

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2010  
УДК: 616.379 – 008.64 – 02:618.3] – 092.9:612.122.1]

## Возрастные особенности гормонального статуса у самцов крыс, потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом, в зависимости от уровня базальной гликемии

О.В.Ганчева

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии, Запорожье, Украина

В эксперименте изучены особенности динамики показателей гормонального статуса у потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом (ЭГД). Установлено, что у потомков самок с ЭГД в процессе жизни наблюдается нарушение гормонального статуса. В постпубертатном периоде параллельно с формированием нарушения толерантности к глюкозе развивается гиперфункция инсулярного аппарата панкреатических островков. При этом существенный вклад в формирование нарушения углеводного обмена вносит гиперпродукция контринсулярных гормонов кортикостерона и катехоламинов. К старости у потомков самок с ЭГД нарушения в углеводном гомеостазе прогрессируют вплоть до развития тощачковой гипергликемии, что сопровождается снижением синтетической активности бета-клеток панкреатических островков. При этом по мере прогрессирования нарушений в углеводном обмене и формировании гипергликемии наблюдается снижение активности катехоламинергической системы на фоне гиперпродукции кортикостерона и прогрессирующей гиперлептинемии.

**Ключевые слова:** инсулин, гликемия, экспериментальный гестационный диабет.

### ВВЕДЕНИЕ

В ходе проведенных ранее исследований нами были установлены факты нарушения углеводного и жирового обмена у мужского потомства самок с ЭГД, при этом изменения прогрессиру-

ли с возрастом и характеризовались поэтапным нарушением толерантности к глюкозе с последующим развитием тощачковой гипергликемии [1, 10]. Кроме того у животных с возрастом прогрессировали гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия [1, 10].

Большинство авторов считают, что в качестве этиологических факторов индукторов развития метаболических нарушений следует рассматривать не только генетические, но и средовые воздействия, в том числе и в период гестации [11, 13]. События периода пренатального онтогенеза накладывают глубокий отпечаток на всю последующую жизнь. Так, было доказано, что пренатальный стресс матери оказывает влияние на постнатальное развитие человека и животного [2]. В результате воздействия определенных гормонов или лекарственных средств на нервную систему в пре- или постнатальном периоде могут возникнуть глубокие изменения в половой активности и поведении, аномалии сексуальной ориентации, нарушения социального поведения, ослабление интеллекта, нарушения иммунной системы, метаболизма, активности ферментов [9].

Хроническая гипергликемия плода, развивающаяся вследствие гестационного диабета, рассматривается большинством исследователей как метаболический стресс плода [17], последствия которого уже описано в литературе в виде отдаленных нарушений метаболизма с последующим развитием и быстрым прогрессированием ожирения, сахарного диабета 1 и 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, метаболического X-синдрома [5]. При этом следует отметить, что еще до формирования стойких клинических нарушений происходят сдвиги на разных уровнях регуляции метабо-

лизма, в том числе и на гормонально-цитокинном [6, 7].

Цель исследования — изучить у самцов крыс, потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом, возрастные особенности состояния гормонального статуса в зависимости от уровня базальной гликемии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на 80 самцах крыс линии Вистар, из которых 40 животных были потомками самок с нормально протекающей беременностью и 40 животных — потомками самок с ЭГД [8], возрастом 2, 4, 6 и 18 месяцев, по 10 животных в каждой группе. Животные находились на стандартном рационе при свободном доступе к воде и пище. При достижении соответствующего возраста животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Во всех группах животных определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом.

Концентрацию гормонов в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов для определения инсулина (DRG, США, кат. №104-2935D), кортикостерона (DRG, США, кат. № 112-1501U), С-пептида (DRG, США, кат. № 104-1293D). Процесс проведения исследований строго соответствовал инструкции фирмы-производителя наборов.

Для определения концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови экспериментальных животных использовали разработанную и запатентованную нами методику [3], принцип которой заключался в избирательной экстракции адреналина и норадреналина с последующим флюорометрическим анализом окисленных комплексов. В пробах оптическую плотность измеряли на флюориметре Quantech (Barnstead/Thermolyne Corporation, США) при следующих длинах волн: для пробы с  $pH=3,5$  волна возбуждения 410 нм, волна испускания 505 нм; для пробы с  $pH=6,5$  волна возбуждения 410 нм, волна испускания 485 нм.

Расчет концентрации гормонов в исследуемой плазме осуществлялся по формуле:  $C=(D_E \cdot C_0 \cdot N \cdot 1000)/D_0$  (нмоль/л), где  $D_0$  — оптическая плотность стандартного раствора;  $C_0$  — концентрация стандартного образца 500 нМ;  $D_E$  — оптическая плотность исследуемого образца;  $N$  — разведение пробы.

Все полученные экспериментальные данные обрабатывали на персональном компьютере с

помощью пакета прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия), EXCEL из пакета MS Office 2007 (Microsoft Corp., США), пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки ( $M$ ), ее дисперсии и ошибки средней ( $m$ ). Для выявления достоверности различий результатов исследований в опытных и контрольных группах животных определяли коэффициент Стьюдента ( $St$ ), после чего определяли вероятность различия выборок ( $p$ ) и доверительный интервал средней по таблицам распределения Стьюдента. Достоверными считали значения, для которых  $p_{St} < 0,05$  [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастной анализ концентрации плазменного инсулина показал, что еще у 2-месячных самцов, потомков самок с ЭГД, на фоне стойкой тощаковой эугликемии с нормальным тестом толерантности к глюкозе [1, 10] отмечалась выраженная гиперинсулинемия, при этом концентрация гормона на 74% ( $p_{St} < 0,05$ ) превышала значения контрольной группы сравнения. Концентрация С-пептида, устойчивого фрагмента проинсулина, также превышала значения группы контроля на 26% ( $p_{St} < 0,05$ ). Установленный нами факт гиперинсулинемии на фоне эугликемии с увеличением концентрации С-пептида свидетельствует о высокой синтетической активности бета-клеток в этом возрастном периоде. Вместе с тем было отмечено увеличение плазменных уровней контринсулярных гормонов: кортикостерона — на 30% ( $p_{St} < 0,05$ ), адреналина — на 42%, норадреналина — на 30%; увеличение плазменного адреналин-норадреналинового коэффициента до  $1,3 \pm 0,02$  по сравнению с контролем  $1,19 \pm 0,03$ . Подобные изменения свидетельствуют о значительном повышении функциональной активности симпат-адреналовой системы с увеличением образования ключевых ферментов синтеза моноаминов и, как следствие этого, развитием гиперкатехоламинемии.

Концентрация лептина у 2-месячных потомков самок с ЭГД практически в 3 раза ( $p_{St} < 0,05$ ) превышала значения группы контроля, что можно объяснить несколькими факторами. По данным исследователей уровень лептина в крови повышается при увеличении массы жировой ткани [15] и коррелирует с массой тела. В ранее проведенных исследованиях нами было показано, что у 2-месячных самцов, потомков самок с

ЭГД, вес в 2 раза ( $p_{St} < 0,05$ ) превышал показатели контроля [1]. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но также нарушения энергетического обмена: при голодании он значительно снижается, при переедании — повышается [14]. На уровень лептина влияет состав потребляемой пищи и различные гормональные факторы [15]. Так, увеличение содержания инсулина выше физиологического сопровождается существенным повышением уровня лептина [16]. В экспериментах *in vitro* было показано, что глюкокортикоиды повышают продукцию лептина [17]. У самцов крыс, потомков самок с ЭГД, еще до периода полового созревания нами были выявлены существенные нарушения гормонального статуса. При этом на фоне тошачковой эугликемии наблюдалось как увеличение концентрации инсулина, так и контринсулярных гормонов. При этом следствием гиперинсулинемии и гиперпродукции кортикостерона стало развитие гиперлептинемии с двукратным увеличением массы тела животного и нарушением констант жирового обмена.

К 4-м месяцам жизни у потомков самок с ЭГД гормональные нарушения прогрессировали. При этом уровень глюкозы оставался в эугликемическом диапазоне, но при проведении ГТТ наблюдались изменения в гликемической кривой [1]. Концентрация инсулина в 3,5 раза ( $p_{St} < 0,05$ ) превышала значения контрольной группы, а С-пептида — в 1,7 раза ( $p_{St} < 0,05$ ). Установленные нами нарушения углеводного обмена у 4-месячных потомков самок с ЭГД свидетельствуют о гиперпродукции инсулина бета-клетками панкреатических островков, при этом выявленные нарушения в ГТТ предполагают начало формирования инсулинорезистентности тканей [1]. Уровень контринсулярных гормонов кортикостерона, адреналина и норадреналина также возрастал, при этом наблюдалось превышение значений предыдущего возраста потомков самок с ЭГД на 48% ( $p_{St} < 0,05$ ), 33% ( $p_{St} < 0,05$ ) и 16% ( $p_{St} < 0,05$ ) соответственно, а по сравнению с контрольными животными — на 69% ( $p_{St} < 0,05$ ), 69% ( $p_{St} < 0,05$ ) и 57% ( $p_{St} < 0,05$ ) соответственно. Плазменный адреналин-норадреналиновый коэффициент у животных этой возрастной группы достигал своих максимальных значений и составил  $1,5 \pm 0,04$  против  $1,37 \pm 0,03$  в контроле. Концентрация лептина также продолжала возрастать, при этом она превысила значения предыдущего возраста на 26% ( $p_{St} < 0,05$ ), а значения контрольной группы того же возраста — в 3 раза ( $p_{St} < 0,05$ ).

6-месячный период у экспериментальных животных характеризовался формированием стойких нарушений углеводного и жирового обмена. При этом наблюдались верхние пороговые значения концентрации глюкозы с нарушением ГТТ [1]. При анализе показателей гормонального статуса нами было установлено, что на фоне верхнего предела уровня гликемии у самцов происходило снижение плазменного уровня инсулина на 42% ( $p_{St} < 0,05$ ), а С-пептида — на 18% ( $p_{St} < 0,05$ ) по сравнению с 4-месячными самцами, потомками самок с ЭГД. При этом по сравнению с контрольной группой животных того же возраста гиперинсулинемия сохранялась, превышая контрольные значения в 3,5 раза ( $p_{St} < 0,05$ ). Уровень С-пептида также был выше в 2 раза значений контроля. Выявленные нами изменения углеводного обмена свидетельствуют о том, что у животных по мере формирующейся тошачковой гипергликемии синтетическая активность бета-клеток снижается, оставаясь при этом выше, чем в контроле. Установленное нами нарушение ГТТ у экспериментальных животных этой возрастной группы свидетельствует о нарушении «прандиальной регуляции уровня глюкозы» с формированием инсулинорезистентности тканей [10].

Следует также отметить, что в формировании тошачковой гипергликемии и нарушенной толерантности к глюкозе свой вклад внесли контринсулярные гормоны, гиперпродукция которых была отмечена у 6-месячных потомков самок с ЭГД. При этом концентрация кортикостерона в 1,8 раза ( $p_{St} < 0,05$ ) превысила значения предыдущего возраста, а 6-месячной контрольной группы — в 2 раза ( $p_{St} < 0,05$ ). Концентрации адреналина и норадреналина были достоверно выше значений контрольной группы животных на 43% ( $p_{St} < 0,05$ ) и 25% ( $p_{St} < 0,05$ ) соответственно. Однако при сравнении уровней гормонов с показателями 4-месячных потомков самок с ЭГД обращает на себя внимание достоверное снижение плазменных концентраций моноаминов на 22% ( $p_{St} < 0,05$ ) и 7% ( $p_{St} < 0,05$ ) соответственно. Однако плазменный адреналин-норадреналиновый коэффициент оставался выше контрольных значений —  $1,3 \pm 0,03$  и  $1,14 \pm 0,02$ , соответственно. Это еще раз подтверждает наши предположения о чрезмерной активации катехоламинергической системы у потомков самок с ЭГД. При этом стресс-реализующая система, являющаяся первично адаптационной, становится участником формирования патологического процесса с развитием метаболических нарушений.

Изучение гормональных взаимодействий у старых 18-месячных животных показало, что формирование стойкой гипергликемии сопровождается достоверным снижением уровня плазменного инсулина более чем в 2 раза ( $p_{st} < 0,05$ ) по сравнению с потомками самок с ЭГД предыдущего возраста. Однако в сравнении с контрольной группой 18-месячных самцов крыс концентрация инсулина была на 80% выше ( $p_{st} < 0,05$ ). При этом концентрация С-пептида по сравнению с группой животных предыдущего возраста более чем в 2,5 раза ( $p_{st} < 0,05$ ) была ниже, а по сравнению с контролем того же возраста — на 40% ( $p_{st} < 0,05$ ). Определение концентрации С-пептида позволило нам оценить остаточную синтетическую функцию бета-клеток панкреатических островков и предположить ее снижение. При этом установленное нами увеличение концентрации инсулина в крови у старых потомков самок с ЭГД, по видимому, в большей степени связано с резистентностью инсулинзависимых тканей к гормону.

Анализируя концентрации кортикостерона и катехоламинов у 18-месячных потомков самок с ЭГД следует отметить обратную зависимость: по мере прогрессирования гипергликемии происходило увеличение концентрации кортикостерона на фоне снижения уровня моноаминов. Так, концентрация кортикостерона в крови старых животных превысила на 42% ( $p_{st} < 0,05$ ) показатели предыдущей возрастной группы, при этом оставаясь в 2,4 раза ( $p_{st} < 0,05$ ) выше значений контроля соответствующего возраста. Уровень моноаминов по сравнению с 6-месячными потомками самок с ЭГД достоверно снижался на 86% ( $p_{st} < 0,05$ ) и 16% ( $p_{st} < 0,05$ ) адреналина и норадреналина соответственно. Следует также отметить существенное снижение плазменного андреналин-норадреналинового коэффициента до  $0,78 \pm 0,01$  по сравнению с контролем  $1,33 \pm 0,03$ .

Уровень плазменного лептина у 18-месячных потомков самок с ЭГД превышал как показатели предыдущей возрастной экспериментальной группы на 40% ( $p_{st} < 0,05$ ), так и контроля соответствующего возраста более чем в 3 раза ( $p_{st} < 0,05$ ).

Анализ возрастных корреляционных связей уровня глюкозы и триглицеридов с концентрациями гормонов у потомков самок с ЭГД показал, что хроническая гипергликемия плода вследствие гестационного диабета матери способствует нарушению формирования нормальных корреляционных зависимостей с изменением их направленности (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

**Возрастная корреляционная зависимость показателей гормонального статуса от концентрации глюкозы и триглицеридов у самцов крыс, потомков самок с ЭГД**

Гормоны	Глюкоза	Триглицериды
Инсулин	-0,27	-0,17
Лептин	+0,84	+0,96
Кортикостерон	+0,99	+0,61
Адреналин	-0,77	-0,59
Норадреналин	-0,5	-0,38

Так, наблюдалось отсутствие формирования корреляционной связи уровня инсулина и глюкозы с изменением направленности связи с лептином на позитивную ( $r = +0,84$ ), в то время как у контрольных животных характер связей был отрицательный ( $r = -0,62$ ). Отмечено формирование новой положительной корреляционной зависимости уровня глюкозы и кортикостерона ( $r = +0,99$ ), отсутствующей ранее у контрольных самцов ( $r = +0,1$ ). Также изменился характер корреляционных взаимоотношений концентраций моноаминов и глюкозы, отмечено усиление корреляционной зависимости концентрации глюкозы и уровня адреналина ( $r = -0,77$ ) и изменение направленности связи концентрации глюкозы и норадреналина у потомков самок с ЭГД ( $r = -0,5$ ) и у контрольных животных ( $r = +0,85$ ).

Корреляционные взаимосвязи показателей жирового обмена концентрации триглицеридов и уровня гормонов существенно не изменились, однако наблюдалось формирование негативной корреляции с концентрацией адреналина ( $r = -0,59$ ), отсутствующей у контрольных самцов (табл. 1).

Таким образом, полученные данные состояния гормонального статуса у потомков самок с ЭГД показали, что параллельно с формированием нарушения толерантности к глюкозе и тощакковой гипергликемии происходит вначале гиперпродукция инсулина бета-клетками панкреатических островков с последующим снижением их активности. При этом по мере угнетения образования инсулина формируется инсулинорезистентность тканей и стойкая гипергликемия. Существенный вклад в формирование нарушения углеводного обмена вносит гиперпродукция контринсулярных гормонов кортикостерона и катехоламинов. Однако по мере прогрессирования нарушений в углеводном обмене и формировании гипергликемии

наблюдается снижение активности катехоламинергической системы на фоне гиперпродукции кортикостерона. Следует также отметить, что метаболические нарушения развивались на фоне прогрессирующей гиперлептинемии, в патогенезе развития которой лежит целый ряд формирующихся «порочных кругов», триггерными факторами формирования которых является гиперинсулинемия, высокая стресс-реактивность, гиперкортицизм, большая масса тела [16, 17].

## ВЫВОДЫ

1. Хроническая гипергликемия плода вследствие гестационного диабета матери приводит к нарушению гормонального статуса у потомства.

2. У самцов, потомков самок с ЭГД, в постпубертатном периоде параллельно с формированием нарушения толерантности к глюкозе развивается гиперфункция инсулярного аппарата панкреатических островков. При этом существенный вклад в формирование нарушения углеводного обмена вносит гиперпродукция контринсулярных гормонов кортикостерона и катехоламинов.

3. К старости у потомков самок с ЭГД нарушения в углеводном гомеостазе прогрессируют вплоть до развития тощаковой гипергликемии, что сопровождается снижением синтетической активности бета-клеток панкреатических островков. При этом по мере прогрессирования нарушений в углеводном обмене и формировании гипергликемии наблюдается снижение активности катехоламинергической системы на фоне гиперпродукции кортикостерона и прогрессирующей гиперлептинемии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ганчева О.В. Биохимические корреляты метаболических нарушений у потомков самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом / О.В.Ганчева // Клінічна та експериментальна патологія. — 2009. — Т. 8, №4. — С. 15-19.
2. Ганчева О.В. Особенности цитокинового статуса при формировании метаболических нарушений у экспериментальных животных / О.В.Ганчева. // Український медичний альманах. — 2009. — Т. 12, №6. — С. 51-53.
3. Деклараційний патент України №17281 «Спосіб моделювання гестаційного діабету у щурів лінії Вістар для вивчення його наслідків для нащадків» / Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Беленічев І.Ф. та співавт. — Опубл. 15.09.2006. Бюл. №9.
4. Закс Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. — М.: Статистика, 1976. — 598 с.
5. Колесник Ю.М. Дисфункция  $\beta$ -клеток панкреатических островков у мужского потомства самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом / Ю.М.Колесник, А.В.Абрамов, О.В.Ганчева, А.М.Камышный // Запорожский медицинский журнал. — 2007. — Т. 41, №2. — С. 5-9.
6. Колесник Ю.М., Ганчева О.В. Камышный А.М. Роль гестационного диабета у крыс линии Вистар в метаболических нарушениях у потомства / Колесник Ю.М., Ганчева О.В. Камышный А.М. // Запорожский медицинский журнал. — 2005. — Т. 30, №3. — С. 107.
7. Деклараційний патент України на корисну модель №11450, G01N33/48. Спосіб визначення адреналіну та норадреналіну в одній пробі біологічного матеріалу / Ю.М.Колесник, І.Ф.Беленічев, А.В.Абрамов [та ін.]. — №U200506909; заявл. 13.07.05; опубл. 15.12.05. Бюл. №12.
8. Резников А.Г. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А.Г.Резников, В.П.Пишак, Н.Д.Носенко, С.С.Ткачук. — Черновцы: Медакадемия, 2004. — 351 с.
9. Резников О.Г. Перинатальна стресова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи / О.Г.Резніков, Н.Д.Носенко // Фізіол. журн. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 146-158.
10. Ткачук С.С. Структурно-функціональна дезінтеграція стрес-реалізуючої системи мозку як прояв модифікації гормон-медіаторного імпринтингу у самців щурів із синдромом пренатального стресу / С.С.Ткачук, В.П.Пишак, В.Ф.Мислицький // Журн. АМН України. — 2003. — Т. 9, №1. — С. 130-140.
11. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women / Rich-Edwards J.W., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 130, №2. — P. 78-84.
12. Dabdea D. Effect of diabetes in pregnancy on offspring Follow-up research in the Pima Indians / D.Dabdea, W.C.Knowler, J.David // J. Maternal-Fetal. Med. — 2000. — Vol. 9, № 1. — P. 83-88.
13. Differences in the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance according to maternal or paternal history of diabetes / Mitchell B.D., Valdez R., Hazuda H.P. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, № 2. — P. 1262-1267.
14. Fröhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin / G.Fröhbeck // J. Biochem. — 2006. — Vol. 393, №1. — P. 7-20.
15. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence / C.S.Mantzoros // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 671-680.
16. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension / M.Aizawa-Abe, Y.Ogawa, H.Masuzaki et al. // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105, №1. — P. 1243-1252.
17. Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity / E.Stener-Victorin, K.Ploj, B.-M.Larsson, A.Holmdng // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2005. — Vol. 3. — P. 44.

**О.В.Ганчева. Вікові особливості гормонального статусу у самців щурів, нащадків самиць з експериментальним гестаційним діабетом, у залежності від рівня базальної глікемії. Запоріжжя, Україна.**

**Ключові слова:** інсулін, глікемія, експериментальний гестаційний діабет.

В експерименті вивчені особливості динаміки показників гормонального статусу у нащадків самиць з експериментальним гестаційним діабетом. Встановлено, що у нащадків самиць з експериментальним гестаційним діабетом протягом життя спостерігається порушення гормонального статусу. В постпубертатному періоді паралельно із формуванням порушення толерантності до глюкози розвивається гіперфункція інсулярного апарату панкреатичних острівців. При цьому істотний внесок у формування порушення вуглеводного обміну вносить гіперпродукція контрінсулярних гормонів кортикостерону та катехоламінів. У старих нащадків самиць з експериментальним гестаційним діабетом порушення у вуглеводному гомеостазі прогресують аж до розвитку тощакової гіперглікемії, що супроводжується зниженням синтетичної активності бета-клітин панкреатичних острівців. При цьому в міру прогресування порушень у вуглеводному обміні та формуванні гіперглікемії спостерігається зниження активності катехоламінергічної системи на тлі гіперпродукції кортикостерону та прогресуючої гіперлептинемії.

**O.V.Gancheva. Age-related peculiarities of hormonal status of male offspring of the female rats with experimental gestational diabetes in dependence on basal glycemia level. Zaporizhzhya, Ukraine.**

**Key words:** insulin, glycemia, experimental gestational diabetes.

Peculiarities of hormonal status dynamics of the offspring of the female rats with experimental gestational diabetes (EGD) were studied experimentally. It is established that disturbance of the hormonal status is observed in offspring of the female rats with EGD. In post puberty period along with the disturbance of glucose tolerance hyperfunction of Langerhans islets is observed. The major influence in this case belongs to hyperproduction of contr-insular hormones — corticosterone and catecholamines. The disturbances of carbohydrate metabolism progress with ageing up to fasting hyperglycemia development. The latter is accompanied by increased synthetic activity of pancreatic beta-cells. The progress of carbohydrate metabolism disorders and hyperglycemia development is accompanied by the decrease of catecholamines synthesis, hyperproduction of corticosteron and progressing hyperleptinemia.

Надійшла до редакції 15.09.2010 р.