

UDC 616.12-008.3-092.9:599.323.4]:612.122./:618.3]082.9

## CHRONIC FETAL HYPERGLYCEMIA AS A PREDICTOR OF NEUROENDOCRINE IMBALANCE DEVELOPMENT WITH METABOLIC DISTURBANCES

*Yu.M.Kolesnik, O.V.Gancheva, Yu.I.Varodeeva, O.V.Melnikova, O.V.Morozova*

Zaporizhzhia State Medical University

*Key words: neuroendocrine balance; carbohydrate and lipid metabolism; metabolic disturbances; experimental gestational diabetes*

*The aim of the research was to estimate the influence of fetal hyperglycemia on the neuroendocrine balance and the state of carbohydrate and lipid metabolism in prepubertal male rats. The research was carried out in 30 male 3 months old Wistar rats, the descendants of female rats with the experimental gestational diabetes (EGD) and 15 male Wistar rats, the descendants of female rats with normal pregnancy. In experimental animals the state of carbohydrate metabolism (the blood glucose concentration, glucose tolerance test) and lipid metabolism (the concentration of lipids, triglycerides and cholesterol in the blood plasma) was estimated. The concentration of insulin, leptin and corticosterone was also determined and the heart rate variability was analyzed. In our research the presence of neuroendocrine balance disturbances in prepubertal male rats experienced fetal hyperglycemia has been found. Hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and elevation of leptin, insulin and corticosterone levels have been observed along with fasting euglycemia. The shifts of the hormonal balance revealed and indices of lipid metabolism develop simultaneously with alterations of the vegetative balance characterized by the prevalence of its sympathetic component on the background of the parasympathetic part activity, which was higher than normal. It has been proven by the increase of LF/HF index by 2.4 and increase of the HF spectral capacity of the high-frequency component testifying the activity of the parasympathetic nervous system. The latter was increased by 28% ( $p < 0.05$ ) in comparison with the animals of the control group. The fact of neuroendocrine imbalance in the male descendants of the rats with EGD can be considered as an important prognostic sign of the metabolic disturbances development in the prepubertal period, which manifestation can be observed in adolescence with progression to old age.*

It is known that in developed countries the pandemic of obesity is spreading now. According to the hypothesis of the economic phenotype, obesity makes the conditions, in which peculiarities of metabolism “programmed” by the events in the early period of development transform into metabolic disturbances [6, 7, 8].

In our previous investigations it has been found that in the descendants of female rats with the experimental gestational diabetes (EGD) the marked disturbances of carbohydrate and lipid metabolism develop with the age. These disturbances reach the maximal rate in the old age and are more expressed in male descendants [3]. The key moments, in which metabolism direction was altered, were the perinatal period and period of puberty. The perinatal period is considered to be the stage of programming and the period of puberty is characterized by the im-

plementation of the “metabolic alterations programme”. However, it can be assumed that the predictors of these disturbances should manifest as early as in the period of prepuberty, and their identification will allow to make early prognosis and diagnosis of diseases, which pathogenesis is based on metabolic disturbances.

The aim of this research was to estimate the influence of fetal hyperglycemia on the neuroendocrine balance and the state of carbohydrate and lipid metabolism in prepubertal male rats.

### Materials and Methods

The present research was carried out in 30 male Wistar rats, the descendants of female rats with EGD [1, 3] in the age of 3 months corresponding to the human period of prepuberty. The control group included 15 male Wistar rats, the descendants of female rats with normal pregnancy. The

animals were on the standard ration with free access to food and water. In the end of the experiment rats were decapitated under ethaminal (40 mg/kg, intraperitoneally).

In experimental groups the weight of the animal was taken into account, the state of carbohydrate metabolism (the concentration of glucose was determined by the glucose oxidase method, the glucose tolerance test was carried out) and lipid metabolism (the content of lipids, triglycerides and cholesterol in the blood plasma was determined with the standard tests systems) was estimated. The concentration of insulin, leptin and corticosterone was also determined using commercial kits (for determination of insulin – DRG, USA, cat. No. 104-2935D, leptin – DRG, USA, cat. No. 104-2395D, corticosterone – DRG, USA, cat. No. 1124164D). The process of the substance determination corresponded strictly to the directions of the kit manufacturer. The measurement of results was performed on a Digi-

Table 1

**The weight of animals, indices of carbohydrate and lipid metabolism, hormones concentrations in experimental rats (M±m)**

Experimental group, age, number of animals	Weight, g	Glucose conc., mM/L	Triglycerides conc., mM/L	Total cholesterol conc., mM/L	Leptin conc, ng/ml	Insulin conc, μU /ml	Corticosterone conc., ng/ml
Control males 3 months, n=15	137.5± 5.8	4.95± 0.11	1.65± 0.05	5.01± 0.14	2.62± 0.08	6.35± 0.22	2.94± 0.15
Descendants of female rats with EGD, 3 months, n=30	278.4± 4.6*	4.97± 0.12	2.4± 0.07*	7.42± 0.46*	5.66± 0.16*	9.31± 0.39*	4.37± 0.32*

Note: \* – reliable ( $p < 0.05$ ) differences compared to the control group of male rats.

Scan-400 microplate photometer (serial No. 70384).

For analysis of the heart rate variability (HRV) [4, 5] the frequency analysis was conducted to identify the maximal general capacity of the spectrum (S2/Hz), spectral capacity of high frequency, (HF), low frequency, (LF) and very low frequency, (VLF) components (the frequency range of 0.15-0.35 Hz, 0.05-0.15 Hz and 0.004-0.05 Hz, respectively), and LF/HF ratio (index).

The experimental data obtained was processed with Student's parametric statistics. The differences in the compared groups were considered to be reliable when  $p < 0.05$  [2].

### Results and Discussion

In the process of our research the influence of chronic hyperglycemia on fetus was achieved with the EGD model. It was found that even in the prepubertal period the weight of 3-month-old experimental male rats was twice more than in the control group of animals. At the same time the glucose concentration was in the normal range, the pattern of glucose curve was normal in the glucose tolerance test. The analysis of lipid metabolism indices and hormones concentrations revealed their significant alterations: hyperlipidemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were identified. Concentrations of the hormones studied reliably exceeded the results obtained in the control group

of animals: the leptin concentration had twice increase, the insulin concentration increased by 46% ( $p < 0.05$ ), the corticosterone concentration increased by 49% ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

It should be mentioned that alterations of the hormonal status and lipid metabolism indices described above developed simultaneously with the substantial disturbances of the vegetative balance. Thus, in the descendants of female rats with EGD the prevalence of the sympathetic activity along with the high activity of the parasympathetic part was identified. This is evident from the increase of LF/HF index to 2.4, which reflects the prevalence of the sympathetic activity [4, 5], as well as the increase of the spectral capacity of HF, which reflects the activity of the parasympathetic nervous system. The latter was increased by 28% ( $p < 0.05$ ) compared to the animals in the control group (Table 2).

### CONCLUSIONS

Thus, in our research the presence of neuroendocrine balance disturbances in prepubertal male rats experienced fetal hyperglycemia has been proven. Hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and elevation of leptin, insulin and corticosterone levels have been observed along with fasting euglycemia. The shifts of the hormonal balance revealed and indices of lipid metabolism develop simultaneously with alterations of the vegetative balance characterized by the prevalence of its sympathetic component on the background of the parasympathetic part activity.

The fact of neuroendocrine imbalance in the male descendants of the rats with EGD can be considered as an important prognostic sign of the metabolic disturbances development in the prepubertal period, which manifestation can be observed in adolescence with progression to old age.

Table 2

**Indices of frequency analysis of the heart rate variability in experimental rats (M±m)**

Experimental group, age, number of animals	HF spectral capacity	LF spectral capacity	VLF spectral capacity	LF/HF ratio
Control males 3 months, n=15	0.14±0.05	0.29±0.1	3.1±1.1	2±0.16
Descendants of female rats with EGD, 3 months, n=15	0.18±0.07*	0.33±0.07*	5.9±2.1	2.4±0.07*

Note: \* – reliable ( $p < 0.05$ ) differences compared to the control group of male rats.

## REFERENCES

1. Деклараційний пат. України №17281 «Спосіб моделювання гестаційного діабету у щурів лінії Вістар для вивчення його наслідків для нащадків» / Ю.М.Колесник, А.В.Абрамов, І.Ф.Бєленічев та ін. – Опубл.: 15.09.2006. – Бюл. №9.
2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – Астана: Фолиант, 2006. – 432 с.
3. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Беленичев И.Ф. Метаболические нарушения у потомков самок крыс линии Вистар с экспериментальным гестационным диабетом // Матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участю, Харків, 9-10 лютого 2006 р. – X., 2006. – С. 51-53.
4. Мартиненко А.В., Антонова А.С., Егоренков А.М. // Вісник Харківського національного університету. – 2002. – №546. – С. 116-121.
5. Попов В.В., Фрицше Л.Н. // Укр. мед. часопис. – 2006. – Т. 52, №2. – С. 24-31.
6. Резников А.Г. // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2008. – Т. 1, №11. – С. 16-21.
7. Catov J.M., Dodge R., Yamal J.M. et al. // Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 117, №2, Pt 1. – P. 225-232.
8. Orlov S., Bril V., Orszag A., Perkins B.A. // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, №4. – P. 809-816.

Address for correspondence:

26, Mayakovsky av., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.  
Tel. (612) 34-35-61. E-mail: flaminaK@rambler.ru.  
Zaporizhzhia State Medical University

Received in 04.10.2013

#### **ХРОНІЧНА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ ПЛОДА ЯК ПРЕДИКТОР ФОРМУВАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИННОГО ДИСБАЛАНСУ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ**

**Ю.М.Колесник, О.В.Ганчева, Ю.І.Вародєєва, О.В.Мельникова, О.В.Морозова**

**Запорізький державний медичний університет**

*Ключові слова:* нейроендокринний баланс; вуглеводний та жировий обмін; метаболічні порушення; експериментальний гестаційний діабет

Метою роботи було встановлення впливу внутрішньоутробної гіперглікемії на нейроендокринний баланс та стан вуглеводного і жирового обмінів у самців щурів препубертатного віку. Дослідження було проведено на 30 3-місячних щурах-самцях лінії Вістар, нащадків самиць з експериментальним гестаційним діабетом, та 15 нащадків самок з нормальною вагітністю, у яких оцінювали стан вуглеводного (концентрація глюкози, проводився тест толерантності до глюкози) та жирового (концентрація ліпідів, тригліцеридів і холестерину) обмінів, визначали рівні гормонів інсуліну, лептину, кортикостерону, проводили аналіз варіабельності серцевого ритму. При проведенні дослідження було встановлено, що у самців щурів, які перенесли внутрішньоутробну гіперглікемію, вже в препубертатному періоді спостерігалися порушення нейроендокринного балансу. При цьому у них на тлі еуглікемії натщесерце відзначалися гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія зі збільшенням рівня лептину, інсуліну та кортикостерону. Виявлені зрушення гормонального балансу і показників жирового обміну розвивалися одночасно зі змінами вегетативного балансу, який характеризувався переважанням його симпатичного компонента на фоні високої активності парасимпатичного відділу. Про це свідчило збільшення індексу LF/HF до 2,4 і спектральної потужності високочастотного компонента, що свідчить про активність парасимпатичної нервової системи, яка на 28% ( $p < 0,05$ ) була вищою, ніж у контрольних тварин. Встановлений факт існування нейроендокринного дисбалансу у нащадків самок з експериментальним гестаційним діабетом можна розглядати як важливий прогностичний показник формування метаболічних порушень ще в препубертатному періоді, маніфестацію яких можна буде спостерігати вже після періоду статевого дозрівання з прогресуванням виявлених змін до старості.

#### **ХРОНИЧЕСКАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ПЛОДА КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ДИСБАЛАНСА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

**Ю.М.Колесник, О.В.Ганчева, Ю.И.Вародеева, О.В.Мельникова, О.В.Морозова**

**Запорожский государственный медицинский университет**

*Ключевые слова:* нейроэндокринный баланс; углеводный и жировой обмен; метаболические нарушения; экспериментальный гестационный диабет

Целью работы было установление влияния внутриутробной гипергликемии на нейроэндокринный баланс и состояние углеводного и жирового обменов у самцов крыс препубертатного возраста. Исследование было проведено на 30 3-х месячных крысах-самцах линии Вистар, потомках самок с ЭГД, и 15 потомках самок с нормально протекающей беременностью, у которых оценивали состояние углеводного (концентрация глюкозы, проводился тест толерантности к глюкозе) и жирового (концентрация липидов, триглицеридов и холестерина) обменов, определяли концентрацию инсулина, лептина, кортикостерона, проводился анализ вариабельности сердечного ритма. При проведении исследования было установлено, что у самцов крыс, перенесших внутриутробную гипергликемию, уже в препубертатном периоде наблюдались нарушения нейроэндокринного баланса.

*При этом у них на фоне эугликемии натощак отмечались гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия с увеличением уровня лептина, инсулина и кортикостерона. Выявленные сдвиги гормонального баланса и показателей жирового обмена развивались одновременно с изменениями вегетативного баланса, который характеризовался преобладанием его симпатического компонента на фоне высокой активности парасимпатического отдела. Об этом свидетельствовало увеличение индекса LF/HF до 2,4 и спектральной мощности высокочастотного компонента, свидетельствующей об активности парасимпатической нервной системы, которая на 28% ( $p < 0,05$ ) была выше, чем у контрольных животных. Установленный факт существования нейроэндокринного дисбаланса у потомков самок с ЭГД можно рассматривать как важный прогностический показатель формирующихся метаболических нарушений еще в препубертатном периоде, манифестацию которых можно будет наблюдать уже после периода полового созревания с прогрессированием выявленных изменений к старости.*