

УДК 616.379-008.64:616-056.52:577.171.55

МАССА ТЕЛА И МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ У САМЦОВ И САМОК КРЫС ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ И МОДЕЛИРОВАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА: ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

В.Ч. Полубок, Л.И. Надольник

*Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие
«Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»*

Употребление высокожировой диеты (ВЖД) повышает риск развития ожирения, инсулинорезистентности (ИР) и диабета 2 типа.

Цель работы – оценить влияние высокожировой диеты на изменение массы тела и метаболизм глюкозы, выявить роль хронического стресса в развитии диабета 2 типа у самцов и самок крыс на фоне длительного употребления ВЖД.

Материал и методы. Исследования проведены на 30 самцах и 30 самках крыс Вистар массой тела 220–240 г. Животные контрольных групп употребляли стандартную диету (2,2 ккал/г), опытные на протяжении 18 недель – ВЖД (4,5 ккал/г). Диабет индуцировали введением СТЗ (40 мг/кг), животные групп ВЖД+СТЗ+стресс на протяжении 28 суток подвергались воздействию стресса. В сыворотке крови измерялась концентрация глюкозы, инсулина и рассчитывался индекс НОМА-IR; выполнен интраперитонеальный глюкозотолерантный тест (ИГТТ).

Результаты и их обсуждение. Хронический стресс на фоне ВЖД индуцировал развитие ИР у самцов и самок, диабета 2 типа у самцов, что отражает степень метаболических нарушений, связанных с повышением массы тела. ИГТТ выявил снижение клиренса глюкозы, достоверное повышение площади под кривой в группах ВЖД+СТЗ и ВЖД+СТЗ+стресс у самцов и самок. При стрессе повысился уровень глюкозы у самцов, индекс НОМА-IR у крыс обоего пола. У самок при стрессе повышение уровня инсулина обратно коррелировало с уровнем белка стресса эндоплазматического ретикулума (СНОР), у самцов снижение массы тела при стрессе связано с уровнем 3-нитротирозина.

Заключение. Длительное употребление ВЖД создает метаболические предпосылки для нарушения механизмов контроля массы тела и гомеостаза глюкозы. Эффекты хронического стресса на метаболизм глюкозы более значимы у самцов, чем у самок, что определяет более высокую стресс-чувствительность самцов на фоне ВЖД.

Ключевые слова: стресс, масса тела, инсулинорезистентность, высокожировая диета, самцы и самки крыс.

BODY MASS AND GLUCOSE METABOLISM OF MALE AND FEMAL RATS ON THE BACKGROUND OF HIGH FAT DIET AND DIABETES MODELING: CHRONIC STRESS EFFECTS

V.Ch. Polubok, L.I. Nadolnik

*Republican Scientific and Research Unitary Enterprise
“Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the NASc of Belarus”*

The High Fat Diet (HFD) increases the risk of obesity, insulin resistance (IR) and second type diabetes development.

The purpose of the work is to assess the impact of the High Fat Diet on the change in the body mass and glucose metabolism, to identify the role of chronic stress and second type diabetes development of male and female rats on the background of HFD.

Material and methods. The study involved 30 male and 30 female Vistar rats with the body mass of 220–240 g. The control group animals consumed the standard diet (2,2 kkal/g), the test group ones – the HFD (4,5 kkal/g) during 18 weeks. Diabetes was induced by introducing STZ (40 mg/kg); HFD+STZ+stress group animals during 28 days were subjected to stress. Glucose and insulin concentration in blood serum was measured, HOMA-IR index was calculated; the intraperitoneal glucose tolerant test (IGTT) was done.

Findings and their discussion. The chronic stress on the background of HFD induced the development of male and female IR, male second type diabetes, which reflects the degree of metabolic disorders connected with the growth of the body mass. IGTT indicated a decrease of glucose clearance, a reliable increase of the area under the curve in male and female groups HFD+STZ and HFD+STZ+stress. Stress resulted in the increase of the male glucose level and both male and female HOMA-IR index. Females under stress demonstrated insulin level increase reverse to the level of stress albumin of endoplasmatic reticulum (CHOP); the reduction of male body mass under stress is connected with the level of 3-nitrotirozine.

Conclusion. Long term consumption of HFD creates metabolic prerequisites for breaking the mechanisms of body mass control and glucose homeostasis. The impact of chronic stress on glucose metabolism is more prominent for males than for females, which identifies male higher stress sensitivity on the background of HFD.

Key words: stress, body mass, insulin resistance, High Fat Diet, male and female rats.

Избыточное употребление высокожировой пищи рассматривается как один из факторов заболеваемости, связанных с ожирением, нарушением углеводного обмена и развитием инсулинорезистентности (ИР). Установлено, что не только специфические нейрорегуляторы и гормоны, синтезируемые в гипофизе, адrenaловых железах, поджелудочной, щитовидной железе, принимают участие в контроле массы тела [1]. Большое количество гормоноподобных веществ, влияющих на аппетит и массу тела, вырабатываются в различных тканях организма (мышце, жировой ткани, желудочно-кишечном тракте и др.) [2], тем не менее представления о механизмах регуляции массы тела и развития ожирения недостаточны для того, чтобы эффективно контролировать эти процессы.

Значимый вклад в развитие ожирения и ИР вносят глюкокортикоидные гормоны. Хронически повышенные уровни глюкокортикоидов увеличивают висцеральное ожирение. Глюкокортикоиды повышают выработку эндогенной глюкозы, активируя многочисленные гены, участвующие в метаболизме углеводов в печени, что приводит к усилению глюконеогенеза [3], ингибируют выработку и секрецию инсулина из β -клеток поджелудочной железы [4]. Роль стресса в механизмах гормональной дисрегуляции и развитии ИР, а также его эффекты, связанные с полом, важны для понимания патогенеза диабета 2 типа.

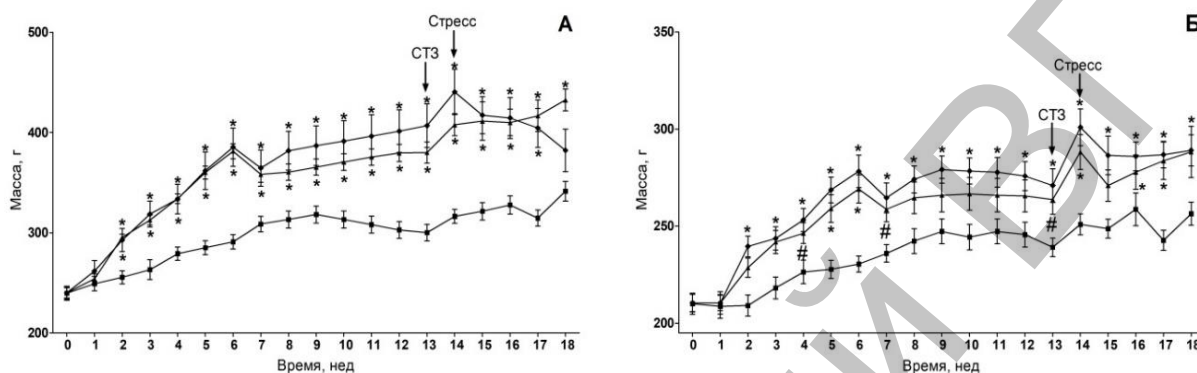
Цель работы – оценить влияние высокожировой диеты на изменение массы тела и метаболизм глюкозы, выявить роль хронического стресса в развитии диабета 2 типа у самцов и самок крыс на фоне длительного употребления ВЖД.

Материал и методы. Исследования выполнены в течение 18 недель на половозрелых самцах ($n=33$) и самках ($n=33$) крыс Вистар (массой 210–250 г и 180–230 г, соответственно) на следующих группах животных: интактный контроль, высокожировая диета+стрептозотин (ВЖД+СТЗ) и ВЖД+СТЗ+стресс. Контрольные животные содержались на стандартной диете вивария (2,2 ккал/г), опытные – получали ВЖД (4,5 ккал/г). Расчет еженедельного прироста массы тела проводился каждую неделю. Четирем группам животных – ВЖД+СТЗ и ВЖД+СТЗ+стресс (самцы и самки) – после 13 недель употребления ВЖД внутрибрюшинно вводили СТЗ (ChemCruz, U-9889) в дозе 40 мг/кг. С 14 по 18 неделю эксперимента животных подвергали воздействию ежедневного 20-минутного эмоционального стресса (ВЖД+СТЗ+стресс) [5].

Уровень глюкозы контролировали в крови из кончика хвоста с использованием тест-полосок (Rightest Test Strips GS 100) и глюкометра Rightest GM100 («Bionime GmbH», Switzerland). Интраперитонеальный глюкозотолерантный тест (ИГТТ) проводился через 18 недель эксперимента, после введения крысам натощак 40% раствора глюкозы (2 г/кг) с последующим измерением ее концентрации через 0, 15, 30, 60, 90 и 120 минут. Степень ИР оценивали по величине индекса HOMA. Концентрацию инсулина (INS) в сыворотке крови, 3-нитротирозина (3-NT), белка стресса эндоплазматического ретикулума CHOP (Ddit3) в седалищном нерве измеряли иммуноферментным методом (FineTest, Китай). Результаты анализа оценивались на мультимодальном планшетном ридере (Fluostar Omega, Германия). Концентрацию глюкозы в сыворотке измеряли глюкозооксидазным методом (Анализ X, Республика Беларусь).

Межгрупповые сравнения проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллесу в пакете статистических программ «STATISTICA 12.0» (StatSoft, USA). Сравнение площадей под кривой (area under curve) ИГТТ – с помощью критерия Манна–Уитни для повторяющихся измерений в программе «MedCalc.11.5.0.0.» (MedCalc Software, Belgium). Полиномные линии тренда еженедельного прироста массы тела, с шестью степенями сглаживания, построены в программе «Microsoft Office Excel 2010». Для выявления корреляционных связей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) («STATISTICA 12.0», StatSoft, USA).

Результаты и их обсуждение. Употребление ВЖД значительно повышало массу тела самцов и самок крыс на протяжении первых 6 недель эксперимента, соответственно на 58,8–60,0% и 28,3–32,2% (рис. 1А, Б). Масса контрольных животных за этот период времени повысилась на 28,0% (самцы) и 9,7% (самки). Через 14 недель масса самцов на 69,8–83,5%, самок на 36,94–42,9% превышала начальную массу, и на 40 и 20% – массу соответствующих контрольных групп. Воздействие стресса с 14 по 18 неделю эксперимента снижало массу самцов (на 13,23%), но не влияло на массу самок.



Контрольная группа (—■—); группа ВЖД+СТЗ (—▲—); группа ВЖД+СТЗ+стресс (—◆—);
 * – $p < 0,05$ и # – $0,05 < p < 0,1$ по сравнению с группой контроль;
 ** – $p < 0,05$ – по сравнению с группой ВЖД+СТЗ;
 ## – $0,05 < p < 0,1$ – по сравнению с группой ВЖД+СТЗ.

Рис. 1. Масса тела самцов (А) и самок (Б) крыс при употреблении высокожировой диеты на протяжении 18 недель и воздействии эмоционального стресса на протяжении 4 недель

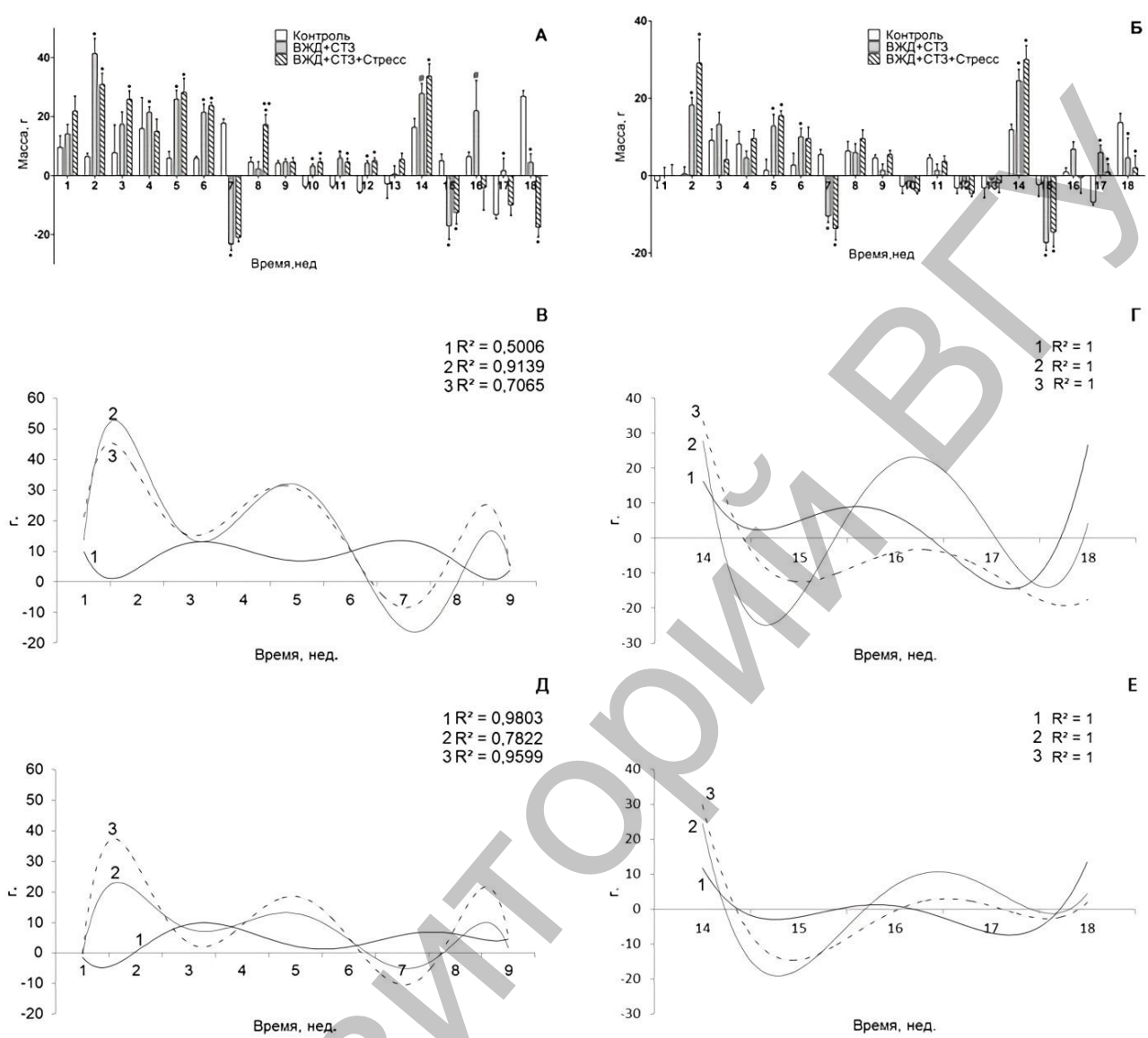
Корреляционный анализ выявил у самок контрольной группы связь массы тела с уровнем глюкозы ($r_s = 0,855229$, $p = 0,000791$), которая не проявлялась у самцов. Повышение массы тела на фоне ВЖД у самцов связано с массой надпочечников ($r_s = 0,785409$, $p = 0,020899$), у самок – с индексом НОМА-IR ($r_s = -0,730552$, $p = 0,039556$).

Наиболее значимый еженедельный прирост массы тела отмечен в течение второй недели употребления ВЖД: $30,91 \pm 3,86$ г и $41,36 \pm 5,15$ г у самцов, $18,18 \pm 2,03$ г и $29,09 \pm 6,19$ г у самок, соответственно (рис. 2А, Б). На фоне хронического стресса у самок отсутствовал прирост массы тела, у самцов выявлены отрицательные значения этого показателя – через 15, 16, 17, и 18 недель.

Наиболее выразительно установленные закономерности отражают полиномные линии тренда еженедельного прироста массы тела крыс (рис. 2В–Е). Волнообразный характер кривых у самцов и самок свидетельствует, что контроль массы тела осуществляется по механизмам обратной связи. Низкая амплитуда колебаний кривой контрольной группы предполагает тонкие механизмы регуляции массы тела (рис. 2В–Е). При употреблении ВЖД наблюдается повышение амплитуды волны (рис. 2В, Д) и степени выраженности максимумов и минимумов, которые более выражены у самцов и менее – у самок, что может быть связано с изменением специфических механизмов регуляции аппетита и массы тела (соотношение орексигенных/анорексигенных факторов).

На рис. 2Г, Е представлены полиномные линии прироста массы тела на фоне хронического стресса. У самок хронический стресс не влиял на характер полиномной кривой (рис. 2Г), что является проявлением стресс-устойчивости. У самцов группы ВЖД+СТЗ+стресс, в отличие от группы ВЖД+СТЗ, снижается амплитуда волнообразной кривой, что может свидетельствовать о стресс-чувствительности, на фоне длительного употребления ВЖД, и более значимом нарушении механизмов контроля массы тела.

Снижение массы тела у самцов при стрессе связано с активацией нитрозильного стресса (3-NT, $r_s = -0,785714$, $p = 0,036238$) – проявление гликотоксичности при стрессе на фоне диабета; у самок эта взаимосвязь отсутствует.



Контрольная группа (1) (—); группа (2) ВЖД+СТЗ (---); группа (3) ВЖД+СТЗ+ стресс (.....);
 * – $p < 0,05$ и # – $0,05 < p < 0,1$ – по сравнению с группой контроль;
 ** – $p < 0,05$ и ## – $0,05 < p < 0,1$ – по сравнению с группой ВЖД;
 R^2 – величина достоверности аппроксимации.

Рис. 2. Ежедневный прирост массы тела самцов (А) и самок (Б) крыс на протяжении 18 недель употребления высокожировой диеты и полиномные линии тренда ежедневного прироста массы тела в начале эксперимента (1–9 недель) и при его продолжении (14–18 недель) у самцов (В, Д) и самок (Г, Е) крыс

После 12 недель употребления ВЖД концентрация глюкозы в крови натощак у животных обоего пола повышалась по сравнению с контролем ($p=0,003$), но сохраняла нормальные значения (5,5–5,6 ммоль/л) (табл. 1). Через неделю после введения СТЗ уровень глюкозы повышался у самцов и самок, – соответственно $12,1 \pm 1,5$ ммоль/л и $11,2 \pm 1,7$ ммоль/л, а через 18 недель – соответствовал диабетическим значениям. Эффекты стресса у самцов и самок проявлялись по-разному: повышением степени гипергликемии у самцов ($17,91 \pm 2,2$ ммоль/л, диабет) и отсутствием изменений в уровне глюкозы у самок ($11,3 \pm 2,4$ ммоль/л, преддиабет); стресс-индуцированная интолерантность к глюкозе, возможно, связана со снижением экспрессии PPAR- γ в жировой ткани [6].

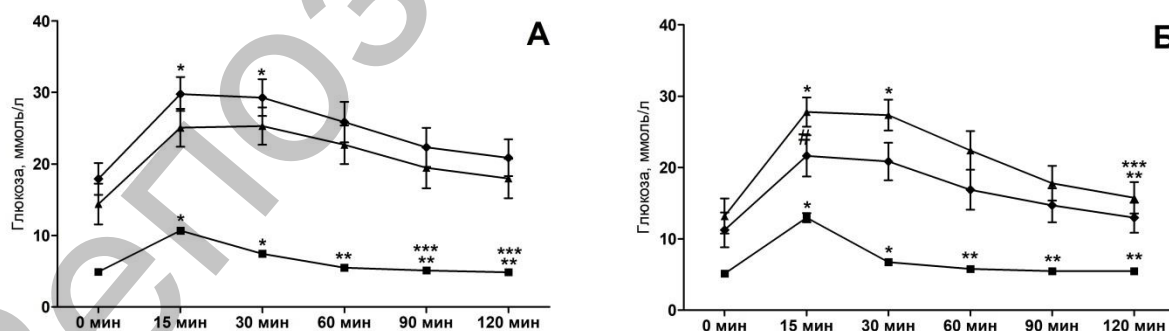
Концентрация инсулина в группе ВЖД+СТЗ снизилась у самцов в 1,56 раза, у самок в 1,27 раза, что предполагает его дефицит (диабет I типа), и повышалась на фоне хронического стресса. Значения индекса НОМА-IR свидетельствуют, что только у животных, подвергнутых стрессу, на фоне ВЖД развивалась ИР (НОМА-IR >2.7). У самцов и самок стресс повысил НОМА-IR в 1,8 раза, уровень инсулина, соответственно, в 1,98 раза и 1,86 раза. У самцов в группе ВЖД+СТЗ+стресс повышение уровня глюкозы коррелировало с индексом НОМА-IR ($r_s=0,809524$, $p=0,014903$). У самок этой же группы проявлялась прямая связь уровня инсулина с индексом НОМА-IR ($r_s=0,976190$, $p=0,000033$) – и обратная связь с белком стресса эндоплазматического ретикулума СНОР (Ddit3) ($r_s= -0,809524$, $p=0,014903$). Механизмы повышения уровня глюкозы у самцов и инсулина у самок при стрессе могут играть довольно большую роль в развитии ИР, индуцируемой стрессом. У самок, в отличие от самцов, выявлено сохранение значимых регуляторных эффектов инсулина.

Таблица 1

Концентрация глюкозы, инсулина в крови и индекс НОМА-IR у самцов и самок крыс при употреблении высокожировой диеты и моделировании диабета 2 типа, $M \pm m$ (n=8–11)

Показатели	Самцы			Самки		
	Контроль	ВЖД+СТЗ	ВЖД+СТЗ+ стресс	Контроль	ВЖД+СТЗ	ВЖД+СТЗ+ стресс
	1	2	3	4	5	6
Глюкоза, 12 нед. ммоль/л	4,9±0,1	5,6±0,2 $p_{1-2}=0,003$	н.о.	4,8±0,1	5,5±0,1 $p_{4-5}=0,003$	н.о.
Глюкоза 14 нед. ммоль/л	4,3±0,2	12,1±1,5 $p_{1-2}=0,00008$	н.о.	5,1±0,2	11,2±1,7 $p_{4-5}=0,00008$	н.о.
Глюкоза 18 нед., ммоль/л,	4,91±0,1	14,38±2,8 $p_{1-2}=0,02$	17,91±2,2 $p_{1-3}=0,01$	5,1±0,1	13,2±2,4 $p_{4-5}=0,000008$	11,3±2,4 $p_{4-6}=0,02$
Глюкоза, сыворотка, ммоль/л	5,6±0,2	12,8±1,7 $p_{1-2}=0,03$	16,1±1,1 $p_{1-3}=0,0005$	5,8±0,4	11,0±1,3 $p_{4-5}=0,002$	9,8±1,2 $p_{4-6}=0,02$
Инсулин, пг/мл	30,05±10,22	19,2±3,8	38,1±6,5	33,63±11,02	26,4±4,8	49,07±12,66
Индекс НОМА-IR	1,2±0,5	2,21±0,7	4,0±0,8 $p_{1-3}=0,05$	1,2±0,4	1,9±0,7	3,5±1,1

Примечание: измерение глюкозы во всех представленных случаях проводилось утром натощак; н.о. – показатель не определялся.



Контрольная группа (—■—); группа высокожировая диета+стрептозотоцин (—▲—); группа высокожировая диета+стрептозотоцин+стресс (—◆—);
* – $p < 0,05$ – по сравнению с 0 мин; ** – $p < 0,05$ – по сравнению с 15 мин; *** – $p < 0,05$ – по сравнению с 30 мин; # – $0,05 < p < 0,1$ – по сравнению с 0 мин.

Рис. 3. Интраперитонеальный глюкозотолерантный тест у самцов (А) и самок (Б) крыс после 18 недель употребления высокожировой диеты и четырех недель воздействия 20-минутного ежедневного стресса

Характер кривых ИГТТ (рис. 3) свидетельствует о развитии интолерантности и снижении клиренса глюкозы в течение 30–120 минут тестирования – более значимо у самцов, чем у самок. Площадь под кривой ИГТТ в группах ВЖД+СТЗ и ВЖД+СТЗ+стресс у самцов повышалась на 242% ($p=0,0001$) и 297% ($p=0,0001$) по сравнению с контролем. У самок – на 173% в группе ВЖД+СТЗ, при воздействии стресса – на 114,%. У самок при стрессе клиренс глюкозы повышался на 21%, у самцов снижался на 16% по сравнению с группой ВЖД+СТЗ.

О степени активации гипофиз-адреналовой системы при стрессе у крыс судили по изменению массы надпочечников (табл. 2). В группе ВЖД+СТЗ масса надпочечников повысилась у самцов и самок на 48,4% ($p=0,0002$) и 28,0% ($p=0,08$) по сравнению с группой контроль, но коэффициент масса надпочечников/масса тела не изменялся. Повышение массы надпочечников у самцов (на 64,3%, $p=0,0002$) и самок (на 49,7%, $p=0,0007$) и их массовых коэффициентов выявлено при действии стресса.

Таблица 2

**Масса надпочечников (мг) самцов и самок крыс
и соотношение масса надпочечников/масса тела, $M \pm m$ ($n=11$)**

Показатель	Контроль	ВЖД+СТЗ	ВЖД+СТЗ+ стресс	Контроль	ВЖД+СТЗ	ВЖД+СТЗ+ стресс
	самцы			самки		
	1	2	3	4	5	6
Масса НП, мг	32,18±1,24	47,75±2,40 $p_{1-2}=0,0002$	52,89±3,08 $p_{1-3}=0,0002$	43,82±2,55	56,09±2,90 $p_{4-5}=0,08$	65,60±3,27 $p_{4-6}=0,0007$
Масса НП/масса тела ($\times 10^{-4}$)	0,95±0,04	1,10±0,04	1,41±0,09 $p_{1-3}=0,0002$	1,71±0,10	1,97±0,12	2,29±0,13 $p_{4-6}=0,006$

Хронический стресс на фоне длительного употребления ВЖД и введения СТЗ индуцировал развитие ИР у самцов и самок, но диабета 2 типа – только у самцов, что отражает степень метаболических нарушений, связанных с повышением массы тела. Установлено, что ожирение связано с гипертрофией адипоцитов, повышением уровня внутриклеточного кортизола и активной экспрессией в адипоцитах 11-бета-гидростероид дегидрогеназы 1 (11β -HSD1) [7]. Сверхэкспрессия 11β -HSD1 коррелирует со снижением уровня адипонектина и повышением уровня фактора некроза опухоли ($TNF-\alpha$). Глюкокортикоиды увеличивают степень ИР, снижая экспрессию и фосфорилирование рецептора инсулина IRS-1, что нарушает внутриклеточную передачу сигналов IR/IGF-1R. Эти эффекты подавляют активность фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K) и протеинкиназы B (PKB/Akt), снижают транслокацию транспортера глюкозы 4 (GLUT-4) к клеточной мембране в скелетных мышцах, жировой ткани, печени и мозге [8]. Влияние глюкокортикоидов на секреторную активность β -клеток поджелудочной железы связывают с инактивацией митохондриальной ФАД-глицерофосфатдегидрогеназы – ключевого фермента секреции инсулина, индуцированного глюкозой [9].

Различия в механизмах влияния хронического стресса на степень развития ИР, связанные с полом экспериментальных животных, однозначно не установлены [10]. Хронический стресс на фоне диеты, обогащенной фруктозой, повышал экспрессию HSD1 и концентрацию внутриклеточного кортикостерона у самок, снижал уровень инсулина и островкового белка GLUT2 [11]. У самцов в этих же условиях стресса повышался уровень мРНК синтазы жирных кислот и ацетил-КоА-карбоксилазы, а также уровень HSD1 и гексозо-6-фосфатдегидрогеназы [12].

Заключение. Длительное употребление ВЖД создает метаболические предпосылки для нарушения механизмов контроля массы тела и гомеостаза глюкозы. При развитии диабета масса тела самцов коррелирует только с массой надпочечников; у самок установлена обратная взаимосвязь с индексом НОМА-IR и концентрацией глюкозы в ИГТТ. Хронический стресс не изменял массу тела у самок крыс, но снижал ее у самцов, выявляя обратную связь массы тела с маркером нитрозильного стресса 3-NT ($r_s = -0,785714$, $p=0,036238$). Воздействие хронического стресса проявлялось более значимым у самцов, чем у самок, нарушением гомеостаза глюкозы: развитием ИР, снижением клиренса глюкозы, диабетом 2 типа (только у самцов); это предполагает различия в механизмах адаптации к стрессу на фоне

употребления ВЖД. Уровень инсулина в крови самок при стрессе коррелировал с НОМА-IR и отрицательно – с маркером стресса эндоплазматического ретикулума (СНОР); у самцов стресс на фоне ВЖД отменял все корреляционные связи инсулина (глубокая степень инсулинорезистентности).

Обнаруженные закономерности предполагают различия в механизмах контроля массы тела и гомеостаза глюкозы, связанные с полом, а также дисбаланс эффектов глюкокортикоидных гормонов на фоне ВЖД. Степень ИР на фоне употребления ВЖД и ожирения, по-видимому, связана с чувствительностью к стрессу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березина, М.В. Ожирение: механизмы развития // М.В. Березина, О.Г. Михалева, Т.П. Бардымова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 15–18.
2. Galic, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // Mol. Cell. Endocrinol. – 2010. – Vol. 316, № 2. – P. 129–139.
3. Geer, E.B. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism / E.B. Geer, J. Islam, C. Buettner // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 43. – P. 75–102.
4. High-fat diet with stress impaired islets' insulin secretion by reducing plasma estradiol and pancreatic GLUT2 protein levels in rats' proestrus phase / M. Salimi [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2016. – Vol. 67, № 5. – P. 653–666.
5. Desiderato, O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, J.R. MacKinnon, H.J. Hissom // J. Compar. Physiol. Psychol. – 1974. – Vol. 87. – P. 208–214.
6. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue / V.H. Pereira [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 114.
7. Overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in hepatic and visceral adipose tissue is associated with metabolic disorders in morbidly obese patients / R. Baudrand [et al.] // Obesity Surgery. – 2010. – Vol. 20. – P. 77–83.
8. Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes / J. Burén [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 146, № 3. – P. 419–429.
9. Dexamethasone-induced changes in FAD-glycerophosphate dehydrogenase expression in human pancreas islets / M. Fabregat [et al.] // Diabetes Nutr. Metab. – 1999. – Vol. 12, № 6. – P. 388–393.
10. Sex-dependent role of glucocorticoids and androgens in the pathophysiology of human obesity / R. Pasquali [et al.] // Int. J. Obes. (London). – 2008. – Vol. 32, № 12. – P. 1764–1779.
11. Fructose and stress induce opposite effects on lipid metabolism in the visceral adipose tissue of adult female rats through glucocorticoid action / S. Kovačević [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2017. – Vol. 56, № 6. – P. 2115–2128.
12. Involvement of glucocorticoid prereceptor metabolism and signaling in rat visceral adipose tissue lipid metabolism after chronic stress combined with high-fructose diet / B. Bursać [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2018. – Vol. 15, № 476. – P. 110–118.

REFERENCES

1. Berezina M.V., Mikhaleva O.G., Bardymova T.P. *Sibirski meditsinski zhurnal* [Siberian Medical Journal], 2012, 7, pp. 15–18.
2. Galic S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // Mol. Cell. Endocrinol. – 2010. – Vol. 316, № 2. – P. 129–139.
3. Geer E.B. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism / E.B. Geer, J. Islam, C. Buettner // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 43. – P. 75–102.
4. High-fat diet with stress impaired islets' insulin secretion by reducing plasma estradiol and pancreatic GLUT2 protein levels in rats' proestrus phase / M. Salimi [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2016. – Vol. 67, № 5. – P. 653–666.
5. Desiderato, O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, J.R. MacKinnon, H.J. Hissom // J. Compar. Physiol. Psychol. – 1974. – Vol. 87. – P. 208–214.
6. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue / V.H. Pereira [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 114.
7. Overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in hepatic and visceral adipose tissue is associated with metabolic disorders in morbidly obese patients / R. Baudrand [et al.] // Obesity Surgery. – 2010. – Vol. 20. – P. 77–83.
8. Dexamethasone impairs insulin signaling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes / J. Burén [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 146, № 3. – P. 419–429.
9. Dexamethasone-induced changes in FAD-glycerophosphate dehydrogenase expression in human pancreas islets / M. Fabregat [et al.] // Diabetes Nutr. Metab. – 1999. – Vol. 12, № 6. – P. 388–393.
10. Sex-dependent role of glucocorticoids and androgens in the pathophysiology of human obesity / R. Pasquali [et al.] // Int. J. Obes. (London). – 2008. – Vol. 32, № 12. – P. 1764–1779.
11. Fructose and stress induce opposite effects on lipid metabolism in the visceral adipose tissue of adult female rats through glucocorticoid action / S. Kovačević [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2017. – Vol. 56, № 6. – P. 2115–2128.
12. Involvement of glucocorticoid prereceptor metabolism and signaling in rat visceral adipose tissue lipid metabolism after chronic stress combined with high-fructose diet / B. Bursać [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2018. – Vol. 15, № 476. – P. 110–118.

Поступила в редакцию 20.10.2020

Адрес для корреспонденции: e-mail: Inadolnik@tut.by – Надольник Л.И.