a risk factor for the development of functional pancreatic disorders in animals.

Key words: hypercaloric diet, endocrine part, pancreas, rats, experiment.

Connection of the publication with planned research works.

The publication is related to the research work "Pathogenesis of the effect of exogenous harmful factors on the morphofunctional state of the pancreas", state registration number 012U002381.

Introduction.

Pancreatic gland pathology (PG) is a category of socially significant diseases with epidemic growth and prevalence. Disorders of the endocrine function of the pancreas often lead to serious metabolic disorders and severe complications [1]. Pancreatic pathology resulting

from overeating is a multifactorial disease that has both genetic and exogenous and endogenous components. Scientists suggest that exposure to endocrine factors and chemicals can alter the structure and function of adipose tissue, liver, pancreas, gastrointestinal tract, and brain, thus changing the control point for metabolic control [2]. The importance of oxidative stress reactions associated with hyperglycemia in the phenomenon of «metabolic memory» is also known. Scientists have clarified the main pathways of changes in glucose metabolism, oxidative damage to pancreatic β -cells, and endothelial dysfunction due to oxidative stress [3].

Some publications suggest that excessive nutrition leads to metabolic syndrome and the development of type 2 diabetes [4, 5]. However, many aspects of this problem remain insufficiently understood.

The aim of the study.

Determination of the functional state of the endocrine part of the pancreas in rats with irrational nutrition with an increased amount of nutrients.

Object and research methods.

The scope of the study included experiments on a population of WAG/G Sto rats (20 animals), which were divided into two groups. Rats of group 1 received a high-calorie diet for 33±0.8 days, and animals of group 2 (control) received a balanced diet according to the diet.

To assess the activity of the pancreas, the serum insulin content was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Insulin Elisa Kit DRA reagent kit (Germany), corticosterone by enzyme-linked immunosorbent assay using the Corticosterone EIA Kit reagent kit from Enzo (Life Sciences) (Germany), glucose by the enzymatic (glucose oxidase) method using reagent kits from Filist-Diagnostics (Dnipropetrovsk), non-esterified fatty acids (NEFA) by the spectrophotometric method, ketone bodies (KB) by the spectrophotometric method of Natalson, monoamines by the spectrofluorometric method. All manipulations on rats, as well as withdrawal of animals from the experiment by decapitation, were performed using thiopental anesthesia following the national «General Ethical Principles of Animal Research» (Ukraine, 2001), which are consistent with the provisions of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 18. 03.86), as well as the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association (1964-2000), the Charter of the Ukrainian Association for Bioethics and GLP standards (1992).

Research results and their discussion.

We previously studied the negative effect of a hypercaloric diet on the exocrine part of the pancreas [6].

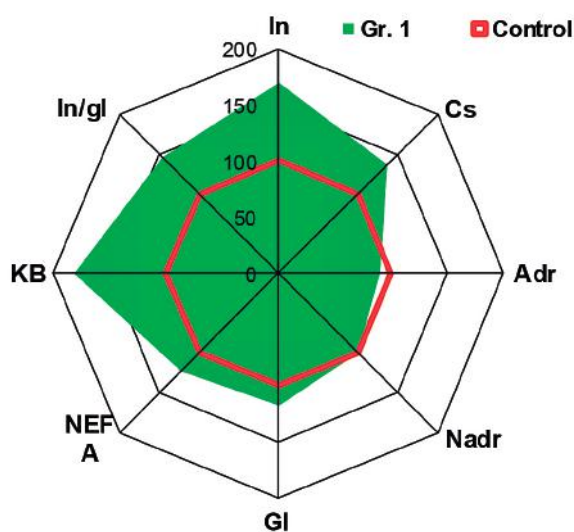


Figure – The content of hormones and substrates in the blood serum of rats of the main group (in % of the standard):

Notes: In – insulin, Cs – corticosterone, ADr – adrenaline, NAdr – nor-adrenaline, GI – glucose, NEFA – non-esterified fatty acids, KB – ketone bodies, In/gl – insulin/glucose ratio.

Table – Changes in the level of hormones and substrates in the blood serum of animals of group 1 (in % of the number of animals)

Indicators	Level dynamics	% of animals of the main group from the control
Insulin (n=10)	Increase	100***
	Decrease	0
	Normal	0
Adrenalin (n=10)	Increase	30±14,5
	Decrease	50±15,8
	Normal	20±12,6
Corticosterone (n=10)	Increase	90±9,5***
	Decrease	10±9,5
	Normal	0
Glucose (n=10)	Increase	100***
	Decrease	0
	Normal	0
NEFA (n=10)	Increase	70±14,5
	Decrease	0
	Normal	30±14,5
Ketone bodies (n=10)	Increase	90±9,5***
	Decrease	0
	Normal	10±9,5

Note: *** – p<0.001 compared to the control group.

To evaluate the state of the incremental function of the pancreas, we studied the level of insulin in the blood serum, and, given its importance in the regulation of all types of metabolism, we also studied the content of counterinsulators and some substrates that reflect the state of metabolism, the assessment of which is essential for determining the sufficiency of the endocrine function of the pancreas to ensure the normal vital activity of experimental animals. The results of the biochemical study indicate (figure, table) that in the rats of the main group an increase in blood glucose was noted, which is 6.3±0.1 mmol/L, p<0.001 (control 5.4±0.1 mmol/L). A high level of insulin was observed: the index of the 1st group was 23.8±1.1 μU/ml, p<0.001; control group – 14.0±0.4 μU/ml. Hyperglycemia and hyperinsulinemia of rats of group 1 is combined with hypercorticosteronemia, which is 41.4±2.3 ng/ml, p<0.001 compared to the index of animals of the control group 30.4±0.8 ng/ml. An increase in corticosterone levels indicates intracellular glucose deficiency and causes activation of catabolic processes: an increase in NEFA (main: 0.5±0.02 mmol/L; control: 0.4±0.04) and KB (main: 1.4±0.1 mmol/L, p<0.001; control: 0.7±0.03 mmol/L).

Based on the study's results, the effect of a hypercaloric diet on the functional state of the endocrine part of the pancreas can be summarized as follows. Eating food with excessive carbohydrate content leads to hyperinsulinemia. However, because the glycemic level remains elevated, the development of insulin resistance of insulin-dependent tissues can be assumed in animals [7]. Thus, excessive dietary glucose intake, insufficient tissue glucose consumption, and excessive glucose production by these tissues lead to hyperglycemia, which requires the production of even more insulin by pancreatic β-cells. Gradually, chronic compensatory hyperinsulinemia develops, which is secondary and has an adaptive value for reducing glycemia. It is known that hyperglycemia induces the production of oxygen

free radicals in concentrations that have a toxic effect (glucose toxicity) on pancreatic β -cells, which can lead to degeneration and their death while reducing insulin secretion, which in turn promotes the activation of gluconeogenesis. The lack of adequate glucose levels and insulin release leads to a shift in the balance between hormones towards counterinsulin factors that stimulate lipolysis, glycolysis, and gluconeogenesis, with the subsequent development of hyperglycemia. High levels of NEFA inhibit glycolysis (by inhibiting pyruvate dehydrogenase). A decrease in its intensity in β -cells leads to a decrease in the formation of ATP, which is the most important stimulator of insulin secretion, resulting in hypoinsulinemia. In addition, an increase in NEFA levels can have a direct toxic effect (lipotoxicity) on β -cells by increasing the rate of nitric oxide formation, which disrupts β -cell function, causes a progressive decrease in their mass, significantly enhances apoptosis in β -cells, and, ultimately, can cause their death, which naturally leads to hypoinsulinemia. Ultimately, the metabolism of fatty acids produces KBs, which reflect intracellular glucose deficiency and, under conditions of oxygen deficiency, can damage cell membranes and uncouple oxidation and phosphorylation in cell mitochondria. High levels of NEFA and glucose have a joint inhibitory effect on the use of each other as an energy source: when NEFA is available as energy substrates, their metabolism

causes high levels of acetyl-CoA in mitochondria, which leads to impaired use of glucose as an energy source [7].

Conclusions.

Eating food with an excess of nutrients leads to incretory dysfunction of the pancreas. The analysis of the content of hormones and substrates in the blood serum showed that all rats with a dietary excess of glucose and fats have high insulin levels in combination with hypercorticotesteronemia, which indicates intracellular glucose deficiency and causes activation of catabolic processes. This is evidenced by an increase in serum glucose levels and NEFA and KB levels. The established hormonal-substrate relationships due to overeating reflect the hyperfunction of the pancreas and associated metabolic disorders, which is a risk factor for the development of functional disorders of the pancreas in rats.

Prospects for further research.

The results of the study indicate the prospects of further scientific developments in this area, since today the issues of changes in the pancreas not only in rats but also in their offspring, the study of the possibility of using complex preventive and therapeutic measures aimed at improving the endocrine part of the pancreas in case of impaired glucose tolerance or the development of diabetes mellitus in animals remain unexplored.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-179-184

УДК 616.37:613.863]-092.9-092:612.345

Ковальцова М. В., Кучерявченко М. О., Гулієва В. Х., Буга В. В.,

Бойко І. С., Слюсаренко Д. С., Бутко В. В.

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ДІЇ ГІПЕРКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

mv.kovaltsova@knmu.edu.ua

Гіперкалорійне харчування щурів негативно впливає на функціональний стан ендокринної частини підшлункової залози, призводить до дисбалансу показників плазми крові. Порушення харчування призводить до гіперінсулінемії, при цьому рівень глікемії залишається підвищеним, що вимагає вироблення ще більшої кількості інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Поступово розвивається хронічна компенсаторна гіперінсулінемія, яка є вторинною і має пристосувальне значення для зменшення рівня глікемії. Відсутність адекватного рівня глюкози викиду інсуліну призводить до зрушення рівноваги між гормонами в бік контрінсулярних факторів, стимулюючих ліполіз, гліколіз та глюконеогенез, з подальшим розвитком гіперглікемії. Високий рівень неетерифікованих жирних кислот інгібує гліколіз. У кінцевому рахунку, при метаболізмі жирних кислот утворюються кетонів тіла, які і відбивають внутрішньоклітинний дефіцит глюкози, і в умовах дефіциту кисню можуть пошкоджувати клітинні мембрани та роз'єднувати окислювання і фосфорилування у мітохондріях клітин. Високі рівні неетерифікованих жирних кислот та глюкоза надають спільний гальмівний вплив на використання один одного як джерела енергії: при доступності неетерифікованих жирних кислот у якості енергосубстратів, їх метаболізм обумовлює високий рівень ацетил-КоА у клітинах мітохондрій, що призводить до порушення використання глюкози як джерела енергії. Встановлені гормонально-субстратні взаємини внаслідок вживання надмірної кількості жирів та вуглеводів у харчуванні щурів відображають гіперфункцію підшлункової залози та пов'язані з цим порушення обміну речовин, що є фактором ризику розвитку функціональних розладів підшлункової залози у тварин.

Ключові слова: гіперкалорійна дієта, ендокринна частина, підшлункова залоза, щури, експеримент.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Публікація має зв'язок з науково-дослідною роботою «Патогенез впливу екзогенних шкідливих факто-

рів на морфофункціональний стан підшлункової залози», № державної реєстрації 012U002381.

Вступ.

Патологія підшлункової залози (ПЗ) відноситься до категорії соціально значущих захворювань з епідеміч-

ними темпами зростання і поширеності. Розлади ендокринної функції ПЗ часто призводить до серйозних порушень обміну речовин і важких ускладнень [1]. Патологія ПЗ, яка виникає внаслідок переїдання є багатофакторним захворюванням, яке має як генетичні, так і екзо- та ендogenous компоненти. Вчені припускають, що вплив ендокринних чинників та хімічних речовин можуть змінити структуру і функцію жирової тканини, печінки, підшлункової залози, шлунково-кишкового тракту та мозку, таким чином змінюючи контрольну точку для контролю метаболізму [2]. Також відомо значення реакцій окислювального стресу, пов'язаних із гіперглікемією, у контексті феномену «метаболічної пам'яті». Науковцями уточнені основні шляхи зміни метаболізму глюкози, окисного пошкодження β -клітин підшлункової залози та ендотеліальної дисфункції внаслідок окислювального стресу [3]. Деякі публікації свідчать, що надмірне харчування призводить до метаболічного синдрому та розвитку цукрового діабету 2 типу [4, 5]. Проте ще багато аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо з'ясованими.

Мета дослідження.

Визначення функціонального стану ендокринної частини ПЗ у щурів при нераціональному харчуванні з підвищеною кількістю нутрієнтів.

Об'єкт і методи дослідження.

Об'єкт досліджень включав експерименти на популяції щурів WAG/G Sto (20 голів), яких було поділено на 2 групи. Щури 1-ї групи протягом $33 \pm 0,8$ діб у раціоні харчування отримували висококалорійну дієту, а тварини 2-а групи (контрольна) отримували збалансоване харчування згідно з раціоном.

Для оцінки активності ПЗ визначали в сироватці крові вміст інсуліну імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Insulin Elisa Kit DRA (Німеччина), кортикостерону імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Corticosterone EIA Kit фірми Enzo (Life Sciences) (Німеччина), глюкози ферментативним (глюкозооксидазним) методом за допомогою наборів реагентів фірми «Філіст-Діагностика» (Дніпропетровськ), вільних неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) спектрофотометричним

Таблиця – Зміни рівня гормонів та субстратів в сироватки крові у тварин 1-ї групи (у % від кількості тварин)

Показники	Динаміка рівня	% тварин основної групи від контролю
Інсулін (n=10)	Підвищення	100***
	Зниження	0
	Норма	0
Адреналін (n=10)	Підвищення	$30 \pm 14,5$
	Зниження	$50 \pm 15,8$
	Норма	$20 \pm 12,6$
Кортикостерон (n=10)	Підвищення	$90 \pm 9,5^{***}$
	Зниження	$10 \pm 9,5$
	Норма	0
Глюкоза (n=10)	Підвищення	100***
	Зниження	0
	Норма	0
НЕЖК (n=10)	Підвищення	$70 \pm 14,5$
	Зниження	0
	Норма	$30 \pm 14,5$
Кетонів тіла (n=10)	Підвищення	$90 \pm 9,5^{***}$
	Зниження	0
	Норма	$10 \pm 9,5$

Примітка: *** – $p < 0,001$ порівняння з групою контролю.

методом, кетонів тіл (КТ) спектрофотометричним методом Натальсона, моноамінів спектрофлюориметричним. Усі маніпуляції на щурах, а також виведення тварин із експерименту шляхом декапітації проводилися з використанням тіопенталового наркозу згідно національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.86), а також Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000), Статутом Української асоціації з біоетики та нормами GLP (1992).

Результати дослідження та їх обговорення.

Раніше нами було досліджено негативний вплив гіперкалорійної дієти на екзокринну частину ПЗ [6]. Для оцінки стану інкреторної функції ПЗ було досліджено рівень інсуліну у сироватці крові, а, враховуючи його значущість у регуляції всіх видів обміну речовин, також вивчено вміст контрінсулярів та деяких субстратів, що відображають стан обміну, оцінка якого важлива для визначення достатності ендокринної функції ПЗ для забезпечення нормальної життєдіяльності експериментальних тварин. Результати біохімічного дослідження свідчать (рисунк, таблиця), що у щурів основної групи відмічено збільшення в крові глюкози, яка складає $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,001$ (контроль $5,4 \pm 0,1$ ммоль/л). Спостерігається високий рівень інсуліну: показник 1-ї групи дорівнює $23,8 \pm 1,1$ мкОД/мл, $p < 0,001$; групи контролю $14,0 \pm 0,4$ мкОД/мл. Гіперглікемія та гіперінсулінемія щурів 1-ї групи поєднується з гіперкортикостеронемією, яка складає $41,4 \pm 2,3$ нг/мл, $p < 0,001$ в порівнянні із показником тварин групи контролю $30,4 \pm 0,8$ нг/мл. Підвищення рівня кортикостерону свідчить про внутрішньоклітинний дефіцит глюкози та обумовлює активацію процесів катаболізму: підвищення рівня НЕЖК (основна: $0,5 \pm 0,02$

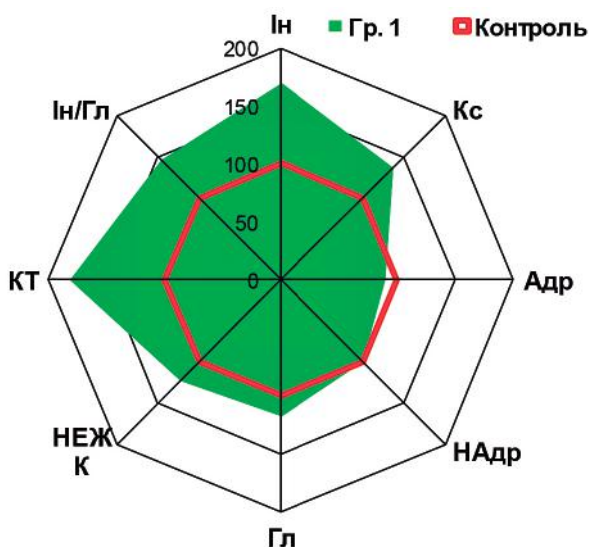


Рисунок – Вміст гормонів та субстратів в сироватці крові у щурів основної групи (у % від нормативу):

Примітки: Ін – інсулін, Кс – кортикостерон, Адр – адреналін, НАдр – норадреналін, Гл – глюкоза, НЕЖК – неестерифіковані жирні кислоти, КТ – кетонів тіла, Ін/Гл – відношення інсулін/глюкоза.

ммоль/л; контроль: $0,4 \pm 0,04$) та КТ (основна: $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,001$; контроль: $0,7 \pm 0,03$ ммоль/л).

На підставі результатів дослідження вплив гіперкалорійної дієти на функціональний стан ендокринної частини ПЗ можна представити таким чином. Вживання їжі з надмірним вмістом вуглеводів призводить до гіперінсулінемії. Однак у зв'язку з тим, що рівень глікемії залишається підвищеним, у тварин можна припустити розвиток інсулінорезистентності інсулінозалежних тканин [7]. Отже, надмірне надходження глюкози з їжею, недостатнє споживання глюкози тканинами, надлишкова продукція глюкози цими тканинами призводять до гіперглікемії, що вимагає вироблення ще більшої кількості інсуліну β -клітинами ПЗ. Поступово розвивається хронічна компенсаторна гіперінсулінемія, яка є вторинною і має пристосувальне значення для зменшення рівня глікемії. Відомо, що гіперглікемія індукує вироблення вільних радикалів кисню у концентраціях, які токсично (глюкозотоксичність) впливають на β -клітини ПЗ, можуть призводити до дистрофії і їх загибелі, знижуючи при цьому секрецію інсуліну, що, у свою чергу, сприяє активації глюконеогенезу. Відсутність адекватного рівню глюкози викиду інсуліну призводить до зрушення рівноваги між гормонами в бік контрінсулярних факторів, стимулюючих ліполіз, гліколіз та глюконеогенез, з подальшим розвитком гіперглікемії. Високий рівень НЕЖК інгібує гліколіз (шляхом пригнічення піруватдегідрогенази). Зниження його інтенсивності у β -клітинах веде до зменшення утворення АТФ, що є найважливішим стимулятором секреції інсуліну, у результаті чого може виникати гіпоінсулінемія. Крім того, збільшення рівня НЕЖК може надавати пряму токсичну дію (ліпотоксичність) на β -клітини ПЗ шляхом підвищення швидкості утворення оксиду азоту, який порушує функцію β -клітин, викликає прогресуюче зниження їх маси, значно посилює процеси апоптозу у β -клітинах і, насамкінець, може спричиняти їх загибель, що природ-

ньо приведе до розвитку гіпоінсулінемії. У кінцевому рахунку, при метаболізмі жирних кислот утворюються КТ, які і відбивають внутрішньоклітинний дефіцит глюкози, і в умовах дефіциту кисню можуть пошкоджувати клітинні мембрани та роз'єднувати окислювання і фосфорилування у мітохондріях клітин. Високі рівні НЕЖК та глюкоза надають спільний гальмівний вплив на використання один одного як джерела енергії: при доступності НЕЖК у якості енергосубстратів, їх метаболізм обумовлює високий рівень ацетил-КоА у клітинах мітохондрій, що призводить до порушення використання глюкози як джерела енергії [7].

Висновки.

Вживання їжі з надлишку поживних речовин призводить до інкреторної дисфункції ПЗ. Аналіз вмісту гормонів і субстратів у сироватці крові показав, що у всіх щурів на фоні аліментарного надлишку глюкози та жирів має місце високий рівень інсуліну у поєднанні з гіперкортикостеронемією, яка свідчить про внутрішньоклітинний дефіцит глюкози та обумовлює активацію процесів катаболізму. Свідченням цього є підвищення рівня глюкози в сироватці крові, підвищення рівня НЕЖК та КТ. Встановлені гормонально-субстратні взаємини внаслідок переїдання відображають гіперфункцію ПЗ та пов'язані з цим порушення обміну речовин, що є фактором ризику розвитку функціональних розладів ПЗ у щурів.

Перспективи подальших досліджень.

Результати дослідження свідчать про перспективність подальших наукових розробок у цьому напрямку, оскільки на сьогодні ще залишаються невирішеними питання щодо змін ПЗ не тільки у щурів, а й у їх потомства, вивченні можливості застосування комплексних профілактичних і терапевтичних заходів, спрямованих на покращення ендокринної частини ПЗ у разі порушення толерантності до глюкози чи розвитку цукрового діабету у тварин.

References / Література

1. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. Nurs Stand. 2022 Jan 5;37(1):61-66. DOI: [10.7748/ns.2021.e11709](https://doi.org/10.7748/ns.2021.e11709).
2. Heindel JJ, Howard S, Agay-Shay K, Arrebola JP, Audouze K, Babin PJ, et al. Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. Biochem Pharmacol. 2022 May;199:115015. DOI: [10.1016/j.bcp.2022.115015](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115015).
3. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. Bull Exp Biol Med. 2021 May;171(2):179-189. DOI: [10.1007/s10517-021-05191-7](https://doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7).
4. Nakamura T, Ichii O, Irie T, Kouguchi H, Sotozaki K, Chihara M, et al. Cotton rat (*Sigmodon hispidus*) develops metabolic disorders associated with visceral adipose inflammation and fatty pancreas without obesity. Cell Tissue Res. 2019 Feb;375(2):483-492. DOI: [10.1007/s00441-018-2908-9](https://doi.org/10.1007/s00441-018-2908-9).
5. Lees HJ, Swann JR, Poucher S, Holmes E, Wilson ID, Nicholson JK. Obesity and Cage Environment Modulate Metabolism in the Zucker Rat: A Multiple Biological Matrix Approach to Characterizing Metabolic Phenomena. J Proteome Res. 2019 May 3;18(5):2160-2174. DOI: [10.1021/acs.jproteome.9b00040](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00040).
6. Kovaltsova MV, Miroshnychenko MS, Kucheravchenko MO, Kuznetsova MO, Ohnieva LH, Sypalo AO, et al. Osoblyvosti biokhimichnykh zmin ekzokrynnoi chastyny pidshlunkovoi zalozy pry dii hiperkaloriinoi diyeti. Visnyk problem biologii i medytyny. 2023;3(170):217-222. DOI: [10.29254/2077-4214-2023-3-170-217-222](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-217-222). [in Ukrainian].
7. Ametov AS. Faktory ryzyku sakharneho diabetu. Rol ozhyreniia. Endokrinologiya. 2003;11(27):1477-1486.

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ДІЇ ГІПЕРКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ковальцова М. В., Кучерявченко М. О., Гулієва В. Х., Буга В. В., Бойко І. С., Слюсаренко Д. С., Бутко В. В.

Резюме. Гіперкалорійне харчування щурів негативно впливає на функціональний стан ендокринної частини підшлункової залози та призводить до дисбалансу показників плазми крові. За результатами біохімічного дослідження встановлено, що у щурів основної групи реєструється збільшення рівня глюкози в сироватці крові, який складає $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,001$, (контроль $5,4 \pm 0,1$ ммоль/л). Спостерігається високий рівень інсуліну: основна група $23,8 \pm 1,1$ мкОД/мл, $p < 0,001$, контроль $14,0 \pm 0,4$ мкОД/мл. Гіперглікемія та гіперінсулінемія основної групи поєднується з гіперкортикостеронемією, яка складає $41,4 \pm 2,3$ нг/мл, $p < 0,001$, в порівнянні із показником тварин групи контролю $30,4 \pm 0,8$ нг/мл. Підвищення рівня кортикостерону свідчить про внутрішньоклітинний дефіцит глюкози та обумовлює активацію процесів катаболізму (підвищення вміс-

ту глюкози в сироватці крові, підвищення рівня неетерифікованих жирних кислот (основна: $0,5 \pm 0,02$ ммоль/л; контроль: $0,4 \pm 0,04$) та кетонів тіл (основна: $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,001$; контроль: $0,7 \pm 0,03$ ммоль/л).

Таким чином, порушене харчування призводить до гіперінсулінемії, при цьому рівень глікемії залишається підвищеним, що вимагає вироблення ще більшої кількості інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Поступово розвивається хронічна компенсаторна гіперінсулінемія, яка є вторинною і має пристосувальне значення для зменшення рівня глікемії. Відсутність адекватного рівню глюкози викиду інсуліну призводить до зрушення рівноваги між гормонами в бік контрінсулярних факторів, стимулюючих ліполіз, гліколіз та глюконеогенез, з подальшим розвитком гіперглікемії. Високий рівень неетерифікованих жирних кислот інгібує гліколіз. У кінцевому рахунку, при метаболізмі жирних кислот утворюються кетонів тіла, які і відбивають внутрішньоклітинний дефіцит глюкози, і в умовах дефіциту кисню можуть пошкоджувати клітинні мембрани та роз'єднувати окислювання і фосфорилювання у мітохондріях клітин.

Високі рівні неетерифікованих жирних кислот та глюкоза надають спільний гальмівний вплив на використання один одного як джерела енергії: при доступності. Встановлені гормонально-субстратні взаємини внаслідок переїдання відображають гіперфункцію підшлункової залози та пов'язані з цим порушення обміну речовин, що є фактором ризику розвитку функціональних розладів підшлункової залози у щурів.

Ключові слова: гіперкалорійна дієта, ендокринна частина, підшлункова залоза, щури, експеримент.

BIOCHEMICAL CHANGES IN THE ENDOCRINE PART OF THE PANCREAS UNDER THE EFFECT OF A HYPERCALORIC DIET IN THE EXPERIMENT

Kovaltsova M. V., Kucheriavchenko M. O., Huliieva V. K., Buha V. V., Boiko I. S., Sliusarenko D. S., Butko V. V.

Abstract. Hypercaloric nutrition of rats negatively affects the functional state of the endocrine part of the pancreas and leads to an imbalance of blood plasma indicators. According to the results of the biochemical study, it was established that the rats of the main group had an increase in the level of glucose in the blood serum, which is 6.3 ± 0.1 mmol/l, $p < 0.001$, (control 5.4 ± 0.1 mmol/l). A high level of insulin was observed: the main group 23.8 ± 1.1 μ U/ml, $p < 0.001$, control 14.0 ± 0.4 μ U/ml. Hyperglycemia and hyperinsulinemia of the main group is combined with hypercorticotestosterone, which is 41.4 ± 2.3 ng/ml, $p < 0.001$, in comparison with the indicator of animals of the control group of 30.4 ± 0.8 ng/ml. An increase in the level of corticosterone indicates an intracellular deficit of glucose and causes the activation of catabolism processes (increase in the content of glucose in the blood serum, increase in the level of non-esterified fatty acids (main: 0.5 ± 0.02 mmol/l; control: 0.4 ± 0.04) and ketone bodies (main: 1.4 ± 0.1 mmol/l, $p < 0.001$; control: 0.7 ± 0.03 mmol/l).

Thus, impaired nutrition leads to hyperinsulinemia, while the level of glycemia remains elevated, requiring the production of even more insulin by the pancreatic β -cells. Chronic compensatory hyperinsulinemia gradually develops, which is secondary and has an adaptive value in reducing glycemia. The lack of adequate glucose levels of insulin release leads to a shift in the balance between hormones towards counterinsular factors, stimulating lipolysis, glycolysis and gluconeogenesis, with the subsequent development of hyperglycemia. A high level of non-esterified fatty acids inhibits glycolysis. Ultimately, during the metabolism of fatty acids, ketone bodies are formed, which reflect the intracellular glucose deficit, and in conditions of oxygen deficiency can damage cell membranes and to separate oxidation and phosphorylation in cell mitochondria.

High levels of nonesterified fatty acids and glucose exert a joint inhibitory effect on the use of each other as an energy source: when available. The established hormonal-substrate relations due to overeating reflect the hyperfunction of the pancreas and related metabolic disorders, which is a risk factor for the development of functional disorders of the pancreas in rats.

Key words: hypercaloric diet, endocrine part, pancreas, rats, experiment.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Kovaltsova M. V.: <https://orcid.org/0009-0005-3418-4279>^{ABCD}
 Kucheriavchenko M. O.: <https://orcid.org/0000-0001-9931-7478>^{EF}
 Huliieva V. K.: <https://orcid.org/0009-0003-4986-9196>^{BD}
 Buha V. V.: <https://orcid.org/0009-0006-2987-6075>^{BC}
 Boiko I. S.: <https://orcid.org/0009-0004-6128-995>^{BD}
 Sliusarenko D. S.: <https://orcid.org/0009-0008-3692-1342>^{BC}
 Butko V. V.: <https://orcid.org/0009-0009-6321-1087>^{BC}

Conflict of interest: / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kovaltsova Maryna Viktorivna / Ковальцова Марина Вікторівна
 Kharkiv National Medical University / Харківський національний медичний університет
 Ukraine, 61022, Kharkiv, 4 Nauky avenue / Адреса: Україна, 61022, м. Харків, проспект Науки 4
 Tel.: +380688862098; +380960066651 / Тел.: +380688862098; +380960066651
 E-mail: mv.kovaltsova@knu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 28.08.2023 / Стаття надійшла 28.08.2023 року
 Accepted 06.02.2024 / Стаття прийнята до друку 06.02.2024 року