

Морфофункціональні характеристики ушкодження ендокринної частини підшлункової залози внаслідок дії незбалансованого харчування з надлишком поживних речовин на систему мати – плід

О. В. Ніколаєва, М. В. Ковальцова, В. А. Сиренко, М. О. Кучерявченко, І. О. Сулхдост

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – з'ясування механізмів ураження підшлункової залози шляхом поглибленого вивчення особливостей її морфофункціонального стану внаслідок дії незбалансованого харчування з надлишком поживних речовин на систему мати – плід.

Матеріали та методи. До та під час вагітності щури основної групи отримували незбалансоване харчування з підвищеним вмістом вуглеводів і жирів. Контрольна група тварин у стандартних умовах виварію отримала фізіологічно збалансовану дієту. Морфологічне опрацювання результатів включало ряд гістологічних і гістохімічних методів. Оцінювання секреторної активності підшлункової залози та гормонально-субстратних відносин здійснили за допомогою біохімічного методу. Для оцінювання статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами використовували однофакторний дисперсійний аналіз.

Результати. Визначені варіанти панкреатичної дисфункції (гіперпанкреатизм і гіпопанкреатизм) у щурів унаслідок дії незбалансованого харчування зі збільшенням жирів і вуглеводів на систему мати – плід. Визначена гіперінсулінемія в поєднанні з гіперкортикостеронемією (у щурів-матерів основної групи) та гіпокортикостеронемією (у частині щуренят основної групи), котра зумовлює активізацію процесів катаболізму з розвитком гіперглікемії, гіпопротеїнемії та підвищення неестерифікованих жирних кислот і кетонів тіл. Встановили, що в самиць і щуренят основної групи наявні виражені порушення морфології та функції підшлункової залози (виявлені процеси компенсаторної гіперплазії та гіпертрофії з одночасним посиленням дистрофічних і склеротичних процесів), які не тільки зберігаються, а й посилюються протягом перших двох місяців постнатального життя. Уточнили механізми ушкодження підшлункової залози в щурів унаслідок дії незбалансованого харчування на систему мати – плід.

Висновки. Незбалансоване харчування з надлишком поживних речовин є фактором ризику розвитку хронічної панкреатичної недостатності й цукрового діабету надалі не тільки в самиць, а й у потомства.

Ключові слова:
щури,
підшлункова
залоза,
незбалансоване
харчування.

Запорізький
медичний
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 4(103). –
С. 451–456

DOI:
10.14739/2310-1210.
2017.4.105037

E-mail:
shevtsova_marina@
ukr.net

Морфофункциональные характеристики эндокринной части поджелудочной железы при воздействии несбалансированного питания с избытком питательных веществ на систему мать – плод

О. В. Николаева, М. В. Ковальцова, В. А. Сиренко, М. А. Кучерявченко, И. А. Сулхдост

Цель работы – выявить механизмы поражения поджелудочной железы путём углублённого изучения особенностей её морфофункционального состояния при действии несбалансированного питания с избытком питательных веществ на систему мать – плод.

Материалы и методы. До и во время беременности крысы основной группы получали несбалансированное питание с повышенным содержанием углеводов и жиров. Контрольная группа животных в стандартных условиях вивария получила физиологически сбалансированную диету. Морфологическая обработка результатов включала ряд гистологических и гистохимических методов. Оценка секреторной активности поджелудочной железы и гормонально-субстратных отношений исследована с помощью биохимического метода. Для оценки статистической значимости различий между экспериментальными группами использовался однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты. Определены варианты панкреатической дисфункции (гиперпанкреатизм и гипопанкреатизм) у крыс при действии несбалансированного питания с увеличением жиров и углеводов на систему мать – плод. Выявлена гиперинсулинемия в сочетании с гиперкортикостеронемией (у крыс-матерей основной группы) и гипокортикостеронемией (у части крысят основной группы), которая вероятно приводит к активизации процессов катаболизма с развитием гиперглицемии, гипопротейнемии, а также выявлено повышение неэстерифицированных жирных кислот и кетонных тел. Установлено, что у крысят основной группы, как и у их матерей, имеют место выраженные нарушения морфологии и функции поджелудочной железы (обнаружены процессы компенсаторной гиперплазии и гипертрофии с одновременным усилением дистрофических и склеротических процессов в части клеток поджелудочной железы), которые не только сохраняются, но усиливаются в течение первых двух месяцев постнатальной жизни, несмотря на физиологические условия существования и сбалансированное питание. Уточнены механизмы повреждения поджелудочной железы у крыс в результате действия несбалансированного питания на систему мать – плод.

Выводы. Несбалансированное питание с избытком питательных веществ является фактором риска развития хронической панкреатической недостаточности и сахарного диабета в дальнейшем не только у самих крыс, но и у их потомства.

Ключевые слова:
крысы, подже-
лудочная железа,
несбалансиро-
ванное питание.

Запорожский
медический
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 4(103). –
С. 451–456

Morphofunctional characteristics of endocrine pancreatic damage exposed to imbalanced food with excess nutrients on mother – fetus system

O. V. Nikolayeva, M. V. Kovaltsova, V. A. Sirenko, M. O. Kucheriyavchenko, I. O. Sulkhdst

The purpose of the study. The study is devoted to the mechanisms of pancreatic damage by exploring of its morphofunctional state as the result of imbalanced diet with an excess of nutrients on the mother – fetus system.

Key words:
rat, pancreas,
imbalanced diet.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (4), 451–456

Materials and methods. Before pregnancy and during pregnancy the female rats were fed with an increased amount of carbohydrates. The control group of animals was maintained in standard vivarium conditions with normal balanced diet. Morphological processing included a set of histological and histochemical methods. Assessment of the secretory activity of the pancreas and hormones-substratum relationships was examined using biochemical method. Statistical investigation included a univariate dispersion analysis.

Results. We have defined the options of the pancreatic dysfunction (hyperpancreatism, hypopancreatism, dispancreatism) in rats under the action of high fat and carbohydrates diet on the mother – fetus system. Also, high level of insulin combined with hypercorticotestonemia (in rats) and hypocorticotestonemia (in some offspring) was revealed, which probably had a compensatory character and caused the activation of catabolic processes. This is evidenced by hyperglycemia, mild hypoproteinemia, insignificant increased level of fatty acids and significant increased level of ketone bodies. We have found that the rats, as well as their mothers, are exposed to marked violation of morphology and function of the pancreas (we have found out the compensatory hypertrophy and hyperplasia, a sufficiently high morphofunctional activity in the structural components of the pancreas while strengthening the dystrophic and sclerotic processes), which persist in the first two months of postnatal life, despite the physiological conditions of existence and balanced diet. We have clarified the mechanism of pancreas damage in rats as a result of an imbalanced diet on the mother – fetus system.

Conclusions. The results of the study indicate that the imbalanced food with excess nutrients of pregnant rats with a high content of carbohydrates and fats is a significant risk factor for development of chronic pancreatic insufficiency and diabetes not only in rats, but also in their offspring.

Незбалансоване харчування з підвищеним вмістом у добовому раціоні вуглеводів і жирів як у людини, так і тварин – один із головних чинників виникнення надлишкової маси тіла та ожиріння [1], які вважаються факторами ризику розвитку різноманітної соматичної й ендокринної патології [2]. Особливо актуальною проблемою є захворювання підшлункової залози (ПЗ) (зокрема хронічний панкреатит) і цукровий діабет [3–5]. Науковцями доведено, що висококалорійна дієта асоціюється з пригніченням продукції інсуліну, розвитком окислювального стресу [6], викликає збільшення маси тіла щурів, запальні зміни у ПЗ із порушенням цитокинового балансу в сироватці крові тварин [7] або на тлі відсутності збільшення маси тіла, науковці виявили підвищення рівня глюкози та тригліцеридів із розвитком ліпоматозу ПЗ щурів [8]. Але залишаються недостатньо з'ясованими особливості морфофункціональних змін ПЗ у тварин унаслідок дії екзогенних шкідливих факторів на систему мати – плід, потребують дальшого вивчення механізми пошкоджувальної дії незбалансованого харчування на ПЗ вагітних щурів та їхнього потомства.

Мета роботи

З'ясування механізмів ураження ПЗ шляхом вивчення особливостей її морфологічних змін і функціонального стану під час дії екзогенних шкідливих факторів на систему мати – плід.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження включало експерименти на 20 нелінійних вагітних щурах-самицях популяції WAG/G Sto та їхньому потомстві (чоловічої статі, 60 голів). Експериментальних самиць поділили на дві групи. Щури-самиці першої групи отримували гіперкалорійну дієту внаслідок незбалансованого харчування з надмірним вмістом поживних речовин (білків – 9,11 г; жирів – 8,57 г; вуглеводів – 50,6 г; ккал – 300,4 на одного щура на добу); щури другої групи перебували у стандартних умовах віварію та отримали фізіологічно збалансоване харчування (білків – 4,13 г; жирів – 2,4 г; вуглеводів – 17,6 г; ккал – 104,5 на одного щура на добу), що відповідає нормативу, котрий встановлено для тварин. Дослідили щуренят, які народжені

від цих самиць, у трьох вікових групах: новонароджених, 1-місячних і 2-місячних.

Усі процедури на тваринах, а також виведення тварин з експерименту шляхом декапітації виконували під анестезією з використанням тіопенталового наркозу відповідно до національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), котрі 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, що ухвалена Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000), статутом Української асоціації з біоетики та нормами GLP (1992).

Гістологічні та гістохімічні методики виконували за прописами, що викладені в інструкціях гістологічної техніки та гістохімії [9].

Для оцінювання ендокринної активності ПЗ визначали вміст інсуліну в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Insulin Elisa Kit DRA (ФРН) за прикладеною інструкцією. Оцінювання метаболічних порушень, котрі пов'язані з ендокринною дисфункцією ПЗ, здійснювали на підставі вивчення в сироватці крові кортикостерону – імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Corticosterone EIA kit фірми Enzo Life Sciences (ФРН), глюкози – ферментативним (глюкозооксидазним) методом за допомогою наборів реагентів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна), вільних неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) – спектрофотометричним методом, кетонів тіл (КТ) – спектрофотометричним методом Натальсона, моноамінів (адреналіну, норадреналіну) – спектрофлюорометричним методом.

Результати дослідження опрацьовані за допомогою методу варіаційної статистики з обчислюванням середнього арифметичного значення (M), середньої похибки середнього арифметичного значення (m), значення вірогідності (P). Статистичне опрацювання здійснили за допомогою пакета аналізу програми Microsoft Excel-2003, комп'ютерної програми Biostat.exe-2008. Для порівняння груп із нормальним розподілом даних використовували однофакторний дисперсійний аналіз, вірогідність визначалася при $p < 0,001$ і $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Морфофункціональні зміни ендокринної частини ПЗ виявлені у 100 % щурів першої групи. Спостерігалися новоутворення дрібних острівців Лангерганса (ОЛ), збільшення площі ОЛ на 20 % ($p < 0,001$) унаслідок збільшення кількості в них β -клітин на 9,6 % ($p < 0,001$) та α -клітин на 8,6 % ($p < 0,001$), висока морфофункціональна активність ендокриноцитів (підвищення рівня інсуліну на 69,5 % ($p < 0,001$) порівняно з показником групи контролю), які, на нашу думку, є компенсаторно-приспосувальною реакцією у відповідь на надмірне харчування; одночасне посилення дистрофічних і склеротичних процесів в ендокриноцитах свідчить про їхнє виснаження, яке починається внаслідок функціонального перенапруження інсулярного апарату при тривалому аліментарному надлишку глюкози.

Морфофункціональні зміни ендокринної частини ПЗ потомства щурів 1 групи виявляються вже в періоді новонародженості тварин та аналогічні таким в їхніх матерів. У 100 % 1–2-місячних щуренят відбувається зменшення як площі ОЛ, так і кількості α - та β -клітин. На відміну від щурів-матерів, у потомства наявні дистрофічні зміни ядер β - та α -клітин у вигляді каріопікнозу, каріорексису, каріолізісу та гіперхроматозу ядра (у 100 %). У 2-місячному віці виражені морфологічні ознаки зниження функціональної активності ендокриноцитів, і, ймовірно, компенсаторно посилюється процес новоутворення дрібних ОЛ із переважанням у них β -клітин (у 100 %).

Результати біохімічного дослідження свідчать (табл. 1), що в щурів-матерів першої групи при підвищеному рівні глюкози в сироватці крові спостерігається високий рівень інсуліну в поєднанні з гіперкортикостеронемією (+36,4 % порівняно з показником тварин групи контролю), яка свідчить про внутрішньоклітинний дефіцит глюкози та зумовлює активацію процесів катаболізму (підвищення вмісту глюкози в сироватці крові, підвищення рівня НЕЖК (на 22,3 %) та КТ (на 81,5 %), тенденція до підвищення показника інсулін/глюкоза). Загалом такі показники свідчать про розвиток у тварин стану інсулінорезистентності.

У 1-місячних щуренят гормонально-субстратні взаємини схожі з такими в їхніх матерів (підвищений рівень глюкози (на 13,3 %) та інсуліну (на 37,1 %) в сироватці крові) (табл. 1). Це дає підстави вважати: гіперінсулінемія зумовлена підвищеним рівнем секреторної активності β -клітин ПЗ, розвиток і становлення функції якої в пренатальному періоді здійснювалися в умовах надлишку енергетичних субстратів (особливо глюкози). Об'єктивним доказом цього є виявлена нами у новонароджених щуренят гіперплазія ОЛ і збільшення в них кількості клітин.

У 2-місячних щуренят встановлено зниження рівня інсуліну (майже вдвічі, $p < 0,001$) у поєднанні з помірним підвищенням вмісту глюкози; при цьому середній рівень контрінсулярів знижений, кількість КТ різко збільшена (у 2,3 раза, $p < 0,001$).

Значно (на 64,1 %, $p < 0,001$) зменшений рівень показника інсулін/глюкоза (табл. 1). Це свідчить про те, що внаслідок гіпоінсулінізму можливості інсулінозалежних тканин використовувати глюкозу як основний

енергетичний субстрат знижено, а енергетичні потреби клітин забезпечуються внаслідок метаболізму КТ.

На підставі результатів дослідження вплив гіперкалорійної дієти на морфофункціональний стан ендокринної частини ПЗ можна представити так: вживання їжі з надмірним вмістом вуглеводів призводить до гіперінсулінемії. Однак, зважаючи на те, що рівень глікемії залишається підвищеним, у тварин можна припустити розвиток інсулінорезистентності інсулінозалежних тканин [10]. 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, котра є вторинною та має пристосувальне значення для зменшення рівня глікемії. Відомо, що гіперглікемія індукує вироблення вільних радикалів кисню в концентраціях, які токсично (глюкозотоксичність) впливають на β -клітини ПЗ [10], можуть призводити до дистрофії та їхньої загибелі, знижуючи при цьому секрецію інсуліну, що своєю чергою сприяє активації глюконеогенезу. Відсутність адекватного рівня глюкози та секреції інсуліну призводить до зрушення рівноваги між гормонами в бік контрінсулярних факторів [9], що стимулюють ліполіз, гліколіз і глюконеогенез, з дальшим розвитком гіперглікемії. Високий рівень НЕЖК інгібує гліколіз (шляхом пригнічення піруватдегідрогенази). Зниження його інтенсивності у β -клітинах призводить до зменшення утворення АТФ, що є найважливішим стимулятором секреції інсуліну, в результаті чого може виникати гіпоінсулінемія. Крім того, збільшення рівня НЕЖК може спричиняти пряму токсичну дію (ліпотоксичність) на β -клітини ПЗ шляхом підвищення швидкості утворення оксиду азоту, який порушує функцію β -клітин, викликає прогресуюче зниження їхньої маси, значно

Таблиця 1. Вміст у крові гормонів і субстратів ($M \pm m$) у щурів та їхнього потомства ($n = 10$)

Показники, одиниці вимірювань	Групи	Щури-матері	Вік щуренят	
			1 місяць	2 місяці
Інсулін (мкОД/мл)	Основна	23,8 ± 1,1***	14,2 ± 0,3*** ($p_M < 0,001$)	9,1 ± 0,1*** ($p_1 < 0,001$)
	Контроль	14,0 ± 0,4	10,3 ± 0,3	19,3 ± 0,4
Кортикостерон (нг/мл)	Основна	41,4 ± 2,3***	11,5 ± 0,2*** ($p_M < 0,001$)	16,5 ± 0,2*** ($p_1 < 0,001$)
	Контроль	30,4 ± 0,8	16,2 ± 0,4	26,7 ± 0,5
Адреналін (нМ/л)	Основна	1,5 ± 0,1**	0,7 ± 0,03*** ($p_M < 0,001$)	0,7 ± 0,03 ($p_1 = 1$)
	Контроль	1,7 ± 0,1	0,9 ± 0,03	1,1 ± 0,07
Норадреналін (нМ/л)	Основна	12,7 ± 0,4	9,1 ± 0,1*** ($p_M < 0,001$)	10,1 ± 0,2 ($p_1 < 0,001$)
	Контроль	12,8 ± 0,6	7,5 ± 0,1	10,7 ± 0,3
Глюкоза (ммоль/л)	Основна	6,3 ± 0,1***	5,2 ± 0,02*** ($p_M < 0,001$)	5,8 ± 0,06*** ($p_1 < 0,001$)
	Контроль	5,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1	4,8 ± 0,1
НЕЖК (ммоль/л)	Основна	0,5 ± 0,02	0,7 ± 0,05*** ($p_M = 0,002$)	0,3 ± 0,01*** ($p_1 < 0,001$)
	Контроль	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,02	0,5 ± 0,01
Кетонів тіла (ммоль/л)	Основна	1,4 ± 0,1***	0,3 ± 0,01 ($p_M < 0,001$)	0,4 ± 0,02* ($p_1 < 0,001$)
	Контроль	0,7 ± 0,03	0,3 ± 0,02	0,2 ± 0,05

***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$ (порівняння з групою контролю); p_M : порівняння з групою 1; p_1 : порівняння з групами 1, 2.

посилює процеси апоптозу у β-клітинах і, насамкінець, може спричиняти їхню загибель, що природно призведе до розвитку гіпоінсулінемії. У кінцевому підсумку, при метаболізмі жирних кислот утворюються КТ, які й відбивають внутрішньоклітинний дефіцит глюкози та в умовах дефіциту кисню можуть пошкоджувати клітинні мембрани та роз'єднувати окислювання і фосфорилування в мітохондріях клітин. Високі рівні НЕЖК і глю-

кози гальмують використання один одного як джерела енергії: при доступності НЕЖК як енергосубстратів їхній метаболізм зумовлює високий рівень ацетил-КоА у клітинах мітохондрій, що призводить до порушення використання глюкози як джерела енергії [10].

Схематично патогенез ушкодження ПЗ щурів при аліментарному надлишку поживних речовин наведений на *рисунку 1*.

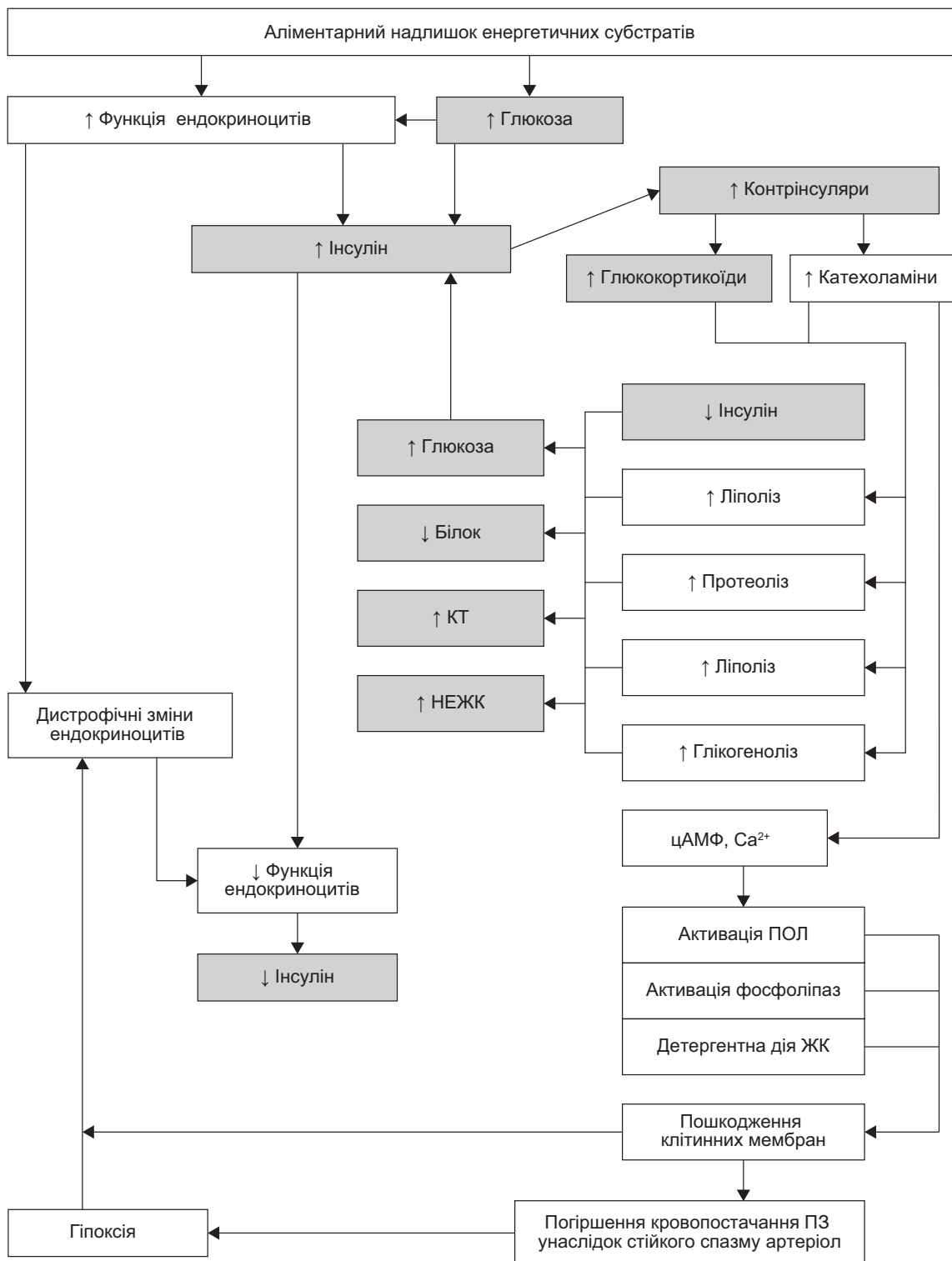


Рис. 1. Схема патогенезу пошкодження ПЗ щурів унаслідок дії незбалансованого харчування з підвищеною кількістю вуглеводів.

Висновки

1. Вживання їжі з надмірним вмістом вуглеводів і жирів у раціоні харчування вагітних щурів призводить до збільшення площі ОЛ ПЗ і зумовлює компенсаторну гіперфункцію β-клітин із гіперпродукцією інсуліну.

2. Гіперкалорійна дієта під час вагітності має негативний вплив на стан ПЗ у потомства і проявляється гіпофункцією ендокриноцитів із гіпоінсулінемією (рівень інсуліну у 2-місячних щурят удвічі менший від такого у тварин групи контролю та майже втричі менший, ніж у 1-місячних щурят).

3. Встановлені гормонально-субстратні взаємини показують гіперфункцію (в щурів-матерів і в 1-місячних щурят) і гіпофункцію ПЗ (у 2-місячних) основної групи та пов'язані з цим порушення обміну речовин, що є фактором ризику розвитку функціональних розладів ПЗ у щурів та їхнього потомства.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження свідчать про перспективність наукових розробок у цьому напрямі, оскільки натепер ще залишаються невивченими питання, що стосуються дальшої динаміки морфофункціональних змін ПЗ у потомства щурів, які мали аліментарну недостатність протягом вагітності, значущості цих змін для становлення репродуктивної функції у тварин і здоров'я їхнього потомства, реальної загрози формування хронічних захворювань ПЗ (у тому числі цукрового діабету) у зрілому віці тварин. З'ясування цих питань на рівні експерименту має важливе значення для поглиблення знань щодо патогенезу пошкодження ПЗ при порушенні харчування в дорослих людей і дітей, а отже, й вдосконалення методів профілактики та лікування в них захворювань ПЗ.

Список літератури

- [1] Camilleri M. Gastrointestinal Complications of Obesity / M. Camilleri, H. Malhi, A. Acosta // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – №7. – С. 1656–1670.
- [2] Non-alcoholic fatty pancreas disease / T. Alempijevic, S. Dragasevic, S. Zec, et al. // *Postgrad Med J*. – 2017. – Vol. 93. – №1098. – С. 226–230.
- [3] The influence of pre-existing health conditions on short-term mortality risks of temperature / S. Sun, L. Tian, H. Qiu, et al. // *Evidence from a prospective Chinese elderly cohort in Hong Kong. Environ.* – 2016. – Vol. 16. – №148. – С. 7–14.
- [4] Chronic fetal hyperglycemia as a predictor of neuroendocrine imbalance development with metabolic disturbances / Yu.M. Kolesnik, O.V. Gancheva, Yu.I. Varodeeva, et al. // *Клінічна фармація*. – 2013. – Т. 17. – №4. – С. 52–55.
- [5] Maternal diabetes, programming of beta-cell disorders and intergenerational risk of type 2 diabetes / A. Chavey, M.D. Ah Kioon, D. Bailbé, et al. // *Diabetes Metab.* – 2014. – Vol. 40. – №5. – С. 323–330.
- [6] Омельченко О. Стресостійкість органів травлення, зміни ліпідного спектру крові у щурів при висококалорійному харчуванні, іммобілізаційному стресі та їх поєднаному впливі / О. Омельченко // *Вестник проблеми биологии и медицины*. – 2015. – Т. 1. – №2. – С. 177–182.
- [7] Grape seed and skin extract reduces pancreas lipotoxicity, oxidative stress and inflammation in high fat diet fed rats / F. Aloui, K. Charradi, A. Hichami, et al. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 84. – С. 2020–2028.
- [8] Чернышева М.Б. Морфологические изменения внутренних органов у крыс при длительном избыточном потреблении углеводов и жиров / М.Б. Чернышева, М.А. Макарова, И.С. Цветков // *Морфологические ведомости*. – 2014. – №3. – С. 74–78.
- [9] Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – М.: Медицина, 1961. – 339 с.
- [10] Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения / А.С. Аметов // *РМЖ. Эндокринология*. – 2003. – Т. 11. – №27. – С. 1477–1486.

References

- [1] Camilleri, M., Malhi, H., & Acosta, A. (2017) Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*, 152(7), 1656–1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
- [2] Alempijevic, T., Dragasevic, S., Zec, S., Popovic, D., & Milosavljevic, T. (2017) Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad Med J.*, 93(1098), 226–230. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134546.
- [3] Sun, S., Tian, L., Qiu, H., Chan, K. P., Tsang, H., Tang, R., et al (2016) The influence of pre-existing health conditions on short-term mortality risks of temperature. *Evidence from a prospective Chinese elderly cohort in Hong Kong. Environ. Res.*, 16, 148, 7–14. doi: 10.1016/j.envres.2016.03.012.
- [4] Kolesnik, Yu. M., Gancheva, O. V., Varodeeva, Yu. I., Melnikova, O. V., & Morozova, O. V. (2013) Chronic fetal hyperglycemia as a predictor of neuroendocrine imbalance development with metabolic disturbances. *Klinichna farmatsia*, 17(4), 52–55. [in Ukrainian].
- [5] Chavey, A., Ah Kioon, M. D., Bailbé, D., Movassat, J., & Portha, B. (2014) Maternal diabetes, programming of beta-cell disorders and intergenerational risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab.*, 40(5), 323–30. doi: 10.1016/j.diabet.2014.02.003.
- [6] Omelchenko, O. Y. (2015). Stresostoiikist orhaniv travlennia, zminy lipidnoho spektru krovi u shchuriv pry vysokokaloriinomu kharchuvanni, immobilizatsiinomu stresii ta yikh poiednanomu vplyvi [Stress Resistance of Digestive Organs, Changes of Lipid Spectrum of Blood in Rats at High Calorie Diet, Immobilization Stress and their Combined Effect], *Vestnik problem biologii i medicyny*, 1(2), 177–182 [in Ukrainian].
- [7] Aloui, F., Charradi, K., Hichami, A., Subramaniam, S., Khan, N. A., Limam, F., & Aouani, E. (2016) Grape seed and skin extract reduces pancreas lipotoxicity, oxidative stress and inflammation in high fat diet fed rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 2020–2028. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.017.
- [8] Chernysheva, M. B., Makarova, M. A., & Tsvetkov, I. S. (2014) Morfolozicheskie izmeneniya vnutrennikh organov u krysov pri dlitel'nom izbytochnom potreblenii uglevodov i zhirov [Morphological changes of the internal organs of rats after long-term excessive consumption of carbohydrates and fats]. *Morfolozicheskie vedomosti*, 3, 74–78 [in Russian].
- [9] Merkulov, G. A. (1998) *Kyrs patologistologicheskoy tekhniki* [Course of patologistologicheskoy technology]. Moscow: Medicina [in Russian].
- [10] Ametov, A. S. (2003) Faktory riska sakharnogo diabeta. Rol' ozhireniya [Risk factors for diabetes mellitus. The role of obesity]. *RMZh. Endokrinologiya*, 11(27), 1477–1486. [in Russian].

Відомості про авторів:

Ніколаєва О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології імені Д. О. Альперна, Харківський національний медичний університет, Україна.

Ковальцова М. В., канд. мед. наук, асистент каф. патологічної фізіології імені Д. О. Альперна, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сиренко В. А., аспірант каф. патологічної фізіології імені Д. О. Альперна, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кучерявченко М. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології імені Д. О. Альперна, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сулхост І. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології імені Д. О. Альперна, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Николаева О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической физиологии имени Д. Е. Альперна, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Ковальцова М. В., канд. мед. наук, ассистент каф. патологической физиологии имени Д. Е. Альперна, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Сиренко В. А., аспирант каф. патологической физиологии имени Д. Е. Альперна, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кучерявченко М. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии имени Д. Е. Альперна, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Сулхост И. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии имени Д. Е. Альперна, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Nikolayeva O. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the D. O. Alpern Department of Pathological Physiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kovaltsova M. V., MD, PhD, Assistant, D. O. Alpern Department of Pathological Physiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sirenko V. A., MD, Postgraduate Student, D. O. Alpern Department of Pathological Physiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kucheriavchenko M. O., MD, PhD, Associate Professor, D. O. Alpern Department of Pathological Physiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sulkhodost I. O., MD, PhD, Associate Professor, D. O. Alpern Department of Pathological Physiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 09.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.05.2017