

Демянчук Наталія Валентинівна,
кандидат біологічних наук, асистент кафедри цитології,
гістології та репродуктивної медицини
Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини»,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
ORCID ID: 0009-0004-4723-5218
м. Київ, Україна

Пазюк Любов Михайлівна,
кандидат біологічних наук, доцент кафедри цитології,
гістології та репродуктивної медицини
Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини»,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
ORCID ID: 0000-0002-4853-6678
м. Київ, Україна

Вплив ожиріння на морфологічну структуру й метаболічні процеси в підшлунковій залозі: огляд літератури

Вступ. Ураховуючи те, що існує тісний взаємозв'язок між ожирінням, ектопічним відкладенням жиру в підшлунковій залозі та неалкогольною жирною хворобою підшлункової залози, механізми цього взаємозв'язку залишаються невідомими й потребують подальших досліджень. Крім того, є чимало даних про кореляцію ожиріння, захворювань підшлункової залози та розвиток цукрового діабету й інсулінорезистентності, у зв'язку із чим анатомічно змінюється підшлункова залоза.

Метою роботи було розглянути й проаналізувати зв'язок між ожирінням і розвитком патологічних змін підшлункової залози на основі сучасної літератури.

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації мети використано бібліографічний і бібліосемантичний методи дослідження, а також сучасну літературу за останні 5 років.

Результати та їх обговорення. Подібно до утворення вісцерального жиру, ектопічного жиру в підшлунковій залозі, як і в інших органах, може мати обернену кореляцію з відкладенням підшкірного жиру. Це означає, що особи, які переважно мають підшкірний жир, можуть демонструвати нижчі рівні утворення ектопічного та вісцерального жиру, і навпаки. Однак точні механізми цієї взаємодії ще не повністю визначено. У цій статті автори описують особливості впливу ожиріння на стан підшлункової залози. Усі подальші дослідження спрямовано на встановлення молекулярних і клінічних механізмів, які лежать в основі цього взаємозв'язку, а також на визначення його можливих наслідків для здоров'я. Розуміння цих механізмів дасть змогу розробити нові підходи до профілактики та лікування неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози, печінки та пов'язаних з нею захворювань й ожиріння загалом.

Висновки. Отже, виникнення ожиріння значно впливає на стан і функцію підшлункової залози. Крім того, паралельно поширюються адипоцити в паренхімі органа, що зі свого боку спричиняють анатомічні структурні зміни підшлункової залози.

Ключові слова: захворюваність, панкреатит, патологічні зміни, відкладення жиру, харчування.

Demianchuk Natalia Valentinivna, PhD in Biology, Assistant Department of Cytology, Histology and Reproductive Medicine, ESC "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, ORCID ID: 0009-0004-4723-5218, Kyiv, Ukraine

Paziuk Liubov Mykhaylivna, PhD in Biology, Associate Professor, Department of Cytology, Histology and Reproductive Medicine, ESC "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, ORCID ID: 0000-0002-4853-6678, Kyiv, Ukraine

Effect of obesity on the morphological structure and metabolic processes in the pancreas: a literature review

Introduction. Although the world knows that there is a close relationship between obesity, ectopic fat deposition in the pancreas and non-alcoholic fatty liver disease, the mechanisms of this relationship remain unknown and require further research. In addition, there is a lot of data on the correlation between obesity, diseases of the pancreas and the development of diabetes and insulin resistance. And as a result of these processes, anatomical remodeling of the pancreas occurs.

The aim of the work was to review and analyze the relationship between obesity and the development of pathological changes in the pancreas based on the modern literature.

Material and research methods. To realize the goal, bibliographic and bibliosemantic research methods were used, as well as modern literature of the last 5 years.

Results and their discussion. Similar to visceral fat deposition, ectopic fat deposition in the pancreas, as in other organs, may be inversely correlated with subcutaneous fat deposition. This means that individuals who predominantly store fat subcutaneously may exhibit lower levels of ectopic and visceral fat deposition, and vice versa. However, the exact mechanisms of this interaction have not yet been fully elucidated. In this work, the authors describe the specifics of the influence of obesity on the condition of the pancreas. All further research is aimed at establishing the molecular and clinical mechanisms that underlie this relationship, as well as at determining its possible consequences for health. Understanding these mechanisms may help to develop new approaches to the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease of the pancreas, liver and related diseases, and obesity in general.

Conclusions. Thus, the occurrence of obesity significantly affects the condition and function of the pancreas. In addition, the spread of adipocytes in the parenchyma of the organ and, accordingly, the anatomical structural changes of the pancreas occur in parallel.

Key words: morbidity, pancreatitis, pathological changes, fat deposition, nutrition.

Вступ. Ураження органів травлення часто виникають не лише в звичайних умовах недотримання правильного й раціонального харчування, а й в умовах інфекційного резонансу. Такі захворювання характеризуються поліморбідністю, тобто співвідношенням різноманітних захворювань у травній системі, яке часто ускладнює процес діагностики та лікування. Часто ці захворювання проявляються неявними й незрозумілими симптомами або можуть маскуватися іншими захворюваннями, такими як серцево-судинні або неврологічні патології. Ішемічні ушкодження, пов'язані з порушенням мікроциркуляції, також можуть приховувати справжню причину проблем у травній системі. Така складність у діагностиці та лікуванні може призвести до пізнього виявлення гастроентерологічних захворювань, що зі свого боку ускладнює їхнє лікування і може вплинути на прогноз для пацієнтів.

Загалом ожиріння в організмі слід розглядати як патологічний стан, що має надмірне накопичення ліпідів у жировій тканині тіла, і ця проблема перетворилася на глобальну кризу у сфері охорони здоров'я. Згідно із сучасними дослідженнями й оцінками, приблизно 603,7 мільйона дорослих та 107,7 мільйона дітей у всьому світі страждають від цього захворювання [1, с. 63]. Ожиріння становить серйозну загрозу для громадського здоров'я, оскільки цей недуг асоційовано з ризиком розвитку численних захворювань, урахувавши цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, деякі види раку й інші медичні проблеми. Це ставить під великий сумнів сучасні стратегії управління здоров'ям і вимагає негайного вжиття заходів, щоб зменшити поширення цього небезпечного стану. Попередження і лікування ожиріння стає надзвичайно важливими завданнями для медичної спільноти та суспільства загалом.

Методологія та методи дослідження. Мета дослідження – на основі зібраної сучасної наукової літератури визначити, як ожиріння впливає на структуру й функціональність підшлункової залози. Об'єктом дослідження є зміни в підшлункових залозах. Для досягнення поставленої мети використано статистичний, бібліографічний і бібліосемантичний методи дослідження. Зібрано й проаналізовано медичну літературу за останні 5 років з наукометричних баз «Pubmed» і «Google Scholar». Через достатню кількість сучасної інформації із зазначеної теми у вітчизняних виданнях, проаналізовано здебільшого іноземні джерела літератури.

Виклад основного матеріалу. Відкриття і розуміння вищевказаних важливих аспектів можуть допомогти медичним фахівцям більш ефективно виявляти та лікувати захворювання травної системи, що важливо для підтримання здоров'я та якості життя пацієнтів. Ожиріння й інші гормональні захворювання тісно пов'язані. Наприклад, цукровий діабет II типу, ожиріння і метаболічний синдром стають усе більш поширеними в усьому світі, створюючи дедалі більший тиск на системи охорони здоров'я. Ці взаємопов'язані метаболічні розлади спричиняють безліч ускладнень і супутніх захворювань, такі як серцево-судинні захворювання, інсульт, хронічна ниркова недостатність тощо. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, діабет спричинив 1,5 мільйона смертей у 2019 році, і за прогнозами вчених ця цифра зросте в найближчі

роки [2, с. 92]. Це вказує на необхідність надалі досліджувати тему лікування метаболічних захворювань та їх ускладнень. У зв'язку з різким ростом популяції та збільшенням частоти виникнення цих захворювань, важливо зосередити увагу на розробці та впровадженні ефективних стратегій профілактики та лікування, щоб зменшити тягар, який вони створюють для суспільства та систем охорони здоров'я.

За даними Otero A [3, с. 118], стан ожиріння – фактор, що спричиняє виражене ектопічне відкладення жиру в нежирових органах, урахувавши підшлункову залозу. Відомий стеатоз підшлункової залози, або накопичення жиру в її тканинах, пов'язаний із розвитком запалення і прогресивною дисфункцією β -клітин, що може спричинити інсулінорезистентність і діабет II типу. Автори у своїх дослідженнях зазначають, що після проведення баріатричної хірургії спостерігається помітне покращення стану стеатозу підшлункової залози та показників резистентності до інсуліну [1-10]. Однак механізми, які лежать в основі цього покращення, залишаються предметом подальших досліджень. Слід визначити, як саме баріатрична хірургія впливає на біологічні процеси в організмі, щоб краще розуміти її ефективність і можливі побічні ефекти. Дослідження в цьому напрямі може відкрити нові можливості для профілактики та лікування цукрового діабету та пов'язаних з ним ускладнень, а також патологічних змін у підшлунковій залозі.

Існує кілька наукових джерел, присвячених вивченню взаємозв'язку між хронічним панкреатитом й ожирінням [4, с. 967-973; 5, с. 48-59]. Під час дослідження, спрямованого на вивчення впливу розвитку дитячого гострого рецидивуючого та хронічного панкреатиту, виявлено, що в дітей з ожирінням або надмірною вагою може бути діагностовано хронічний панкреатит у пізньому віці [6, с. 47-48]. Це свідчить про те, що ожиріння може бути тривалим запальним станом, який із часом прогресує до хронічного запалення підшлункової залози. Слід зазначити, що обидва патологічні стани посилюють одне одного. Ці дослідження вказують на необхідність уваги до здоров'я дітей з ожирінням і надмірною вагою, оскільки це може мати серйозні наслідки для їхнього майбутнього здоров'я [7, с. 384; 8, с. 1199-1210]. Такі відкриття також підкреслюють важливість раннього виявлення та втручання в стані ожиріння в дитячому віці з метою запобігання розвитку хронічних захворювань, таких як хронічний панкреатит [9, с. 49-56]. Ожиріння розглядається як одна з форм хронічного запалення, яка може призводити до збільшення рівнів прокаріотичних цитокінів, таких як TNF α , IL-1 β , IL-6 та IL-18, як у жировій тканині, так і позасистемно. Такі зміни зазвичай є наслідком активації запальних процесів у макрофагах, що є в жировій тканині. Під час дослідження на тваринах визначено, що ожиріння призводить до дефіциту PGC-1 α у підшлунковій залозі. Цей дефіцит відомий своєю здатністю регулювати активність NF- κ B, ключового медіатора запалення [10, с. 485-493]. У результаті цього посилюється NF- κ B-опосередкована регуляція IL-6 у підшлунковій залозі, що може призвести до серйозних запальних реакцій. Ці дослідження вказують на важливість зрозуміння молекулярних механізмів, які

лежать в основі взаємозв'язку між ожирінням і запаленням, що може відкрити нові можливості для розвитку ефективних стратегій лікування та профілактики.

Деякі науковці через неможливість дослідити ожиріння на людях, штучно в експерименті створювали умови ожиріння у тварин. Отже, під час гістологічного дослідження підшлункової залози оцінювались її структурні особливості, такі як параметри ацинусів (структурних одиниць залози), ациноцитів (клітин, що становлять ацинуси), сполучнотканинних перетинок і судинних елементів [11, с. 81-90; 12, с. 351]. Для додаткового об'єктивного аналізу структур на гістологічних зрізах використовували систему підрахунку балів за трьома параметрами: «структура ацинусів», «розростання жирової тканини» та «розростання сполучної тканини». Ця система дає змогу більш точно оцінити стан підшлункової залози та виявити будь-які патологічні зміни в її структурі. Наприклад, збільшення маси жирової тканини може бути показником ожиріння, яке може впливати на функціонування залози. Розростання сполучної тканини також може бути ознакою запальних процесів або інших патологічних станів. Застосування системи підрахунку балів дає змогу стандартизувати процес оцінки гістологічних зразків підшлункової залози і робить його більш об'єктивним і надійним для подальшого аналізу [13, с. 2949; 14, с. 1351]. Унаслідок проведеного гістологічного дослідження підшлункової залози виявлено, що ззовні вона вкрита тонкою сполучнотканинною капсулою. Ця капсула містить поодинокі видовжені фібробласти з гіперхромним ядром, що свідчить про їхню активну функціональну активність у підтриманні структури тканини. Паренхіма (основна тканина) підшлункової залози розділена сполучнотканинними перетинками на частини. Ці перетинки розділяють залозу на окремі сегменти, що полегшує організацію і функціонування залози. Паренхіма містить екзокринну (видільну) й ендокринну (внутрішньо-видільну) частини. Екзокринна частина відповідає за виділення травних ферментів у простір кишечника для розщеплення їжі. Ендокринна частина виробляє гормони, такі як інсулін і глюкагон, які регулюють рівень цукру в крові. Така організація дає змогу підшлунковій залозі виконувати різноманітні функції в організмі людини [15, с. 1088].

Дослідження β -клітин людини мають велике значення для розробки ефективних підходів до лікування різних захворювань, зокрема цукрового діабету й панкреатиту у зв'язку з ожирінням. Однак отримання зразків підшлункової залози для таких досліджень може бути складним завданням через обмежену доступність таких зразків. Існують обмеження в кількості зразків підшлункової залози, доступних для досліджень, оскільки їх часто отримують лише шляхом хірургічного втручання, такого як трансплантація органів або природна зістрибція, а також через обмежену кількість донорів й інші фактори. Кожен метод отримання зразків має свої обмеження, переваги та недоліки й може бути пов'язаний з певними ризиками й обмеженнями. Наприклад, під час використання хірургічних зразків не завжди можна уникнути наслідків захворювання підшлункової залози, впливу передопераційних ліків чи інших факторів. Аналогічно, під час використання

зразків, отриманих під час розтину, не можна виключити вплив змін у харчуванні, лікуванні або інших факторів на стан підшлункової залози до моменту смерті [16, с. 101; 17, с. 859]. Ці обмеження важливо враховувати під час інтерпретації результатів досліджень β -клітин і визначення їхнього значення для клінічної практики. Вирішення цих проблем може вимагати розробку нових методів дослідження або аналіз даних з урахуванням можливих джерел помилок й обмежень.

Неалкогольна жирова хвороба печінки та підшлункової залози є станом, що характеризується мікроезикалярним гепатостеатозом, тобто накопиченням жиру у великих вакуолях клітин печінки. Це стан, що виникає в разі клінічно незначного або помірного споживання алкоголю (<20 г/день) і відсутності інших факторів ризику, таких як вірусні інфекції, токсини, аутоімунні захворювання або вроджені метаболічні розлади. Проте цей стан часто пов'язаний з іншими факторами, такими як інсулінорезистентність, недостатнє харчування або порожньо-ілеальний обхід. Спектр жирової дистрофії печінки, яка виникає в межах розвитку ожиріння чи жирової хвороби, може варіюватися від стеатозу (простого накопичення жиру) до стеатогепатиту (важчого запалення та пошкодження клітин печінки), стеатofіброзу (заміщення здорової тканини печінки волокнистою тканиною), цирозу та навіть розвитку гепатоцелюлярної карциноми, раку печінки [18, с. 126]. Подібно до жирової хвороби, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози визначається накопиченням жиру в підшлунковій залозі, причому вона часто спостерігається в пацієнтів з ожирінням у разі відсутності значного споживання алкоголю.

Хоча жодне дослідження не зосереджено на природних змінах підшлункової залози, деякі припущення вказують на те, що вона може відображати стан хронічного ліпогенного та глікогенного запалення. Цей запальний процес, імовірно, посилюється підвищеним окислювальним стресом, що виникає внаслідок метаболізму висококалорійних продуктів харчування й активації прозапальних механізмів, таких як ядерний фактор каппа бета (NF- κ B), інтерлейкін 1 β , фактор некрозу пухлини α (TNF α) тощо. Це запалення може спричинити прогресуючу смерть ацинарних клітин (клітин, які виділяють ферменти для травлення), а також розвиток неоплазії (новоутворень) та/або гострого панкреатиту. Хоча ці припущення ще потребують подальших досліджень для підтвердження, розуміння цих механізмів може допомогти в розробці ефективних стратегій профілактики та лікування запальних змін підшлункової залози у зв'язку з ожирінням та його ускладненням [19, с. 6207; 20, с. 107].

Неалкогольну жирову хворобу підшлункової залози можна вважати порівняно новим захворюванням, яке за останні роки діагностується все частіше, аналогічно до ожиріння печінки. Таке стрімке поширення частоти виявлення ожиріння підшлункової залози пов'язане переважно з поширенням метаболічного синдрому та проблемами ожиріння. З більшим розумінням, що таке стеатоз (накопичення жиру) в підшлунковій залозі та його клінічних наслідках, це захворювання діагностують усе частіше. Дослідники пояснили клінічне значення ожиріння та його асоціацію з іншими

поширеними захворюваннями, такими як панкреатит, недостатність функції підшлункової залози та рак підшлункової залози. Незважаючи на те, що остаточний метод лікування ожиріння підшлункової залози ще не визначено, основний підхід полягає в зменшенні ваги, оскільки такий стан пов'язаний з метаболічним синдромом й ожирінням. Фармакологічні засоби, такі як пероральні гіпоглікемічні засоби, хоча і вивчалися під час експериментів на тваринах, до цього часу не було систематично досліджено на людях.

Висновки. Отже, ожиріння всього організму значно впливає на стан підшлункової залози. В ендокринній частині підшлункової залози виявлено зменшення кількості острівків Лангерганса, що є класичною структурою, де утворюються гормони, такі як інсулін і глюкагон. Під час дослідження також виявлено зниження

щільності клітин цих острівків, що може свідчити про знижену функціональну активність. Помітне підвищення кількості клітин з ознаками апоптозу, тобто програмованої клітинної смерті, указує на наявність патологічних процесів в ендокринній частині підшлункової залози. Апоптоз клітин острівків Лангерганса може виникати внаслідок різних факторів, таких як запальні процеси, оксидативний стрес або дисфункція метаболізму, і вказує на порушення нормальної функції підшлункової залози в регуляції рівня цукру в крові. Такі зміни можуть впливати на гормональний баланс організму та спричинити розвиток цукрового діабету й інших метаболічних розладів. Отже, паралельно із загальним ожирінням відбувається ожиріння в системі підшлункової залози, що зі свого боку провокує розвиток гострого чи хронічного панкреатиту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Huang D., Liu Y., Gong W., Zou J. Causal relationships between obesity and pancreatobiliary diseases: a two-sample Mendelian randomization study. *Eat Weight Disord*, 2021. 1. № 28(1). P. 63. doi: 10.1007/s40519-023-01592-x.
2. Chan K., Wong F.S., Pearson J.A. Circadian rhythms and pancreas physiology: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. 10. № 13. P. 92. doi: 10.3389/fendo.2022.920261.
3. Otero A., Becerril S., Martín M., Cienfuegos J.A., Valentí V., Moncada R., Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Burrell M.A., Frühbeck G., Rodríguez A. Effect of guanylin peptides on pancreas steatosis and function in experimental diet-induced obesity and after bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. 18. № 14. P. 118. doi: 10.3389/fendo.2023.1185456.
4. Uc A., Zimmerman M.B., Wilschanski M., Werlin S.L., Troendle D., Shah U., Schwarzenberg S.J., Rhee S., Pohl J.F., Perito E.R., Palermo J.J., Ooi C.Y., Liu Q., Lin T.K., Morinville V.D., McFerron B.A., Husain S.Z., Himes R., Heyman M.B., Gonska T., Giefer M.J., Garipey C.E., Freedman S.D., Fishman D.S., Bellin M.D., Barth B., Abu-El-Haija M., Lowe M.E. Impact of Obesity on Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 2018. № 47(8). P. 967–973. doi: 10.1097/MPA.0000000000001120.
5. Pérez S., Rius-Pérez S., Finamor I., Martí-Andrés P., Prieto I., García R., Monsalve M., Sastre J. Obesity causes PGC-1 α deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF- κ B in acute pancreatitis. *J Pathol*, 2019. № 247(1). P. 48–59. doi: 10.1002/path.5166.
6. Кочмарь М.Ю., Литвак Ю.В., Гецко О.І., Палапа В.Й. Морфологічні зміни підшлункової залози у щурів-самців репродуктивного віку після моделювання ожиріння. *Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини*, 2020. № 1-2. С. 47–48. DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.39-46
7. Inaishi J., Saisho Y. Beta-Cell Mass in Obesity and Type 2 Diabetes, and Its Relation to Pancreas Fat: A Mini-Review. *Nutrients*, 2020. 16. № 12(12). P. 384. doi: 10.3390/nu12123846.
8. Sasaki H., Saisho Y., Inaishi J., Watanabe Y., Tsuchiya T., Makio M., Sato M., Kitago M., Yamada T., Itoh H. Associations of birthweight and history of childhood obesity with beta cell mass in Japanese adults. *Diabetologia*, 2020. № 63. P. 1199–1210.
9. Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract*, 2019. 34. № 1. P. 49-56. doi: 10.1002/ncp.10397.
10. Sevim B.C., Chela H., Ertugrul H., Malik L.S., Malik S., Basar O., Daglilar E., Samiullah S., Gaballah A.H., Tahan V. Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease: The Unsung Disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023. № 23(4). P. 485-493. doi: 10.2174/1871530322666220929142905.
11. Ying W., Fu W., Lee Y.S., Olefsky J.M. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*, 2020. № 16(2). P. 81–90. doi: 10.1038/s41574-019-0286-3.
12. Liu Y., Yang Y., Xu C., Liu J., Chen J., Li G., Huang B., Pan Y., Zhang Y., Wei Q., Pandol S.J., Zhang F., Li L., Jin L. Circular RNA circGlis3 protects against islet β -cell dysfunction and apoptosis in obesity. *Nat Commun*, 2023. № 21, 14(1). P. 351. doi: 10.1038/s41467-023-35998-z.
13. Fernandes-da-Silva A., Miranda C.S., Santana-Oliveira D.A., Oliveira-Cordeiro B., Rangel-Azevedo C., Silva-Veiga F.M., Martins F.F., Souza-Mello V. Endoplasmic reticulum stress as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. *Eur J Nutr*, 2021. № 60(6). P. 2949–2960. doi: 10.1007/s00394-021-02542-y.
14. Heller A., Coffman S.S., Friedman K.A. Obesity-Dependent Accumulation of Titanium in the Pancreas of Type 2 Diabetic Donors. *Chem Res Toxicol*, 2019. № 15, 32(7). P. 1351–1356. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00304.
15. Rubio-Tomás T., Rueda-Robles A., Plaza-Díaz J., Álvarez-Mercado A.I. Nutrition and cellular senescence in obesity-related disorders. *J Nutr Biochem*, 2022. № 99. P. 108861. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108861.
16. Zou Y., Pitchumoni C.S. Obesity, obesities and gastrointestinal cancers. *Dis Mon*, 2023. № 69(12). P. 101592. doi: 10.1016/j.disamonth.2023.101592.
17. Landrier J.F., Derghal A., Mounien L. MicroRNAs in Obesity and Related Metabolic Disorders. *Cells*, 2019. № 9, 8(8). P. 859. doi: 10.3390/cells8080859.
18. Chiyanka C., Chan D.F.Y., Hui S.C.N., So H.K., Deng M., Yeung D.K.W., Nelson E.A.S., Chu W.C.W. The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes*, 2020. № 15(9). P. 12653. doi: 10.1111/ijpo.12653.

19. Rosqvist F., Kullberg J., Ståhlman M., Cedernaes J., Heurling K., Johansson H.E., Iggman D., Wilking H., Larsson A., Eriksson O., Johansson L., Straniero S., Rudling M., Antoni G., Lubberink M., Orho-Melander M., Borén J., Ahlström H., Risérus U. Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019. № 1, 104(12). P. 6207–6219. doi: 10.1210/jc.2019-00160.
20. Atanes P., Ashik T., Persaud S.J. Obesity-induced changes in human islet G protein-coupled receptor expression: Implications for metabolic regulation. *Pharmacol Ther*, 2021. № 228. P. 107928. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107928.

REFERENCES

- Huang, D., Liu, Y., Gong, W. & Zou, J (2021). Causal relationships between obesity and pancreatobiliary diseases: a two-sample Mendelian randomization study. *Eat Weight Disord*, 1, 28(1), 63. doi: 10.1007/s40519-023-01592-x. [in English].
- Chan, K., Wong, F.S. & Pearson, J.A (2022). Circadian rhythms and pancreas physiology: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 13, 92. doi: 10.3389/fendo.2022.920261. [in English].
- Otero, A., Becerril, S., Martín, M., Cienfuegos, J.A., Valentí, V., Moncada, R., Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Burrell, M.A., Frühbeck, G. & Rodríguez, A (2023). Effect of guanylin peptides on pancreas steatosis and function in experimental diet-induced obesity and after bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 18, 14, 118. doi: 10.3389/fendo.2023.1185456. [in English].
- Uc, A., Zimmerman, M.B., Wilschanski, M., Werlin, S.L., Troendle, D., Shah, U., Schwarzenberg, S.J., Rhee, S., Pohl, J.F., Perito, E.R., Palermo, J.J., Ooi, C.Y., Liu, Q., Lin, T.K., Morinville, V.D., McFerron, B.A., Husain, S.Z., Himes, R., Heyman, M.B., Gonska, T., Giefer, M.J., Garipey, C.E., Freedman, S.D., Fishman, D.S., Bellin, M.D., Barth, B., Abu-El-Hajja, M. & Lowe, M.E. (2018). Impact of Obesity on Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 47(8), 967–973. doi: 10.1097/MPA.0000000000001120. [in English].
- Pérez, S., Rius-Pérez, S., Finamor, I., Martí-Andrés, P., Prieto, I., García, R., Monsalve, M. & Sastre, J (2019). Obesity causes PGC-1 α deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF- κ B in acute pancreatitis. *J Pathol*, 247(1), 48–59. doi: 10.1002/path.5166. [in English].
- Kochmar', M.YU., Lytvak, YU.V., Hetsko, O.I. & Palapa, V.Y (2020). Morfolohichni zminy pidshlunkovoyi zalozhy u shchuriv-samtsiv reproduktyvnoho viku pislya modelyuvannya ozhyrinnya [Morphological changes of the pancreas in male rats of reproductive age after modeling obesity]. *Naukovo-praktychnyy zhurnal dlya pediatriv ta likariv zahal'noyi praktyky – simeynoyi medytsyny*, 1-2, 47–48. DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.39-46 [in Ukrainian].
- Inaishi, J. & Saisho, Y (2020). Beta-Cell Mass in Obesity and Type 2 Diabetes, and Its Relation to Pancreas Fat: A Mini-Review. *Nutrients*, 16, 12(12), 384. doi: 10.3390/nu12123846. [in English].
- Sasaki, H., Saisho, Y., Inaishi, J., Watanabe, Y., Tsuchiya, T., Makio, M., Sato, M., Kitago, M., Yamada, T. & Itoh, H. (2020). Associations of birthweight and history of childhood obesity with beta cell mass in Japanese adults. *Diabetologia*, 63, 1199–1210. [in English].
- Shah, N., Rocha, J.P., Bhutiani, N. & Endashaw, O. (2019). Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract*, 34, 1, 49–56. doi: 10.1002/ncp.10397. [in English].
- Sevim, B.C., Chela, H., Ertugrul, H., Malik, L.S., Malik, S., Basar, O., Daglilar, E., Samiullah, S., Gaballah, A.H. & Tahan, V. (2023). Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease: The Unsung Disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 23(4), 485–493. doi: 10.2174/1871530322666220929142905. [in English].
- Ying, W., Fu, W., Lee, Y.S. & Olefsky, J.M. (2020). The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*, 16(2), 81–90. doi: 10.1038/s41574-019-0286-3. [in English].
- Liu, Y., Yang, Y., Xu, C., Liu, J., Chen, J., Li, G., Huang, B., Pan, Y., Zhang, Y., Wei, Q., Pandol, S.J., Zhang, F., Li, L. & Jin, L. (2023). Circular RNA circGlis3 protects against islet β -cell dysfunction and apoptosis in obesity. *Nat Commun*, 21, 14(1), 351. doi: 10.1038/s41467-023-35998-z. [in English].
- Fernandes-da-Silva, A., Miranda, C.S., Santana-Oliveira, D.A., Oliveira-Cordeiro, B., Rangel-Azevedo, C., Silva-Veiga, F.M., Martins, F.F. & Souza-Mello V. (2021). Endoplasmic reticulum stress as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. *Eur J Nutr*, 60(6), 2949–2960. doi: 10.1007/s00394-021-02542-y. [in English].
- Heller, A., Coffman, S.S. & Friedman, K.A. (2019). Obesity-Dependent Accumulation of Titanium in the Pancreas of Type 2 Diabetic Donors. *Chem Res Toxicol*, 15, 32(7), 1351–1356. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00304. [in English].
- Rubio-Tomás, T., Rueda-Robles, A., Plaza-Díaz, J. & Álvarez-Mercado, A.I. (2022). Nutrition and cellular senescence in obesity-related disorders. *J Nutr Biochem*, 99, 108861. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108861. [in English].
- Zou, Y. & Pitchumoni, C.S. (2023). Obesity, obesities and gastrointestinal cancers. *Dis Mon*, 69(12), 101592. doi: 10.1016/j.disamonth.2023.101592. [in English].
- Landrier, J.F., Derghal, A. & Mounien, L. (2019). MicroRNAs in Obesity and Related Metabolic Disorders. *Cells*, 9, 8(8), 859. doi: 10.3390/cells8080859. [in English].
- Chiyanika, C., Chan, D.F.Y., Hui, S.C.N., So, H.K., Deng, M., Yeung, D.K.W., Nelson, E.A.S. & Chu, W.C.W. (2020). The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes*, 15(9), 12653. doi: 10.1111/ijpo.12653. [in English].
- Rosqvist, F., Kullberg, J., Ståhlman, M., Cedernaes, J., Heurling, K., Johansson, H.E., Iggman, D., Wilking, H., Larsson, A., Eriksson, O., Johansson, L., Straniero, S., Rudling, M., Antoni, G., Lubberink, M., Orho-Melander, M., Borén, J., Ahlström, H. & Risérus, U. (2019). Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1, 104(12), 6207–6219. doi: 10.1210/jc.2019-00160. [in English].
- Atanes, P., Ashik, T. & Persaud, S.J. (2021). Obesity-induced changes in human islet G protein-coupled receptor expression: Implications for metabolic regulation. *Pharmacol Ther*, 228, 107928. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107928. [in English].