



Н. В. Мельниківська, ORCID: 0000-0001-8572-4443

М. Я. Кудря, ORCID: 0000-0002-2535-816X

Н. В. Устенко, ORCID: 0009-0007-0042-6836

К. В. Місюра, ORCID: 0000-0002-0258-9109

А. Ю. Морозюк, ORCID: 0000-0002-5258-2888

ДУ «ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ІМЕНІ В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»

СТАН МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВ НАДМІРНОГО СПОЖИВАННЯ ФРУКТОЗИ

Вступ. Дослідження проблеми, пов'язаної з надмірним уживанням населенням розвинутих країн, зокрема й України, фруктози, на тепер є актуальним. Саме надмірне споживання фруктози є причиною не лише ожиріння, а й розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, діабету, гіпертонії, деменції, прискороеного старіння та деяких видів раку, які зумовлені збільшенням ваги тіла через зростання жирової тканини.

Мета дослідження – дослідити особливості розвитку фруктозоіндукованої метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки в різностатевих щурів.

Методи дослідження. У роботі використано модель метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки зі щоденним протягом двох місяців застосуванням 20 % розчину фруктози. Для верифікації патології печінки визначали активність АлАТ, АсАТ, ГГТ та концентрацію альфа-фетопроїєну. Інсулінорезистентність діагностували за внутрішньочеревинним тестом толерантності до глюкози. Стан ліпідного обміну характеризували за вмістом у сироватці крові загальних ліпідів, холестеролу та триацлгліцеролів. Загальнотрофічні процеси в організмі оцінювали за динамікою маси тіла та масовими коефіцієнтами печінки та вісцерального жиру. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики.

Результати й обговорення. Виявлено статистично значуще зростання активності досліджуваних ферментів, збільшення концентрації альфа-фетопроїєну та масового коефіцієнта печінки на тлі щоденного вживання розчину фруктози. За умов проведення експерименту зареєстровано збільшення площі під глікемічною кривою в піддослідних щурів обох статей, що є ознакою розвитку інсулінорезистентності. Окрім того, зафіксовано явища дисліпідемії, збільшення маси тіла та вісцерального жиру в піддослідних щурів, насамперед у самців.

Висновки. Встановлено, що споживання фруктози протягом 2 місяців призвело до ожиріння щурів обох статей через збільшення вісцерального жиру, зміни маси якого були більш вираженими в самців. Показано, що тривале щоденне вживання 20 % розчину фруктози сприяло розвитку в щурів обох статей метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, ступінь виразності якої залежав від статі тварин (у самиць більш виразна) та дисліпідемії. За результатами внутрішньочеревинного тесту чутливості до глюкози було виявлено розвиток у тварин інсулінорезистентності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фруктоза; ожиріння; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; інсулінорезистентність.

ВСТУП. Останнім часом проблемі надмірного вживання фруктози приділяється багато уваги та присвячено низку досліджень. Вона є підсолоджувачем і міститься в багатьох напоях, зокрема й у так званих енергетиках, споживання яких дуже поширене, що може сприяти розвитку різноманітних патологій. Якщо раніше основними факторами ризику розвитку ожиріння і, як наслідок, інсулінорезистентності (далі – ІР) та метаболічно

асоційованої жирової хвороби печінки (далі – МАЖХП), уважали споживання їжі, що містила багато жирів і простих вуглеводів, то на тепер найбільше занепокоєння пов'язано з уживання продуктів з високим вмістом саме фруктози [1].

Деякі автори [2] ще 10 років тому попереджали про значне зростання споживання фруктози у будь-якій формі. Саме її надмірне надходження до організму може спричинити зміну проникності кишківника та сприяти активації прозапальних факторів печінки, що призводить до її запалення.

© Н. В. Мельниківська, М. Я. Кудря, Н. В. Устенко,
К. В. Місюра, А. Ю. Морозюк, 2026

Відповідно до даних, наведених у статті [3], фруктоза, на відміну від інших енергомістких речовин, знижує аденозинтрифосфат у клітині шляхом блокування її регенерації із жирових запасів. Водночас мітохондріальне окисне фосфорилування пригнічується, а гліколіз стимулюється. Хоча така реакція повинна мати короточасний характер через так званий ген ощадливості в поєднанні з харчуванням продуктами, багатими на фруктозу або здатними генерувати останню, процес відбувається значно довше. У зв'язку із цим автори роблять припущення, що саме надмірний фруктоліз є причиною не лише ожиріння, а й розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, діабету, гіпертонії, деменції, прискореного старіння та деяких видів раку, які зумовлені збільшенням ваги тіла через зростання жирової тканини.

Саме тому дослідження ролі надмірного вживання фруктози у виникненні різноманітних патологій натеper є доцільним і актуальним.

У зв'язку із цим **метою** наших досліджень було дослідити особливості розвитку фруктозоіндукованої метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки в різностатевих щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження з відтворення моделі МАЖХП [4], що супроводжується розвитком інсулінорезистентності (ІР), проведено на 40 безпорідних білих щурах обох статей (вихідна маса тіла (далі – м. т.) 165–260 г) розведення віварію ДУ «ІПЕП НАМН», яких утримували на звичайному збалансованому раціоні. Маніпуляції із тваринами та їх евтаназію здійснювали відповідно до “European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes” (CETS-123, Strasbourg, 1986).

Щурів було розподілено на 4 групи – 2 групи інтактного контролю (самиці і самці), які мали вільний доступ до води, та 2 групи тварин обох статей, які замість води отримували 20 % розчин фруктози як модулятор розвитку патологічного процесу в печінці. Тривалість експерименту – 2 місяці. Перед знеживленням щурів для інтегрального оцінювання стану цілісного організму реєстрували масу тіла та розраховували коефіцієнт її приросту.

Після закінчення експериментів тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Отримували біологічний матеріал (цільну

кров, сироватку крові, тканину печінки та м'язів голені, вісцеральний жир), який використовували для визначення показників функціональної активності печінки й оцінювання метаболічних процесів в організмі. Обраховували масовий коефіцієнт печінки (співвідношення маси органа в міліграмах і ваги тварин у грамах) та вісцерального жиру [5].

Для верифікації МАЖХП у сироватці крові визначали активність аспартатамінотрансферази (далі – АсАТ), аланінамінотрансферази (далі – АлАТ) з використанням наборів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро) [6], гамаглутамілтрансептидази (далі – ГГТ) кінетичним методом (набір фірми «СпайнЛаб») [7]. Ще одним показником, який є маркером стану печінки, був альфа-фетопротейн (далі – АФП), концентрацію якого встановлювали за допомогою імуноферментного аналізатора “STAT FAX 2100” за набором реагентів фірми «Хема» згідно з інструкцією [8].

Наявність у тварин ІР діагностували за внутрішньочеревинним тестом толерантності до глюкози (далі – ВЧТТГ), сутність якого полягала в тому, що після вимірювання базального рівня глюкози в щурів за допомогою приладу “Eksan G” тваринам внутрішньочеревинно вводили 40 % розчин глюкози з розрахунку 3 г/кг м. т. й вимірювали концентрацію останньої у крові за 15, 30, 60 та 120 хв. Далі було побудовано глікемічну криву та розраховано площу під нею [5].

Стан ліпідного обміну характеризували за вмістом у сироватці крові загальних ліпідів [9], холестеролу (далі – ХС) [10] та триацилгліцеролів (далі – ТАГ) [11]. Досліджування виконували за допомогою наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро).

Для скринінгового оцінювання функціонування нирок визначали концентрацію креатиніну в сироватці крові тварин методом Яффе з використанням набору реактивів фірми «СпайнЛаб» [12]. Окрім того, розраховували кліренс креатиніну за допомогою видоспецифічного нейромережевого інструменту “ACLARA” (<https://idal.uv.es/aclara/>).

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики. Характер розподілу ознаки у вибірці оцінювали за критерієм Шапіро – Вілка (далі – W). Результати представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ($\bar{X} \pm S\bar{X}$). Вірогідними вважали результати за $P \leq 0,05$ [13].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Серед інтегральних показників, які характеризують

Таблиця 1 – Деякі інтегральні показники щурів обох статей за умов щоденного надходження 20 % розчину фруктози впродовж 2 місяців ($\bar{X} \pm Sx$)

Група тварин	n	Приріст маси тіла, %	Масовий коефіцієнт	
			вісцерального жиру	печінки
Інтактні самиці	10	20,7 $\pm$ 1,5	65,7 $\pm$ 6,3	27,3 $\pm$ 0,3
Дослід, самиці	10	28,7 $\pm$ 1,8 ¹⁾	69,7 $\pm$ 5,4	29,5 $\pm$ 0,8 ¹⁾
Інтактні самці	10	38,6 $\pm$ 2,4	34,6 $\pm$ 2,2	25,5 $\pm$ 0,3
Дослід, самці	7	59,9 $\pm$ 5,25 ²⁾	69,6 $\pm$ 7,4 ²⁾	32,3 $\pm$ 0,7 ²⁾

Примітка 1: ¹⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самицями ($P \leq 0,05$).

Примітка 2: ²⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самцями ($P \leq 0,05$).

загальний стан організму, досліджено приріст маси тіла, масові коефіцієнти печінки та вісцерального жиру. Відповідні дані наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, за час проведення експерименту приріст маси тіла як піддослідних самиць, так і самців мав статистичні відмінності в бік зростання порівняно з аналогічним показником інтактних щурів. Проте значуще збільшення масового коефіцієнта вісцерального жиру відзначено тільки в самців.

Натепер існують дані щодо статевого диморфізму розвитку ожиріння. Так, за даними [14], естрогени відіграють певну роль у метаболізмі глюкози та гомеостазі печінки, регулюють вивільнення інсуліну, експресію гена транспортера глюкози та синтез глікогену. Тому діабет 2-го типу (далі – ЦД 2), ожиріння та ІР частіше трапляється в особин чоловічої статі молодого та середнього віку, ніж у жінок, що пов'язано з порушенням перетворення естрадіола в печінці чоловіків. Проте після настання менопаузи, що супроводжується зменшенням рівня естрогенів, що циркулюють, спостерігається прогресування розвитку метаболічного синдрому (далі – МС), ЦД 2 та МАЖХП саме в жінок.

Отже, проведені нами дослідження доводять, що тривале (8 тижнів) щоденне вживання 20 % розчину фруктози призводить до збільшення маси тіла щурів обох статей. Проте збільшення маси вісцерального жиру мало статеві відмінності з перевагою в самців. Окрім того, зазначено зростання масового коефіцієнта печінки, що може бути ознакою змін структурної побудови органа.

Натепер відомо, що надмірне споживання фруктози сприяє розвитку в організмі ІР, МАЖХП та ожиріння. Як пояснюють деякі дослідники [15; 16], розвиток зазначених патологій на тлі надмірного надходження до організму фруктози відбувається декількома шляхами. Передусім фруктоза сприяє *de novo* ліпогенезу – процесу ендогенного синтезу ліпідів із харчових джерел,

а саме, вуглеводів або запасних енергетичних депо. Окрім того, завдяки фруктозі відбувається порушення окиснення жирних кислот, індукція стресу ендоплазматичного ретикулуму, що й призводить до запалення печінки. Також авторами розглядається гіпотеза щодо перешкоджання фруктозою передачі сигналів інсуліну в печінці. Це, імовірно, опосередковано зниженою експресією рецептора інсуліну та субстрату 2 рецептора інсуліну, підвищеною активністю протеїн-тирозинфосфатази 1В на фоні зниження активності кетогексокінази – ферменту, що лімітує швидкість метаболізму фруктози та підвищує чутливість до інсуліну [15; 16].

Беручи до уваги наведене вище, нами проведено дослідження деяких показників, що характеризують вуглеводний і ліпідний обмін у щурів обох статей на тлі тривалого (8 тижнів) вживання 20 % розчину фруктози. Дані представлені в таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2, у результаті проведення навантажувального тесту із глюкозою (далі – ВЧТТГ) зареєстровано значуще збільшення площі під глікемічними кривими як у піддослідних самиць, так і у самців, що може бути ознакою інтолерантності до вуглеводів і зниження чутливості до інсуліну в піддослідних щурів.

За даними [17], молекулярний механізм ІР, що індукований фруктозою, пов'язаний зі стресом ендоплазматичного ретикулуму та змінами прозапальної активності у вісцеральній жировій тканині. Окрім того, автори відзначають також резистентність до адипонектину як один зі шляхів формування зазначеного патологічного стану. Дослідники підкреслюють, що надмірне споживання фруктози спричиняє не тільки накопичення вісцерального жиру, але й інфільтрацію макрофагів і продукцію прозапальних цитокінів у вісцеральній жировій тканині, зокрема й фактор некрозу пухлини- α та моноцитарний хемоаттрактантний білок-1. Саме низький рівень запалення в жировій тканині за

Таблиця 2 – Деякі показники вуглеводного та ліпідного обміну в щурів обох статей за надходження 20 % розчину фруктози ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)

Показник	Інтактний контроль				20 % розчин фруктози			
	n	самиці	n	самці	n	самиці	n	самці
Базальна глікемія, ммоль/л	10	3,34 ± 0,15	10	3,38 ± 0,18	10	3,66 ± 0,17	10	3,82 ± 0,21
Площа під глікемічною кривою під час ВЧТТГ	10	2 929,0 ± 13,0	10	1 742,0 ± 8,0	10	3 888,0 ± 20,0 ¹⁾	7	2 770,0 ± 16,0 ²⁾
Загальні ліпіди, г/л	8	2,24 ± 0,14	8	2,14 ± 0,19	8	3,22 ± 0,34 ¹⁾	6	2,75 ± 0,41
Загальний холестерол, ммоль/л	8	2,51 ± 0,23	8	2,51 ± 0,45	8	2,19 ± 0,18	6	2,36 ± 0,34
Триацил-гліцерол, ммоль/л	8	1,23 ± 0,03	8	1,59 ± 0,06	8	1,41 ± 0,07 ¹⁾	6	1,78 ± 0,06 ²⁾

Примітка 1: ¹⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самицями ($P \leq 0,05$).

Примітка 2: ²⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самцями ($P \leq 0,05$).

ожиріння натепер розглядається як основна причина інсулінорезистентності та розвитку серцево-судинних ускладнень.

Інша група авторів [18] звертає увагу на те, що метаболізм фруктози не має такого обмеження, як глюкоза, біотрансформація якої регулюється фосфотрикіназою. Результатом необмеженого фруктолізу є велика кількість субстрату, який задіяний у різних метаболічних процесах (гліколіз, глікогенез, глюконеогенез, ліпогенез, окисне фосфoryлювання тощо) відповідно до потреб клітин, що може сприяти метаболічним розладам.

Ще одні дослідники [19] роблять припущення, що хронічна гіперінсулінемія як відповідь на гіперглікемію, індуковану фруктозою, може спричиняти периферичну інсулінорезистентність. Проте дана гіпотеза потребує додаткових експериментальних досліджень.

Під час визначення деяких показників ліпідного обміну було зареєстровано статистично значуще зростання вмісту загальних ліпідів у піддослідних щурів-самиць та рівня ТАГ у щурів обох статей (див. табл. 2). Отримані результати укладаються в загальну концепцію щодо ролі фруктози в метаболізмі ліпідів.

Так, за даними [17], надмірне споживання фруктози значно впливає на біотрансформацію ліпідів, яка має багатовекторний характер. Одним зі шляхів є стимуляція фруктозою експресії та активності 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази, що підсилює адипогенний ефект глюкокортикоїдів. З іншого боку, фруктоза індукує резистентність до лептину, що призводить до відчуття голоду, переїдання та сповільнення енергетичних затрат. Інші автори [18] підкреслюють, що надмірне вживання фруктози індукує *de novo* ліпогенез, який пов'язується з підвищенням регуляції транскрипційних факторів (SREBP1c та ChREBP).

Окрім того, паралельно проміжні продукти біотрансформації фруктози також беруть участь у процесах ліпогенезу. Є дані щодо сприяння фруктози продукції малоніл-КоА, який пригнічує окиснення жирних кислот з подальшим накопиченням тригліцеридів у печінці. Доведено, що, порівняно із глюкозою, фруктоза є більш потужним ліпогенним індуктором, насамперед у печінці, що, імовірно, пов'язано із провідною роллю органа в метаболізмі фруктози [20]. Але за патологічних умов процес може бути порушений через підвищену експресію фруктолітичних і ліпогенних ферментів у печінці. Надлишкова кількість фруктози, що активує ліпогенез, сприяє збільшенню секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності, які містять ТАГ, водночас пригнічує окиснення жирних кислот у печінці.

Отже, підсумовуючи проведені дослідження щодо стану глюкозного та ліпідного гомеостазу за умов тривалого (2 місяці) щоденного вживання тваринами 20 % розчину фруктози, можна констатувати, що за час проведення експерименту у тварин відбувалися зміни метаболічних процесів в організмі, унаслідок чого розвинулася ІР та дисліпідемія.

За умов фруктозоіндукованої патології печінки спостерігали зміни з боку її ферментативної функції. Загальновідомо, що маркером патологічних процесів в органі є активність ферментів (АлАТ, ГГТ та інших), які локалізуються у клітинах печінки. Підвищена активність АлАТ спостерігається в разі пошкодження печінки різного генезу, а саме за наявності гепатиту, цирозу й раку печінки. АсАТ є менш специфічним ферментом для печінки, оскільки розповсюджений також в інших тканинах – у серцевому м'язі, нирках тощо. МАЖХП завжди супроводжується зростанням активності ферментів. Результати

дослідження ферментативної функції печінки щурів обох статей за умов тривалого надходження фруктози наведено в таблиці 3.

Як свідчать дані таблиці 3, у щурів-самиць, які отримували 20 % розчин фруктози, активність досліджуваних амінотрансфераз суттєво збільшена порівняно з аналогічними показниками інтактних тварин. Різниця має статистично значущий характер, що свідчить про значне ураження гепатоцитів у тварин даної групи, оскільки саме трансферази є індикаторними ферментами клітинного цитолізу. Паралельне зростання активності ГГТ у піддослідних щурів, яка за своїм походженням в основному є печінковою, імовірно, є результатом ураження клітинних мембран печінки.

Таблиця 3 – Активність деяких ферментів у сироватці крові щурів обох статей на тлі надходження 20 % розчину фруктози, $n = 7-9$, ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Група тварин	Показник		
	АлАТ, мккат/л	АсАТ, мккат/л	ГГТ, мккат/л
Інтактні самиці	0,35 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,09
Самиці	0,53 $\pm$ 0,04 ¹⁾	0,58 $\pm$ 0,03 ¹⁾	0,30 $\pm$ 0,004 ¹⁾
Інтактні самці	0,28 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,07
Самці	0,25 $\pm$ 0,01 ²⁾	0,26 $\pm$ 0,01 ³⁾	0,22 $\pm$ 0,05 ³⁾

Примітка 1: ¹⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самицями ($P \leq 0,05$).

Примітка 2: ²⁾ – відхилення близьке до значущого порівняно з інтактними самцями ($0,05 \geq P \leq 0,05$).

Примітка 3: ³⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самцями ($P \leq 0,05$).

Окрім того, зафіксовано статистичне значуще зростання вмісту АФП в сироватці крові щурів-самиць на тлі вживання 20 % розчину фруктози в порівнянні з даними інтактних тварин ($3,90 \pm 0,41$ дослід vs $1,33 \pm 0,04$ інтактний контроль (нг/мл), $n = 7$, $P \leq 0,05$).

Відомо, що АФП – це глікопротеїн, який продукується переважно гепатоцитами під час ембріонального розвитку, а в дорослих особин він майже відсутній. Реактивація його синтезу в останніх може бути маркером стану печінки, оскільки спостерігається в разі регенерації печінки, пошкодженні гепатоцитів або злоякісної трансформації її клітин [21]. Рівень АФП корелює з тяжкістю ураження печінки, некрозом гепатоцитів, ступенем оксидативного або нітрозивного стресу та регенеративними процесами. Продукція АФП гепатоцитами посилюється через активацію внутрішньоклітинних цитокінових

шляхів, що сприяє проліферації клітин, ангіогенезу й імунної відповіді, але може також відображати запальну реакцію та репарацію тканин печінки в позапухлинному стані.

Результати дослідження масового коефіцієнта печінки (див. табл. 1) є додатковою ознакою розвитку патологічного процесу в органі, який призводить до змін структурно-функціонального стану гепатоцитів і, як наслідок, порушення її функціонування.

Отже, результати досліджень деяких показників, що характеризують функціональний стан печінки, дають підставити констатувати, що за 2 місяці в щурів-самиць розвивається фруктозоіндукована патологія печінки у формі МАЖХП, що цілком збігається з даними, отриманими іншими дослідниками [22].

Щодо щурів-самців картина дещо інша (див. табл. 2). Поряд зі статистично значущим зростанням активності АсАТ та ГГТ, збільшенням масового коефіцієнта печінки (див. табл. 1), а також вмістом у сироватці крові АПФ ($5,08 \pm 0,60$ дослід vs $1,21 \pm 0,21$ інтактний контроль (нг/мл), $n = 7$, $P \leq 0,05$), на відміну від самиць, у піддослідних щурів-самців зафіксовано близьке до значущого зниження активності АлАТ, що характерно за наявності деяких патологічних станів, зокрема й ниркової недостатності.

Відомо, що основними органами, де відбувається метаболізм фруктози, є печінка, кишківник і нирки. Приблизно 20 % фруктози поглинається саме нирками [23]. За фізіологічних умов процес метаболізму фруктози та її перетворення на глюкозу в основному відбувається в епітеліальних клітинах проксимальних ниркових каналців. Проте її надмірна кількість сприяє значному споживанню АТФ, наслідком якого є запалення, що сприяє їх пошкодженню [24]. Окрім того, на тлі надмірного споживання фруктози її метаболізм обмежується, що супроводжується виснаженням внутрішньоклітинної енергії, мітохондріальним оксидативним стресом, збільшенням утворення сечової кислоти, фіброзу нирок і запаленням.

На думку інших дослідників [25], надмірне споживання фруктози, імовірно, підвищує рівень сечової кислоти в сироватці крові та впливає на рН сечі й метаболізм уратів. Водночас оксалати, що утворюються за таких умов, стимулюють утворення каменів у сечовивідних шляхах. На підставі цього автори роблять висновок щодо фруктози як важливого фактору утворення каменів у нирках.

Для скринінгового оцінювання функції нирок нами було досліджено рівень

креатиніну в сироватці крові щурів. Результати наведено в таблиці 4.

Таблиця 4 – Рівень креатиніну в сироватці крові щурів обох статей на тлі надходження 20 % розчину фруктози, $n = 6$, $(\bar{X} \pm S\bar{X})$

Група тварин	Рівень креатиніну, мкмоль/л	Кліренс креатиніну, мл/мин
Інтактні самиці	54,85 $\pm$ 2,4	0,65 $\pm$ 0,03
Самиці	70,1 $\pm$ 3,88 ¹⁾	0,53 $\pm$ 0,04 ²⁾
Інтактні самці	60,28 $\pm$ 4,9	0,80 $\pm$ 0,12
Самці	92,37 $\pm$ 7,9 ^{2, 3)}	0,53 $\pm$ 0,10 ²⁾

Примітка 1: ¹⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самицями ($P \leq 0,05$).

Примітка 2: ²⁾ – відхилення значуще порівняно з інтактними самцями ($P \leq 0,05$).

Примітка 3: ³⁾ – відхилення значуще порівняно з піддослідними самицями ($P \leq 0,05$).

Як видно з даних таблиці 4, концентрація креатиніну значуще збільшувалася в обох піддослідних групах. Проте порівнянням статевих відмінностей виявлено статистичну різницю в бік зростання досліджуваного показника в самців, що може бути ознакою помірного порушення видільної функції нирок.

Натепер існують дані щодо більшої схильності особин чоловічої статі (в 1,5 раза) до розвитку зазначених порушень [26; 27], проте чіткого причинно-наслідкового зв'язку поки не виявлено, окрім припущення щодо ролі гормонального фону в даному процесі. Окрім того, вищий рівень креатиніну в самців, які отримували 20 % розчин фруктози, може свідчити про більш виражене порушення функціонального стану нирок та інтенсивніші метаболічні й оксидативні порушення, характерні для фруктозоіндукованої неалкогольної жирової хвороби печінки (далі – НАЖХП) [28].

Водночас у самиць також спостерігалось статистично значуще підвищення концентрації креатиніну та зниження кліренсу креатиніну порівняно з інтактними тваринами (див. табл. 4), однак ці зміни були менш вираженими. Це може бути пов'язано із частковим нефропротекторним впливом естрогенів, які здатні послаблювати оксидативний стрес, запалення та ендотеліальну дисфункцію, хоча не запобігають повністю зниженню швидкості клубочкової фільтрації, може свідчити про розвиток компенсаторної гіперфільтрації та нефропротекторного впливу естрогенів [29].

За результатами дослідження показників, які характеризують функціональний стан

печінки самців, як-от значущі зміни активності досліджуваних ферментів, вмісту АПФ та масового коефіцієнта печінки, доведено, що на тлі двомісячного щоденного вживання останніми 20 % розчину фруктози в печінці також розвивається патологічний процес у формі МАЖХП.

Отже, якщо узагальнити результати досліджень з моделювання фруктозоіндукованої патології печінки, можна констатувати, що тривале щоденне вживання (2 місяці) 20 % розчину фруктози сприяє формуванню в щурів обох статей МАЖХП, ступінь виразності якої залежить від статі тварин (у самиць більш виразний). Проте водночас на цьому фоні спостерігається помірне порушення видільної функції нирок, прояв якого більш виражений у самців.

ВИСНОВКИ. 1. Показано, що в умовах фруктозоіндукованої метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки в щурів обох статей розвивається порушення метаболічних процесів, які характеризуються ожирінням, дисліпідемією, інсулінорезистентністю.

2. Встановлено, що споживання фруктози протягом 2 місяців призвело до зростання маси тіла щурів обох статей через збільшення вісцерального жиру, зміни маси якого були більш вираженими в самців. За цих умов у тварин всіх піддослідних груп відбулося підвищення вмісту в сироватці крові загальних ліпідів і триацилгліцеролу.

3. Визначено, що функціонально-метаболічні порушення печінки внаслідок тривалого споживання фруктози супроводжувались підвищенням активності амінотрансфераз, гама-глутілтранспептидази, вмісту альфа-фетопротейну та масового коефіцієнта печінки. Ступінь виразності зазначених порушень більший у самців.

4. За результатами внутрішньочеревинного тесту чутливості до глюкози доведено, що в щурів обох статей визначали збільшення площі під глікемічними кривими, що є свідченням розвитку інсулінорезистентності.

5. Показано, що тривале щоденне протягом двох місяців уживання 20 % розчину фруктози сприяє розвитку в щурів обох статей метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, ступінь виразності якої залежить від статі тварин (у самиць більш виразна).

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ:
Робота виконана в рамках теми АМН 01.25., що фінансується за держзамовленням.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ: Проведення експерименту узгоджено з комісією з біоетики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України, протокол № 2 від 3 червня 2025 року.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CREDIT:

М. Я. Кудря – концептуалізація, керівництво дослідженням, написання – рецензування та редагування.

Н. В. Мельниківська – проведення дослідження, написання – підготовка початкового варіанта рукопису.

А. Ю. Морозюк – проведення дослідження, формальний аналіз.

Н. В. Устенко – проведення дослідження, формальний аналіз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Softic, S., Stanhope, K. L., Boucher, J., et al. (2020). Fructose and hepatic insulin resistance. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57 (5), 308–322. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1711360>
- Charrez, B., Qiao, L., & Hebbard, L. (2015). The role of fructose in metabolism and cancer. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 22 (2), 79–89. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0009>
- Johnson, R. J., Lanaspa, M. A., Sanchez-Lozada, L. G., et al. (2023). The fructose survival hypothesis for obesity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 378 (1885), 20220230. <https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0230>
- Kaya, C. A., & Özercan, İ. H. (2026). Effects of high fructose consumption on metabolic parameters and liver histology in female Sprague Dawley rats. *Anatolian Current Medical Journal*, 8 (1), 97–102. <https://doi.org/10.38053/acmj.1801083>
- Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). Methodological guidelines for preclinical studies of medicinal products. *Avitsena*, [in Ukrainian].
- Filisit-Diagnostics. (2025). Instructions for the reagent kit for determination of AST – ALT activity in blood serum (Reitman – Frankel method). [in Ukrainian].
- SpineLab. (2025). Instructions for the reagent kit for determination of gamma-glutamyl transferase activity by the kinetic method. [in Ukrainian].
- HEMA. (2025). Instructions for the AFP-ELISA kit. [in Ukrainian].
- Filisit-Diagnostics. (2025). Instructions for the reagent kit for determination of total lipids in blood serum. [in Ukrainian].
- SpineLab. (2025). Instructions for the reagent kit for determination of cholesterol concentration. [in Ukrainian].
- SpineLab. (2025). Instructions for the reagent kit for determination of triglycerides. [in Ukrainian].

С. Г. Ганненко – проведення дослідження, формальний аналіз.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ (DATA AVAILABILITY): Первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження, доступні за обґрунтованим запитом до авторів, з урахуванням вимог конфіденційності й етичних норм.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Під час підготовки рукопису генеративні інструменти штучного інтелекту не використовувалися. Для автоматизованого розрахунку кліренсу креатиніну було використано онлайн-калькулятор ACLARA. Отримані результати розрахунків перевірені авторами.

12. SpineLab. (2025). Instructions for the reagent kit for determination of creatinine. [in Ukrainian].

13. Moskalenko, V. F., Hulchii, O. P., Holubchikov, M. V., et al. (2009). Biostatistics: A textbook for higher medical educational institutions (V. F. Moskalenko, Ed.). *Knyha Plus*, [in Ukrainian].

14. Kasarinaite, A., Sinton, M., Saunders, P. T. K., & Hay, D. C. (2023). The influence of sex hormones in liver function and disease. *Cells*, 12 (12), 1604. <https://doi.org/10.3390/cells12121604>

15. Softic, S., Cohen, D. E., & Kahn, C. R. (2016). Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 61 (5), 1282–1293. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4054-0>

16. Jensen, T., Abdelmalek, M. F., Sullivan, S., et al. (2018). Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 68 (5), 1063–1075. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>

17. Shi, Y.-N., Liu, Y.-J., Xie, Z., & Zhang, W. J. (2021). Fructose and metabolic diseases: Too much to be good. *Chinese Medical Journal*, 134 (11), 1276–1285. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001548>

18. Coronati, M., Baratta, F., Pastori, D., et al. (2022). Added fructose in non-alcoholic fatty liver disease and in metabolic syndrome. *Nutrients*, 14 (6), 1127. <https://doi.org/10.3390/nu14061127>

19. Federico, A., Rosato, V., Masarone, M., et al. (2021). The role of fructose in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrients*, 13 (4), 1314. <https://doi.org/10.3390/nu13041314>

20. Geidl-Flueck, B., & Gerber, P. A. (2023). Fructose drives de novo lipogenesis affecting metabolic health. *Journal of Endocrinology*, 257 (2), e220270. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0270>

21. Rafaqat, S., Sattar, A., Khalid, A., & Rafaqat, S. (2023). Role of liver parameters in diabetes mellitus: A narrative review. *Endocrine Regulations*, 57 (1), 200–220. <https://doi.org/10.2478/enr-2023-0021>

22. Denefil, O. V., Sopel, O. V., Levchuk, O. O., Sopel, O. M., & Andriishyn, O. P. (2024). Morfolohichni zminy v pechintsi riznostatevykh shchuriv u razi fruktozno-indukovanoi nealkoholnoi zhyrovoy khvoroby pechinky [Morphological changes in the liver of rats of both sexes with fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease]. *Odeskyi Medychnyi Zhurnal*, (2), 14–18. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-2>
23. Helsley, R. N., Moreau, F., Gupta, M. K., et al. (2020). Tissue-specific fructose metabolism in obesity and diabetes. *Current Diabetes Reports*, 20 (11), 64. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01354-7>
24. Zhang, C., Li, L., Zhang, Y., & Zeng, C. (2020). Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110795. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110795>
25. Johnson, R. J., Perez-Pozo, S. E., Lillo, J. L., et al. (2018). Fructose increases risk for kidney stones. *BMC Nephrology*, 19, 315. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1120-2>
26. Stallard, B. C., & McDonald, S. P. (2025). Gender differences in kidney failure incidence in Australia: A registry study. *American Journal of Nephrology*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000545134>
27. Chen, F., Wang, M., & Jiang, Y. (2024). Prevalence of chronic kidney disease and metabolic related indicators in Mianzhu, Sichuan, China. *Frontiers in Public Health*, 11, 1252110. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1252110>
28. Smiriglia, A., Lorito, N., Serra, M., Perra, A., Morandi, A., & Kowalik, M. A. (2023). Sex difference in liver diseases: How preclinical models help to dissect the sex-related mechanisms sustaining NAFLD and hepatocellular carcinoma. *iScience*, 26 (12), 108363. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108363>
29. Schöpfer, P., et al. (2025). Sex differences in diet-induced MASLD – Are female mice protected? *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1567573. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1567573>

Адреса для листування: natatox@ukr.net

N. V. Melnykivska, M. Ya. Kudria, N. V. Ustenko, K. V. Misiura, A. Yu. Morozyuk
STATE INSTITUTION "V. DANILEVSKY INSTITUTE FOR ENDOCRINE
PATHOLOGY PROBLEMS OF THE NAMS OF UKRAINE"

METABOLIC ALTERATIONS IN RATS FOLLOWING CHRONIC HIGH-FRUCTOSE INTAKE

Summary

Introduction. Excessive fructose consumption has become a major public health concern in developed countries, including Ukraine. Chronic high fructose intake is associated with obesity and contributes to the development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), diabetes mellitus, arterial hypertension, dementia, accelerated aging, and certain malignancies, largely due to excessive adipose tissue accumulation.

The aim of the study – to investigate the development of fructose-induced metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in male and female rats and to evaluate the associated metabolic alterations.

Research Methods. A rat model of fructose-induced metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease was established by daily administration of a 20 % fructose solution for two months. Liver injury was assessed by determining serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutamyl transferase (GGT) activities, as well as alpha-fetoprotein concentration. Insulin resistance was evaluated using the intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT). Lipid metabolism was assessed by measuring serum total lipids, cholesterol, and triacylglycerols. Metabolic alterations were evaluated according to body weight dynamics and liver and visceral fat weight coefficients. Statistical analysis was performed using methods of variation statistics.

Results and Discussion. Chronic fructose administration resulted in a significant increase in ALT, AST, and GGT activities, serum alpha-fetoprotein concentration, and liver weight coefficient compared with the control animals. The area under the glycemic curve increased significantly in both male and female rats, indicating the development of insulin resistance. Fructose-treated rats also developed dyslipidemia, gained body weight, and accumulated visceral fat, with these changes being more pronounced in males. At the same time, biochemical manifestations of liver injury were more pronounced in females.

Conclusions. Daily consumption of a 20 % fructose solution for two months induced obesity in rats of both sexes through visceral fat accumulation, which was more pronounced in males. Chronic fructose intake promoted the development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and dyslipidemia in both sexes. The severity of liver injury was sex-dependent and greater in female rats. Insulin resistance was confirmed by the intraperitoneal glucose tolerance test.

KEY WORDS: fructose; obesity; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD); insulin resistance.

Дата першого надходження статті до видання: 22.07.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 13.09.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.09.2026