

# Тривалий restraint-стрес як предиктор формування інсулінорезистентності в експериментальних щурів

К. Б. Романова<sup>IB,B,C,D</sup>, О. В. Ганчева<sup>IB,\*A,E</sup>, Ю. М. Колесник<sup>IB,A,E,F</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – визначити характер змін і патогенетичні механізми формування глікемічної кривої під час тесту толерантності до глюкози у щурів на 6, 15 і 21 тижні обмеження життєвого простору.

**Матеріали та методи.** Використали 55 щурів-самців лінії Wistar віком від 6 до 10 місяців. Тварин поділили на 4 групи: 1 – інтактний контроль, 10 щурів; 2, 3 і 4 групи – по 15 щурів-самців, які перебували в умовах обмеження життєвого простору протягом 6, 15 та 21 тижня відповідно. У плазмі крові натще визначали концентрації глюкози (тест-смужки Test Strip II на глюкометрі Glucocard (ARKRAY Inc., Японія), інсуліну та кортикостерону (імуноферментним методом, використовуючи комерційні набори для щурів фірми Monobind, USA), проводили тест толерантності до глюкози (ГТТ), розраховували індекс HOMA та коефіцієнт інсулін/кортикостеронового співвідношення.

**Результати.** У результаті обмеження життєвого простору, малорухливості та складних комунікаційних відносин у тварин, які 6 тижнів перебували в названих умовах, тип глікемічної кривої ставав гіпоінсулінемічно-гіпоглікемічним із високою чутливістю тканин до глюкози (індекс HOMA достовірно знижувався до 0,21 проти 0,55 в контролі), характеризувався відтермінованою гіперглікемічною максимумом на 30 хвилині тесту, повільним поверненням до еуглікемічного рівня тільки на 90 хвилині (проти 30 хвилини у контролі). Гіпоінсулінемічну криву зі збереженою чутливістю тканин до глюкози (індекс HOMA 0,33 проти 0,55 в контролі) формувало 15-тижневе обмеження життєвого простору. Зміни в післяпрандіальному засвоєнні глюкози виявляли за найвищою концентрацією глюкози на 15 хвилині тесту, дуже повільним зниженням рівня глюкози в післяабсорбційному періоді без повернення до вихідних значень на 90 хвилині. Діабетичний тип глікемічної кривої формувався на 21 тижні обмеження, порушував чутливість тканин до глюкози (суттєве достовірне збільшення розрахункового індексу HOMA з 0,55 у контролі до 0,95), спричиняв виникнення інсулінорезистентності.

**Висновки.** Обмеження життєвого простору, малорухливість і складні комунікаційні відносини у тварин поступово формують комплекс порушень, що змінюють характер глікемічної реакції на глюкозне навантаження, порушують прандіальну секрецію інсуліну, підвищують гіперглікемізувальну дію контрінсулярних гормонів (кортикостерону) та реалізують дисфункціональні прояви прандіальної/післяпрандіальної глікемії. Гіпоінсулінемічно-гіпоглікемічний тип глікемічної кривої з високою чутливістю тканин до глюкози формується на 6 тижні обмежень і негараздів; гіпоінсулінемічну криву зі збереженою чутливістю тканин до глюкози одержали на 15 тижні; діабетичний тип глікемічної кривої із порушенням чутливості тканин до глюкози та розвитком інсулінорезистентності визначили на 21 тижні.

**Ключові слова:** стрес, інсулінорезистентність, вуглеводний обмін, тест толерантності до глюкози, щури.

Патологія. 2023. Т. 20, № 2(58). С. 103-107

\*E-mail: [gancheva\\_olga@i.ua](mailto:gancheva_olga@i.ua)

## Long-term restraint stress as a predictor of insulin resistance development in experimental rats

K. B. Romanova, O. V. Hancheva, Yu. M. Kolesnyk

**The aim** of the work was to define the pattern of changes and pathogenetic mechanisms of glycemic curve shape during a glucose tolerance test in rats at 6, 15, and 21 weeks of environmental space restriction.

**Materials and methods.** A total of 55 male Wistar rats aged 6–10 months were used and divided into 4 groups (1 – intact control, 10 rats; 2, 3 and 4 of 15 rats each, which were in conditions of restricted environmental space for 6, 15 and 21 weeks, respectively). Fasting plasma levels of glucose (test strips Test Strip II on a Glucocard glucometer (ARKRAY Inc., Japan)), insulin and corticosterone (by an immunoenzymatic method using commercial kits for rats from Monobind, USA) were measured, glucose tolerance tests (GTT) were performed, the HOMA index and the insulin/corticosterone ratio were calculated.

**Results.** The 6-week environmental space restriction, immobility and complex communication relations resulted in a hypoinsulinemic-hypoglycemic type of the glycemic curve with high tissue glucose sensitivity in animals which were in the conditions described (the HOMA index was significantly decreased to 0.21 versus 0.55 in the control), the characteristic delayed hyperglycemic peak at the 30<sup>th</sup> min of the test slowly returned to the euglycemic level by only the 90<sup>th</sup> min against the 30<sup>th</sup> min in the controls. The 15-week restriction caused a hypoinsulinemic curve with preserved tissue glucose sensitivity (the HOMA index 0.33 versus 0.55 in the controls). Alterations in postprandial glucose absorption were manifested by the highest glucose concentration at the 15<sup>th</sup> min of the test, a very slow decrease in the glucose level in the post-absorption period not being restored to baseline values by the 90<sup>th</sup> min. The 21-week restriction shaped a diabetic type of the glycemic curve, impaired tissue glucose sensitivity (a substantial and significant increase in the calculated HOMA index from 0.55 in the controls to 0.95) and resulted in the development of insulin resistance.

**Conclusions.** The environmental space restriction, immobility and complex communication relations gradually induce a range of disorders in animals and change the glycemic response shape to glucose load, impair prandial insulin secretion,

**Key words:** stress, insulin resistance, carbohydrate metabolism, glucose tolerance test, rats.

Pathologia, 2023. 20(2), 103-107

augment hyperglycemic effects of counterinsular hormones (corticosterone), and realize dysfunctional manifestations of prandial/postprandial glycemia. 6 weeks of restrictions and challenges shape the hypoinsulinemic-hypoglycemic type of the glycemic curve with high tissue glucose sensitivity, while 15 weeks result in the hypoinsulinemic curve with preserved tissue glucose sensitivity. 21 weeks show the diabetic type of the glycemic curve with impaired tissue glucose sensitivity and the development of insulin resistance.

Усі живі організми, щоб впоратися з широким спектром надмірних стимулів, які загрожують (або сприймаються як такі) і порушують динамічну рівновагу або гомеостаз, виробили висококонсервативну регулювальну систему стресу [1]. Доведено, що при впливі стресорів понад певний поріг активація системи стресу призводить до низки фізіологічних і поведінкових адаптацій, які допомагають досягти гомеостазу і збільшити шанси на виживання. Втім, коли стресова реакція на виклик неадекватна, надмірна або тривала, дезадаптація, що виникає в результаті, може спричинити патологічні стани. Навіть низькоінтенсивні стресори, що мають тривалу дію, здатні запускати складний каскад гормонально-метаболических порушень із найбільш виразними змінами у стані вуглеводного обміну [2].

Зазначимо, що не менш значущий модулювальний вплив на характер метаболічних змін має спосіб життя, особливо малорухливість або відсутність фізичної активності. Саме ці фактори вважають головною причиною поширення ожиріння та надмірної ваги, визначають як чинники ризику розвитку низки неінфекційних захворювань.

Недавні дослідження показали суттєве збільшення захворюваності на серцево-судинну патологію та діабет 2 типу в Україні та світі [3]. Показано зв'язок їх формування з метаболічними порушеннями через малорухливість і негативні умови життя. Поширеність малорухливого способу життя визначають як глобальну проблему суспільної охорони здоров'я через останні технологічні інновації та перехід до менш рухливих занять і розваг [4]. Так, в експериментальному дослідженні впливу 8-годинного обмеження життєвого простору в щурів Quadri K. Alabi та Rufus O. Akomolafe показали суттєве підвищення рівнів глюкози, інсуліну й індексу гомеостатичної оцінки інсулінорезистентності (HOMA-IR). Автори вважають, що це може бути пов'язано зі зниженою реактивністю тканин-мішеней до дії інсуліну, тобто свідчить про початок формування інсулінорезистентності [5].

На жаль, сучасні умови формують цілі комплекси життєвих негараздів: постійні стреси різної інтенсивності та тривалості, малорухливість із порушеннями комунікаційних соціальних і психологічних відносин. Такі комплекси складних і тривалих впливів утворюють взаємозв'язок між стресом і процесами, що спричиняють захворювання [6].

Незважаючи на стереотипність та універсальність стрес-реакції, для прогнозування її перебігу та характеру впливів необхідно враховувати такі важливі фактори, як сила та тривалість стресора, завершеність впливу, здатність про- та антистресорної систем, вихідний рівень нейрогуморального балансу та метаболічних констант.

Тому проблематика дослідження механізмів впливу на здоров'я населення соціального стресу з обмеженням життєвого простору, малорухливістю та

їхньої ролі в формуванні патологій залишається актуальною. Втім, незважаючи на високу значущість цієї проблеми та зацікавленість науковців в її розв'язанні, залишається багато нез'ясованих моментів. Тому для розуміння порушеної проблеми вважаємо важливим і необхідним експериментальне дослідження з моделюванням комплексу негативних впливів і вивчення динаміки змін від початку дії факторів до формування патогномічних симптомів патології.

## Мета роботи

Визначити характер змін і патогенетичні механізми формування глікемічної кривої під час тесту толерантності до глюкози у щурів на 6, 15 і 21 тижні обмеження життєвого простору.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідженні використали 55 щурів-самців лінії Wistar віком 6–10 місяців, які перебували в виварії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Температура повітря – 20–25 °С, світловий день – від 07:00 до 19:00, з вільним доступом до їжі та води. Щурів поділили на 4 експериментальні групи: 1 – інтактний контроль (10 щурів); 2, 3 і 4 групи – по 15 тварин, яким моделювали restraint-стрес шляхом обмеження життєвого простору клітки (нормальний розмір – 350 см<sup>2</sup>) на 40 % (210 см<sup>2</sup>) протягом 6, 15 і 21 тижнів. Одночасно в клітці перебували 5 тварин. Для створення додаткових стресорних негараздів і гальмування адаптаційних процесів кожного тижня двох щурів із групи переміщали в іншу клітку в межах групи.

Стан вуглеводного обміну оцінювали шляхом визначення натще концентрацій глюкози (тест-смужки Test Strip II на глюкометрі Glucocard (ARKRAY Inc., Японія), інсуліну та кортикостерону на автоматичному імуноферментному аналізаторі Thunderbolt® Analyzer (Gold Standard Diagnostics, США) в плазмі крові, використовуючи комерційні набори для щурів фірми Monobind, USA. Крім того, провели тест толерантності до глюкози (ГТТ). Для оцінювання чутливості тканин до інсуліну розраховували індекс HOMA-IR за формулою:  $HOMA = C1 \times C2 / 22,5$ , де C1 – концентрація інсуліну натще, мкОД/мл; C2 – концентрація глюкози натще, мм/л. Для визначення характеру впливу та реалізації стрес-реакції розраховували коефіцієнт інсулін/кортикостеронового співвідношення.

ГТТ здійснили для визначення характеру глікемічної реакції на глюкозне навантаження, непрямого оцінювання прандіальної секреції інсуліну та регуляції прандіальної/післяпрандіальної глікемії, діагностики прихованих порушень вуглеводного обміну. Тест виконали згідно з методичними рекомендаціями «Доклінічні дослідження лікарських засобів», що рекомендовані фармакологічним комітетом МОЗ України для експе-

риментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів [7]. Для проведення тесту після 12–14-годинного нічного голодування щурів розміщували по одному в клітках при вільному доступі до води. Перед початком тесту у кожної тварини визначали натще рівень глюкози плазми з хвостової вени. Глюкозне навантаження здійснювали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення 2 г глюкози на 1 кг маси тварини, що розведена в 6 мл 0,9 % розчину NaCl. Через 15, 30, 45 і 90 хвилин після введення глюкози брали кров із хвостової вени для визначення її концентрації.

Результати опрацювали, застосувавши пакет прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) і програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Розраховували середнє арифметичне значення у вибірці ( $M$ ), дисперсію та помилку середнього ( $m$ ). Для оцінювання достовірності відмінностей результатів в експериментальних і контрольній групі щурів визначали коефіцієнт Стьюдента ( $t$ ) для вибірки з нормальним законом розподілення даних, критерій Манна-Вітні ( $U$ ) – для вибірки, де показники не відповідали закону нормального розподілу. Після цього визначали вірогідність відмінностей у вибірках ( $p$ ). Достовірними вважали значення, для яких  $p_{st} \leq 0,05$ .

## Результати

Аналіз результатів ГТТ показав: у щурів, які 6 тижнів перебували в умовах обмеження життєвого простору, тип глікемічної кривої був дещо подібним до результатів контрольної групи, але виявили певні особливості. Зокрема, йдеться про відтермінованість гіперглікемічного максимуму (не з 15 хв, як у контролі, а з 30 хв), і пік концентрації глюкози в крові при цьому був достовірно нижчим. Еулікемічний рівень досягнуто не до 30 хв, а до 90 хв тесту (рис. 1). Імовірно, ці зміни пов'язані з вихідними низькими значеннями концентрацій глюкози й інсуліну через знижену відповідь  $\beta$ -клітин на глікемічні стимули (рис. 2). Зважаючи на ці особливості, вважаємо, що тип глікемічної кривої можна визначити як гіпоінсулінемічно-гіпоглікемічний із високою чутливістю тканин до глюкози. Це підтверджено вірогідним зниженням розрахункового індексу НОМА до 0,21 проти 0,55 у контрольній групі тварин.

Значну зміну післяпрандіального засвоєння глюкози у тварин спричиняло 15-тижневе обмеження простору. Це виявляли за відмінностями глікемічної кривої під час ГТТ. Результати тесту показали, що на тлі вищого рівня глюкози (вище від значень контролю на 28 %) та низької концентрації інсуліну (менше за контрольні на 54 %) формувалася глікемічна крива за гіпоінсулінемічним типом зі збереженою чутливістю тканин до глюкози. Наведені зміни визначали за максимальними концентраціями глюкози на 15 хв тесту, що була найвищою протягом дослідження та порівнюючи з іншими групами. Динаміка зниження рівня глюкози в післяабсорбційному періоді дуже повільна, без повернення до початкових значень на 90 хв. Імовірно, це пов'язано з вихідним низьким рівнем інсуліну та додатковим гіперглікемізуючим ефектом кортикостерону, концентрація якого в цей період перевищувала

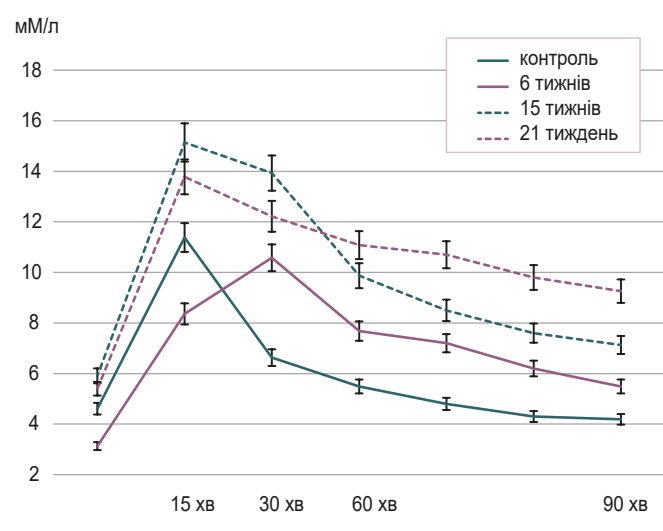


Рис. 1. Характер глікемічних кривих під час внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози в щурів із restraint-стресом різної тривалості.

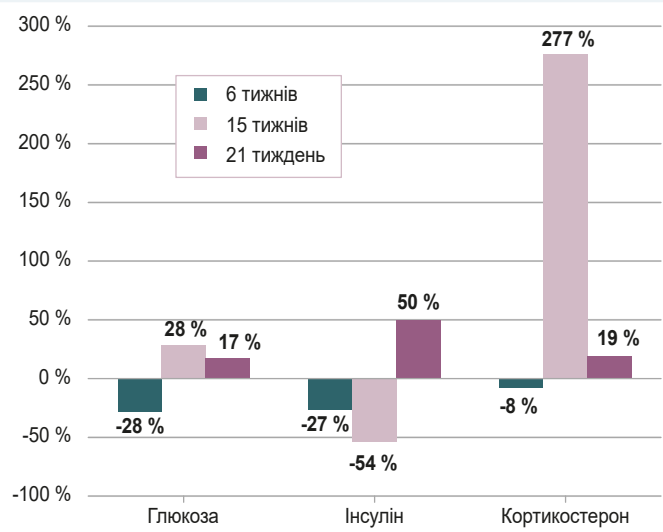


Рис. 2. Динаміка змін концентрацій глюкози, інсуліну та кортикостерону в щурів із restraint-стресом різної тривалості (6, 15 і 21 тиждень) порівняно з контролем (100 %). Відмінності показників груп із стресом різної тривалості щодо відповідних параметрів контрольної групи вірогідні ( $p_{st} < 0,05$ ).

значення контролю в 2,77 раза (рис. 2). Підтверджено збереженість чутливості тканин до глюкози – за достовірно нижчими значеннями індексу НОМА (0,33 проти 0,55 у контрольних щурів).

Обмеження життєвого простору, малорухливість і складні комунікаційні відносини у тварин протягом 21 тижня призводили до формування діабетичного типу глікемічної кривої. Для нього характерне порушення ранньої та пізньої фаз секреції інсуліну з розвитком інсулінорезистентності. Про це свідчили високі рівні глікемії протягом 15–30–45 хв після абсорбційного періоду з низькими коливаннями значень, збереження гіперглікемії наприкінці тесту (90 хв) та суттєве достовірне збільшення розрахункового індексу НОМА (з 0,55 у контролі до 0,95 в групі експериментальних тварин) (рис. 1).

## Обговорення

Гіпотеза про те, що тривалий багаторазовий вплив стресорів призводить до незворотних змін у вуглеводному обміні, набуває нині аксіоматичної форми. Так, у клінічних спостереженнях наслідків посттравматичного стресового розладу (ПТСР) в пацієнтів виявили підвищену поширеність серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, а також вищі показники смертності, що ними спричинена [8]. У дослідженні випадок-контроль у 160 молодих чоловіків-ветеранів збройних сил оцінювали, чи передбачає статус ПТСР підвищені маркери кардіометаболічного ризику. Порівнявши показники кардіометаболічного ризику з параметрами здорових людей: резистентності до інсуліну (НОМА-IR), С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , симпатичної гіперактивності (за збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС)) і нейроендокринної дисрегуляції (за підвищенням рівня кортизолу), – встановили, що діагноз ПТСР пов'язаний зі значно вищим рівнем НОМА-IR, ЧСС і концентрацією прозапальних цитокинів [9].

Експериментальні дослідження впливу стресорів на рівень глікемії в щурів показали, що комплекс негараздів, зокрема короткотривала одностороння іммобілізація з наступним 15-хвилинним примусовим плаванням, які повторювалися протягом 8 тижнів, призводили не тільки до безпосереднього підвищення рівня глюкози відразу після стресу, але й спостерігали тривалу відтерміновану гіперглікемію навіть після припинення впливів стресорів [10].

У дослідженні впливу обмеження життєвого простору, малорухливості та складних комунікаційних відносин, що здійснили, встановили динамічні зміни рівня глікемії натще та ключових гормонів, які безпосередньо забезпечують її сталість. Враховуючи низьку інтенсивність, невиразність і прихований вплив комплексу негараздів, спостерігали поступове накопичення метаболічних змін. Зазначимо, що тривалий стрес низької інтенсивності, який не може бути подоланий, постійна індукція додаткових підпорогових стресорів порушують динаміку формування адаптативних реакцій і спричиняють дезадаптивні зміни. Попередні дослідження впливу описаної моделі показали коливання маси тіла щурів, формування порушень гормонального профілю й вуглеводного обміну, стійкого підвищення артеріального тиску [11].

У нашому дослідженні цікавими виявилися зміни індексів інсулінорезистентності (НОМА-IR) та стресової адаптації / дезадаптації (інсулін/кортикостероновий індекс). Розрахунки у тварин із груп 6- і 15-тижневого restraint-стресу показали нижчі значення, ніж у контролі через гіпоінсулінемію та високий рівень кортикостерону. Це свідчить про збереженість чутливості тканин до інсуліну на тлі істотних гормональних змін. Тривалий restraint-стрес протягом 21 тижня призводив до збільшення індексів, особливо НОМА-IR (в 1,7 раза). Це стало, хоч і непрямим, але беззаперечним аргументом сформованої інсулінорезистентності, а інсулін/кортикостероновий індекс при цьому істотно підвищився порівняно з попередніми термінами експерименту (перевищив контроль більш ніж на 33 %).

Нині можна стверджувати, що реалізація стрес-реакції та механізмів адаптації цілком залежать від алостазису глюкози. Тобто алостаз – процес досягнення адаптації організму до змінених умов життя. Це пов'язано з тим, що організм змінюється у відповідь на викид гормонів стресу, й ці зміни допомагають йому не лише подолати стресову ситуацію, але й фактично відновити гомеостаз. Надходження до кровообігу високої кількості енергетичних субстратів реалізується шляхом провідної ролі ендокринної системи: секреції в кров адреналіну наднирковими залозами, стимуляцією секреції глюкокортикоїдів (кортизолу, кортикостерону), яким і належить провідна роль у механізмі розвитку стресу. Секреція гормонів наднирковими залозами зазвичай має адаптивний ефект при короткостроковій дії. Втім, при тривалому або повторному стресі вони можуть викликати патологічні зміни в організмі. Пошкоджувальний ефект глюкокортикоїдів за цих умов визначено як «алостатичне навантаження», що стає одним з основних патогенетичних ланцюгів формування метаболічних порушень. При посиленні тяжкості та з часом алостатичне навантаження збільшеним рівнем глікемії через гіперглікемізуювальні ефекти кортикостероїдів набуває патологічних наслідків і формує інсулінорезистентність [12].

Тривале перебування в стресових ситуаціях призводить до порушення функцій різних органів і систем, кумуляції фізіологічних змін. Це зумовлює зсув гомеостатичних констант, тобто формуються нові індивідуальні межі, «нова вихідна точка» того чи іншого параметра. У віддаленій перспективі порушується функціонування органів і систем, що також спричиняє зміни індивідуальної «норми», а отже формуються «нові вихідні точки верхньої та нижньої меж» тих чи інших параметрів, які закріплюються на гомеостатичному рівні. Саме від цих «нових» значень індивідуальної «норми» надалі відбувається гомеостатичне регулювання термінових реакцій адаптації, беззаперечно, внаслідок підвищення фізіологічної «ціни», «вартості» цих реакцій для організму [12]. В нашому дослідженні наслідки такого зсуву гомеостатичних меж через алостатичне навантаження виявили як суттєві метаболічні порушення: зміни характеру глікемічної реакції на глюкозне навантаження, що прогресують, зниження чутливості тканин до інсуліну та неефективну його прандіальну секрецію, підвищену гіперглікемізуювальну дію контрінсулярних гормонів (кортикостерону), дисфункціональні прояви прандіальної та післяпрандіальної глікемії.

## Висновки

1. Обмеження життєвого простору, малорухливість і складні комунікаційні відносини у тварин поступово формують комплекс порушень, що змінюють характер глікемічної реакції на глюкозне навантаження, порушують прандіальну секрецію інсуліну, підвищують гіперглікемізуювальну дію контрінсулярних гормонів (кортикостерону) та реалізують дисфункціональні прояви прандіальної/післяпрандіальної глікемії.

2. Гіпоінсулінемічно-гіпоглікемічний тип глікемічної кривої з високою чутливістю тканин до глюкози

формується на 6 тижні обмежень і негараздів; гіпоінсулінемічну криву зі збереженою чутливістю тканин до глюкози одержали на 15 тижні; діабетичний тип глікемічної кривої із порушенням чутливості тканин до глюкози та розвитком інсулінорезистентності визначили на 21 тижні.

### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Роль пептидергічних структур гіпоталамуса та стовбуру мозку в патогенезі артеріальної гіпертензії», за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0117U002579 (2017–2019).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 21.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 30.06.2023

### Відомості про авторів:

Романова К. Б., асистент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-1096-5314

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, в. о. ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

### Information about the authors:

Romanova K. B., MD, Assistant of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Acting Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honorary Scientist and Engineering Worker of Ukraine.

### References

- Sun, S., & Zhou, J. (2018). Molecular mechanisms underlying stress response and adaptation. *Thoracic cancer*, 9(2), 218-227. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12579>
- Contoreggi C. (2015). Corticotropin releasing hormone and imaging, rethinking the stress axis. *Nuclear medicine and biology*, 42(4), 323-339. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2014.11.008>
- Mykhalchyshyn, G. P. (2020). Trendy pokaznykiv, shcho kharakteryzuiut tiahar tsukrovoho diabetu 2 typu na systemy okhorony zdorovia v Ukraini ta inshykh rozvynenykh krainakh svitu [Trends of indicators characterizing the burden of type 2 diabetes on health care systems in Ukraine and some developed countries]. *Modern medical technology*, (3), 53-59. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.34287/mmt.3\(46\).2020.9](https://doi.org/10.34287/mmt.3(46).2020.9)
- Yaribeygi, H., Maleki, M., Sathyapalan, T., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2021). Pathophysiology of Physical Inactivity-Dependent Insulin Resistance: A Theoretical Mechanistic Review Emphasizing Clinical Evidence. *Journal of diabetes research*, 2021, 7796727. <https://doi.org/10.1155/2021/7796727>
- Alabi, Q. K., & Akomolafe, R. O. (2022). Novel sedentary cage induced sedentariness in rats: evidence from relevant biomarkers. *BMC endo-*

- crine disorders*, 22(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01221-1>
- Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., Pentti, J., Sabia, S., Nyberg, S. T., Al-fredsson, L., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Koskinen, A., Kouvonen, A., Nordin, M., Oksanen, T., Strandberg, T., Suominen, S. B., Theorell, T., Vahtera, J., Väänänen, A., Virtanen, M., Westerholm, P., ... IPD-Work consortium (2019). Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, 11495. <https://doi.org/10.1136/bmj.11495>
- Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations]. Avitsena. [in Ukrainian].
- Šagud, M., Jakšić, N., Vuksan-Čusa, B., Lončar, M., Lončar, I., Peleš, A. M., Miličić, D., & Jakovljević, M. (2017). Cardiovascular Disease Risk Factors in Patients with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Narrative Review. *Psychiatra Danubina*, 29(4), 421-430. <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.421>
- Blessing, E. M., Reus, V., Mellon, S. H., Wolkowitz, O. M., Flory, J. D., Biero, L., Lindqvist, D., Dhabhar, F., Li, M., Qian, M., Abu-Amara, D., Galatzer-Levy, I., Yehuda, R., & Marmar, C. R. (2017). Biological predictors of insulin resistance associated with posttraumatic stress disorder in young military veterans. *Psychoneuroendocrinology*, 82, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.04.016>
- Nirupama, R., Devaki, M., & Yajurvedi, H. N. (2012). Chronic stress and carbohydrate metabolism: persistent changes and slow return to normalcy in male albino rats. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 15(3), 262-271. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.619604>
- Romanova, K. B., Hancheva, O. V., & Kolesnyk, Yu. M. (2023). Patohenychni osoblyvosti hormonalnoho profilu u shchuriv, shcho zaznali restraint-stressu riznoi tryvalosti [Pathogenetic characteristics of the hormonal profile in rats subjected to restraint stress of different duration]. *Modern medical technology*, (2), 12-15. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.2](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.2)
- Wilkin, T. J., & Metcalf, B. S. (2009). Glucose allostasis: emperor's new clothes?. *Diabetologia*, 52(5), 776-778. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1295-x>