

Perets O. V., Sergiyenko L. Yu. Stress induced hypercortiksteronemia in pregnant female rats – cause of hypoleptinemia in newborn offspring and their predisposition to obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(5):690-702. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.817757>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4565>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7  
© The Author (s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 05.05.2017. Revised: 23.05.2017. Accepted: 31.05.2017.

## **STRESS INDUCED HYPERCORTIKSTERONEMIA IN PREGNANT FEMALE RATS – CAUSE OF HYPOLEPTINEMIA IN NEWBORN OFFSPRING AND THEIR PREDISPOSITION TO OBESITY**

**O. V. Perets, L. Yu. Sergiyenko**

**SI “V.Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine”,  
Kharkiv**

### **Abstract**

In the experiment on Wistar rats, the body weight and weight of visceral adipose tissue in the were determined in intact offspring as compared with offspring gestationally from stressed mothers which were born with low body weight. It is shown that in adult descendants of stressed mothers the body weight and mass of visceral adipose tissue are larger in comparison with descendants of intact mothers. At the same time, the descendants of stressed mothers do not differ from intact in terms of the amount of food consumed. It is conducted a comparative study of the histological structure of adipose tissue in female rats - the descendants of intact and gestationally stressed mothers in the basal state and after the action of stress. It was found that the aging of mature offspring results in the formation of a hypertrophic type of obesity in intact animals and provokes hyperplasia of adipocytes and inflammation of adipose tissue in rats strained in the antenatal period.

**Key words: gestational stress, descendants, obesity, adipose tissue.**

**СТРЕСС ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРКОРТИКОСТЕРОНЕМИЯ У  
БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС – ПРИЧИНА ГИПОЛЕПТИНЕМИИ У  
НОВОРОЖДЕННЫХ ПОТОМКОВ И ИХ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К  
ОЖИРЕНИЮ**

**Е. В. Перец, Л. Ю. Сергиенко**

**ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН  
Украины», г. Харьков**

**Реферат**

В эксперименте на крысах популяции Вистар определена масса тела и висцеральной жировой ткани у 11-месячных потомков гестационно стрессированных матерей, родившихся с низкой массой тела. Показано, что у взрослых потомков стрессированных матерей масса тела и масса висцеральной жировой ткани больше по сравнению с потомками интактных матерей. При этом по количеству потребляемой пищи потомки стрессированных матерей не отличаются от интактных. Проведено сравнительное изучение гистоструктуры жировой ткани у самок крыс – потомков интактных и гестационно стрессированных матерей в базальном состоянии и после действия стресса. Обнаружено, что стрессирование половозрелых потомков приводит к формированию гипертрофического типа ожирения у интактных животных и провоцирует гиперплазию адипоцитов и появление признаков воспаления жировой ткани у крыс, стрессированных в антенатальном периоде.

**Ключевые слова: гестационный стресс, потомки, ожирение, жировая ткань.**

# **СТРЕС ІНДУКОВАНА ГІПЕРКОРТИКОСТЕРОНЕМІЯ У ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ - ПРИЧИНА ГІПОЛЕПТИНЕМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ НАЩАДКІВ ТА ЇХ СХИЛЬНОСТІ ДО ОЖИРІННЯ**

**О. В. Перець, Л. Ю. Сергієнко**

**ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків**

## **Реферат**

В експерименті на щурах популяції Вістар визначено масу тіла та вісцеральної жирової тканини у 11-місячних нащадків гестаційно стресованих матерів, що народилися з низькою вагою. Показано, що дорослі нащадки стресованих матерів мають підвищені масу тіла та масу вісцеральної жирової тканини порівняно до нащадків інтактних матерів. При цьому кількість їжі, що споживають нащадки стресованих матерів менша ніж у інтактних як в базальному стані, так і після стресу. Проведено порівняльне вивчення гістоструктури жирової тканини у самиць щурів – нащадків інтактних та гестаційно стресованих матерів у базальному стані та після дії стрес-чинників. Знайдено, що стресування статевозрілих нащадків призводить до формування гіпертрофічного типу ожиріння в інтактних тварин та провокує гіперплазію адипоцитів і появу ознак запалення жирової тканини у щурів, стресованих у антенатальному періоді.

**Ключові слова: гестаційний стрес, нащадки, ожиріння, жирова тканина.**

За останні півтора століття науково-технічний прогрес, набравши нечувано стрімкого темпу, не тільки суттєво (здебільш негативно) вплинув на стан навколишнього середовища, а й значно змінив спосіб життя людей в більшості країн світу. У сучасному суспільстві виразно знизилася необхідність у докладанні фізичних зусиль для забезпечення потреби у їжі, воді, отриманні теплової енергії, здійсненні переміщення у просторі, обміні новою інформацією та інше. Покращення умов праці та побуту, а також досягнення в сфері медицини сприяли певному подовженню тривалості життя в розвинутих країнах, але одночасне пандемічно подібне поширення цілого переліку хронічних та тяжких за перебігом хвороб різко погіршило якість здоров'я вже народжених поколінь. Сьогодні до найбільш розповсюджених патологій, від яких

потерпає людство, належать хвороби серцево-судинної системи, онкологічні захворювання, цукровий діабет 2 типу, ураження опорно-рухового апарату, нейропсихічні розлади.

Сучасна медицина дійшла висновку, що вказані хвороби можна назвати «хворобами цивілізації», оскільки вони, безумовно, пов'язані з емоційним перенапруженням, джерелом якого є висока конкуренція на ринку праці, техногенні катастрофи, природні катаклізми, воєнні конфлікти. Стрес-індуковані гормональні зрушення негативно віддзеркалюються на всіх ланках імунноендоендокринної системи людини, створюючи патогенетичне підґрунтя для численних патологічних станів.

До «хвороб цивілізації» відносять також і різке зростання ваги (маси) тіла як дорослого, так і дитячого населення в розвинутих та напіврозвинутих країнах. За даними ВООЗ [1], ожиріння (ОЖ) займає п'яте місце як причина смертності людей у світі. При цьому показано, що найбільш «жирною» країною є США, де більше третини населення має зайву вагу. Особливо стрімко ОЖ зростає серед дітей та підлітків. За таких темпів до 2020 року в США люди з різним ступенем ОЖ будуть складати до 86 %. За останні 10 років частота діагностування ОЖ у 35 країнах Європи зросла на 10-40 % і досягла 10-25 % серед чоловіків та 10-30 % серед жінок. Від хвороб, пов'язаних з ОЖ, на цьому континенті щорічно вмирає 1 млн. людей.

Швидке зростання ОЖ серед дітей та підлітків спостерігається й в Україні. В терміні 2008-2011 р.р. кількість пацієнтів віком 6-15 років з діагнозом ОЖ у деяких регіонах нашої країни збільшилася на 30 % [2].

Сказане обґрунтовує необхідність розширення клінічних та експериментальних досліджень, спрямованих на визначення причин та уточнення механізмів розвитку ОЖ в молодому віці.

З встановленням того факту, що жирова тканина (ЖТ) є дифузним ендокринним органом, а деякі з її гормонів, так званих «адипокінів», приймають безпосередню участь в регуляції енергетичного балансу, сформулювалися нові уявлення про причини та патогенез ОЖ.

На сьогодні серед адипокінів велику увагу дослідників привертає лептин (Л) – речовина білкової природи, що синтезується в основному в ЖТ і в невеликій кількості в м'язах та плаценті [3]. Його концентрація в плазмі крові прямо пропорційно залежить від маси ЖТ і підвищується при надходженні їжі в організм. При цьому в нормі посилюється проходження Л через гематоенцефалічний бар'єр в структури

гіпоталамусу, де відбувається лептиніндуковане зниження синтезу та секреції нейропептиду Y, котрий відповідає за відчуття голоду, а значить при падінні концентрації якого виникає, навпаки, відчуття насичення, що призводить до зменшення об'єму або повного гальмування продовження споживання їжі. Такий механізм впливу Л на харчову поведінку дозволяє розглядати його як «гормон насиченості» [4].

Разом з тим, існують ситуації при яких, незважаючи на високий рівень Л в плазмі крові, його надходження в гіпоталамічні структури та зв'язування зі специфічними рецепторами утруднюється, наслідком чого є порушення регуляції в системі анорексогенних нейронів та відсутність відчуття насиченості під час харчування [5]. При такому стані, котрий отримав назву «лептинорезистентності», процес споживання їжі стає мало контрольованим, в організм надходить надлишковий об'єм їжі, тобто спостерігається гіперфагія, що і є причиною наступного розвитку ОЖ та його ускладнень.

Як свідчить сучасна література, лептинорезистентність дуже часто формується у осіб, котрі народилися з малою вагою та мали низький рівень Л в перинатальному періоді [6].

Нашими експериментальними дослідженнями встановлено, що у вагітних самиць щурів із змодельованим соціально-емоційним стресом рівень кортикостерону в плазмі крові зростає в 1,5-2,5 рази [7], а маса тіла нащадків при народженні та концентрація Л в плазмі крові значно знижені у порівнянні з показниками нащадків інтактних самиць. При цьому введення екзогенного аналога гормону не знижує харчову активність цих щурів на відміну від групи порівняння. Сказане дозволило дійти висновку про наявність лептинорезистентності з боку гіпоталамічних центрів регуляції енергозабезпечення у нащадків матерів, стресованих під час вагітності [8].

Оскільки в сучасному соціумі контингент дітей, народжених від матерів, котрі підлягають впливу численних стресорів під час вагітності, дуже широкий, логічним видається припущення, що першопричина наростаючої поширеності ОЖ (насамперед серед дітей) полягає в негативних стресозалежних змінах умов їх внутрішньоутробного розвитку та гормонального статусу на момент народження.

Як свідчать результати аналізу широкого кола досліджень аберацій гормонального забезпечення плодів за умов материнського стресу [9] провідну роль у гальмуванні внутрішньоутробного росту плодів має підвищення рівня глюкокортикоїдів (ГК) в плазмі крові як матері, так і плода. В той час як фізіологічний рівень ГК в системі «мати-плід» сприяє функціональному дозріванню тканин та його

адаптації до умов існування *in utero* та після народження, тривале зростання концентрації ГК в цій системі при стресі будь-якого походження виказує катаболічну дію цих гормонів на клітини плода та модифікує геном-залежну програму його розвитку. Особливо яскраво катаболічні ефекти підвищеної концентрації ГК в організмі плода матері з гестаційним стресом проявляються по відношенню до ЖТ плода, що обумовлює значне зниження рівня Л в плазмі новонароджених дітей. Останнє притаманне новонародженим з малою вагою, котра не відповідає терміну гестації [6]. Саме зі змінами концентрації цього цитокіну у плодів та новонароджених світова література пов'язує цілий перелік метаболічних та дегенеративних захворювань в післянатальному житті цих людей [10, 11].

Для дітей з малою вагою при народженні в післянатальному житті характерні всі прояви метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу – гіпертензія, дисліпідемія, гіперглікемія, інтолерантність до глюкози, інсулінова недостатність. При всіх указаних симптомах та синдромах спостерігається надлишок формування ЖТ з одночасним зростанням концентрації Л та ГК в плазмі крові. Тим самим ембріональні витоки та глюкокортикоїдзалежна і лептинасоційована природа основних патогенетичних ланок метаболічного синдрому на сьогодні абсолютно доведені [10, 11].

В той же час лишається маловизначеним, який тип харчової поведінки та ОЖ притаманний ембріонально стресованим нащадкам у дорослому віці, яким чином впливають стрес-ситуації в житті дорослих нащадків гестаційно стресованих матерів на девіацію харчової поведінки та розвиток ОЖ.

**Мета дослідження** – встановити особливості харчової поведінки, визначити динаміку та тип формування ЖТ у ембріонально стресованих дорослих нащадків залежно від наявності стресу в післянатальному житті.

**Матеріали та методи дослідження.** Робота проведена на нащадках жіночої статі щурів популяції Вістар, отриманих від інтактних самиць (контрольна група – гр. К) та самиць, що зазнали впливу соціально-емоційного стресу в 1-му триместрі вагітності (гр. С-1). Умови утримання всіх нащадків від народження до 11-місячного віку були ідентичними та відповідали рекомендаціям по утриманню щурів [12]. При проведенні маніпуляцій з тваринами дотримувалися вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [13]. Методика відтворення вказаного типу стресу під час гестації описана в роботі N. C. Pratt, R. D. Lisk [14].

Масу тіла (МТ) нащадків досліджували одразу після народження та в зрілому репродуктивному віці (11 місяців життя). Харчову поведінку дорослих тварин оцінювали вимірюванням добового об'єму спожитої їжі. Для цього тваринам надавали вільний доступ до 200 г їжі, котру вносили в індивідуальну клітку о 9 годині ранку та зважували залишки їжі через 1, 2, 3 та 24 години після початку годування. Об'єм добового споживання їжі тваринами визначали протягом 7 діб до та після іммобілізаційного стресу, який відтворювали шляхом утримання нащадків гр. К та гр. С-1 протягом 1 години в спеціальному пеналі.

Частину 11-місячних тварин обох груп знеживлювали до іммобілізації. Визначали загальну масу вісцеральної ЖТ та перерозподіл жиру по фракціям. Із мезентеріальної ЖТ були виготовлені гістологічні препарати, котрі вивчали за допомогою світлового мікроскопа Primo Star 5 (С. Zeiss, Німеччина), обладнаного цифровою фотокамерою та комп'ютерною програмою для фотометрії. Для встановлення рівня кортикостерону в плазмі крові щурів використали набори «Corticosteron Elisa» (Німеччина). Отримані кількісні показники статистично опрацьовані.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у 92 % новонароджених із гр. С-1 МТ була нижчою, ніж у гр. К ( $P < 0,05$ ), а рівень кортикостерону в цих тварин перевищував показник новонароджених щурят з гр. К на  $13,5 \pm 1,3\%$  на тлі зниження концентрації Л в плазмі крові в 2.3 рази.

В зрілому віці МТ більшості (81 %) самиць гр. С-1 перевищувала показники гр. К як до, так і після гіпокінезії – ситуації, що формує у тварин стан іммобілізаційного стресу (табл.).

Слід відмітити, що одразу та через місяць після гіпокінезії МТ самиць з гр. К лишилася, практично, такою, як до початку експерименту. В той же час МТ тварин гр. С-1 достовірно перевищували показники гр. К через 1 місяць після гіпокінезії ( $P_{1-1} < 0,01$ ) та своєї ж групи до і після іммобілізації ( $P_{3-1} < 0,05$ ,  $P_{3-2} < 0,05$ ) (див. табл.).

Разом з тим як перед гіпокінезією, так і через деякий час після стрес-навантажень тварини гр. С-1 вживали менше їжі, ніж гр. К (див. табл.), хоча були важчими ніж контрольні на всіх етапах експерименту. Гр. С-1 при цьому продемонструвала виражений приріст маси вісцеральної ЖТ після стресу гіпокінезії як у відношенні до свого базального показника ( $P_{3-1} < 0,05$ ), так і у порівнянні з гр. К ( $P_{1-1} < 0,01$ ) (див. табл.). Мезентеріальна ЖТ після стресу іммобілізації становила  $(34 \pm 2)\%$  всієї вісцеральної ЖТ у гр. С-1 проти  $(26 \pm 2)\%$  у цій групі до початку стресування.

**Маса тіла, кількість їжі, спожитої за добу, маса вісцеральної жирової тканини у  
11-місячних самиць щурів – нащадків інтактних та гестаційно стресованих  
матерів ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

Група тварин	n	Умови експерименту		
		Перед гіпокінезією	Після гіпокінезії	Через місяць після гіпокінезії
		1	2	3
Маса тіла, г				
I. Інтактні	25	243,0±5,1	242,3±4,8	246,7±5,2
II. Ембріонально стресовані	25	264,5±7,2 P <sub>II-I</sub> <0,05	265,0±6,8 P <sub>II-I</sub> <0,05	273,0±7,4 P <sub>II-I</sub> <0,01 P <sub>3-1</sub> <0,05 P <sub>3-2</sub> <0,05
Кількість їжі, г				
I. Інтактні	5	16,9±0,6	–	17,5±0,6 P <sub>3-1</sub> <0,05
II. Ембріонально стресовані	5	14,4±0,8 P <sub>II-I</sub> <0,05	–	14,0±0,8 P <sub>II-I</sub> <0,05
Маса вісцеральної жирової тканини, г				
I. Інтактні	15	13,0±2,0	–	14,9±1,8 P <sub>3-1</sub> <0,05
II. Ембріонально стресовані	15	13,2±2,1	–	23,2±3,3 P <sub>II-I</sub> <0,05 P <sub>3-1</sub> <0,05

Гістологічне дослідження зрізів мезентеріальної ЖТ показало, що основна маса тканини у піддослідних тварин, як і в контрольних, розділена прошарками сполучної тканини, в якій проходять кровоносні судини різного калібру, на часточки. Часточки складаються з достатньо крупних клітин – адипоцитів, яким притаманна округла або неправильно овальна форма, чіткі клітинні контури, світла, гомогенно зафарбована цитоплазма, плескати, розташовані ексцентрично ядра. Адипоцити лежать щільно, за розмірами в базальному стані вони різні – від дрібних до крупних (в 2-3 рази більших).

Вже в базальному стані адипоцити стресованих нащадків перебільшують (в 1,5-2 рази) розмір клітин інтактних тварин, а наприкінці експерименту за рахунок значного накопичення жиру клітини цих щурів стають ще у 2-4 рази більшими, ніж у базальному стані.

Одночасно в ЖТ щурів – нащадків гестаційно стресованих матерів, що були піддані дії стресу гіпокінезії, у великій кількості зустрічаються місця новоутворення жирових клітин; при цьому осередки гіперплазії ЖТ різні за розміром.



Ці місця виглядають як скупчення незрілих жирових клітин – преадипоцитів, характерною ознакою яких є дрібні краплі ліпідів у цитоплазмі, котрі ще не злилися між собою, за рахунок чого цитоплазма клітин має вигляд решета, а ядра часто ще займають центральне положення. В ЖТ тварин піддослідної групи спостерігаються деструктивні зміни в ендотелії кровоносних судин та діапедез еритроцитів у навколишню сполучну тканину. Загибель гіпертрофічно перероджених адипоцитів індукує формування в таких ділянках скупчення макрофагальних елементів, котрі в літературі отримали назву crownlike structures – вінець-подібні структури [15]. Саме ці утворення вважаються структурною ознакою неспецифічного запалення ЖТ та джерелом цілого переліку адипокінів, що відіграють патогенетичну роль у порушеннях вуглеводного та ліпідного обмінів при метаболічному синдромі та цукровому діабеті 2 типу.

Таким чином, наші результати співпадають з даними тих авторів [6, 10], котрі вказують на зниження Л в перинатальному періоді у дітей з малою вагою при народженні внаслідок гіперкортизолемії, індукованої материнським стресом. Саме це зниження рівня Л є причиною, з нашої точки зору, порушень у налагодженні в ранньому післянатальному періоді механізму чутливості до даного цитокіну структур центральної нервової системи, відповідальних за регуляцію енергозабезпечення та енергообміну. Наявність лептинорезистентності у нащадків гестаційно стресованих матерів доведена нами в досліджах по вивченню ефектів впливу уведення екзогенного Л на харчову поведінку таких тварин [8]: зростання концентрації цитокіна в плазмі крові після п/ш уведення його екзогенного аналога не знижувало об'єму їжі, котру щури вживали під час експерименту. Оскільки МТ тварин – нащадків гестаційно стресованих самиць при цьому зростала значно більше, ніж у інтактних, ми можемо також дійти висновку про наявність у щурів, котрі перенесли стрес у внутрішньоутробному періоді, так званого «економного генотипу метаболізму» (концепція Neel, 1963 р.). Враховуючи сказане, можна стверджувати, що перинатально сформовані лептинорезистентність та економний тип метаболізму, складають передумови розвитку ОЖ у нащадків матерів, підданих впливу дії стрес-чинників під час вагітності.

### **Висновки:**

1. Гестаційний стрес вагітних самиць, при якому спостерігається значне підвищення концентрації кортикостерону в плазмі крові як матері, так і плодів, призводить до зниження маси тіла та рівня лептину у нащадків при народженні.

2. В репродуктивному віці у нащадків гестаційно стресованих матерів формується економний тип енергетичного обміну, про що свідчить виразне зростання маси тіла та вісцеральної жирової тканини (особливо після додаткового стресування) на тлі зниження добового об'єму споживання їжі.

3. Під впливом додаткових стрес-ситуацій у нащадків гестаційно стресованих матерів спостерігається перехід гіпертрофічного типу ожиріння, притаманного цим особинам, у гіпертрофічно-гіперпластичний, при якому має місце процес активного розмноження адипоцитів та неспецифічного запалення в жировій тканині.

4. Наявність гіпертрофії, гіперплазії та запалення жирової тканини в тварин – нащадків гестаційно стресованих матерів обґрунтовують віднесення таких нащадків до груп ризику розвитку метаболічних порушень – предикторів формування метаболічного синдрому, невід'ємною ознакою якого є ожиріння та маніфестації цукрового діабету 2 типу ще в репродуктивному віці.

### **Література**

1. WHO obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report Series number 894. – Geneva: WHO. – 2000.
2. Леженко Г.А. Нарушение баланса адипокинов как фактор возникновения артериальной гипертензии у детей, больных ожирением [Текст] / Г.А. Леженко // Українська школа ендокринології: матеріали 58-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 5-6 черв. 2014 р. – С. 79-86.
3. Leptin: structure, function and biology [Text] / F. Zhang, Y. Chen, M. Heiman, R. Dimarchi // Vitam. Horm. – 2005. – Vol. 71. – P. 345-372.
4. Bjørbaek C. Leptin Signaling in the Central Nervous System and the Periphery [Text] / C. Bjørbaek, B. B. Kahn // Rec. Progr. Horm. Res. – 2004. – Vol. 59. – P. 305-331.
5. Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats [Text] / B. Burguera, M.E. Couce, G.L. Curran [et al.] // Diabetes. – 2000. – Vol. 49, № 7. – P. 1219-1223.
6. Small for gestational age: short stature and beyond [Text] / P. Saenger, P. Czernichov, I. Hughes, E. O. Reiter // Endocrine Reviews. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 219-251.
7. Сергієнко, Л. Ю. Соціально-емоційний стрес матерів на ранніх етапах вагітності як причина ендокринопатій та порушень у гормонально залежних системах

нащадків (експериментальне дослідження) [Текст] : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.14 / Сергієнко Лоріана Юріївна ; ДУ “ІПЕП НАМН”. - Харків, 2013. – 42 с.

8. Лептинорезистентність як причина відсутності змін харчової поведінки при гіперлептинемії та ожирінні у самиць шурів — нащадків гестаційно стресованих матерів [Текст] / Л. Ю. Сергієнко, О. В. Перець, Н. Ю. Селюкова [та ін.] // Пробл. ендокрин. патології. – 2014. – № 3. – С. 73-80.

9. Сергієнко Л.Ю. Аберації гормональної забезпеченості плода – причина ендокринних та гормонально залежних хвороб у дорослому віці [Текст] / Л.Ю. Сергієнко // Пробл. ендокр. патол. — 2009. — № 4. — С. 118– 129.

10. The Role of Leptin during Early Life in Imprinting Later Metabolic Responses [Text] / M. H. Vickers, S. O. Krechowec, P. D. Gluckman, B. H. Breier. // *Leptin and Leptin Antagonists* / Ed. Arieh Gertler. - Landes Bioscience, 2009. – P. 141-161.

11. Leptin in early life: a key factor for the development of the adult metabolic profile [Text] / M. Granado, E. Fuente-Martín, C. García-Cáceres [et al.] // *Obes. Facts.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 138-150.

12. Западнюк, И. П. Лабораторные животные [Текст] / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. И. Захария. – К. : Вища школа, 1974. - 304 с.

13. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] / під ред. О. Г. Резнікова // *Ендокринологія.* — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.

14. Pratt, N. C. Effect of social stress during early pregnancy on litter, size, and sex ratio in golden hamster (*Mesocricetus auratus*) [Text] / N. C. Pratt, R. D. Lisk // *J. Reprod. Fert.* — 1989. — Vol. 87. — P. 763–769.

15. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice [Text] / I. Murano, G. Barbatelli, V. Parisani [et al.] // *J. of Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1562-1568.

## Reference

1. WHO obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report Series number 894, Geneva: WHO; 2000.

2. Lezhenko GA. Narusheniye balansu adipokinov kak faktor vzniknoveniya arterial'noy gipertenzii u detey, bol'nykh ozhireniyem [Violation of the balance of adipokines as a factor in the onset of arterial hypertension in children with obesity]. *Ukrai'ns'ka shkola endokrynologii': materialy 58-i' nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastju*, Harkiv, 5-6 cherv. 2014:79-86. (in Russian).

3. Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm*, 2005;71:345-372.  
doi:10.1016/S0083-6729(05)71012-8.
4. Bjørbæk C, Kahn BB. Leptin Signaling in the Central Nervous System and the Periphery. *Rec Progr Horm Res*, 2004;59:305-331.
5. Burguera B, Couce ME, Curran GL, et al. Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats. *Diabetes*, 2000;49(7):1219-1223.
6. Saenger P, Czernichov P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrine Rev*, 2007;28(2):219-251. doi:10.1210/er.2006-0039.
7. Sergijenko LJ. Social'no-emocijnyj stres materiv na rannih etapah vagitnosti jak prychna endokrynopatij ta porushen' u gormonal'no zaleznyh systemah nashhadkiv (eksperymental'ne doslidzhennja) [Social and emotional stress of mothers on early stages of pregnancy, as the cause of endocrinopathy (experimental research)]: *avto-ref. dys. d-ra med. nauk*, Kharkiv, 2013:42. (in Ukrainian).
8. Sergijenko LJ, Perec' OV, Seljukova NJ, et al. Leptynorezystentnist' jak prychna vidsutnosti zmin harchovoi' povedinky pry giperleptynemii' ta ozhyrinni u samyc' shhuriv — nashhadkiv gestacijno stresovanyh materiv [Leptin resistance as a reason of lack of change in food behavior in hyperplatinemia and obesity of female rats-offspring of gestationally stressed mothers]. *Probl endokryn patologii'*, 2014;3:73-80. (in Ukrainian).
9. Sergijenko LJ. Aberacii' gormonal'noi' zabezpechenosti ploda – prychna endokrynnyh ta gormonal'no zaleznyh hvorob u doroslomu vici [Aberrations of fetal hormonal supply – the reason of endocrine and hormone-dependent diseases in adult age]. *Probl endokryn patologii'*, 2009;4:118-129. (in Ukrainian).
10. Vickers MH, Krechowec SO, Gluckman PD, Breier BH. The Role of Leptin during Early Life in Imprinting Later Metabolic Responses. *Leptin and Leptin Antagonists*. Ed. Arieh Gertler, Landes Bioscience, 2009:141-161.
11. Granada M, Fuente-Martín E, García-Cáceres C, et al. Leptin in early life: a key factor for the development of the adult metabolic profile. *Obes Facts*, 2012;5(1):138-150.  
doi: 10.1159/000336967.
12. Zapadnjuk IP, Zapadnjuk VI, Zaharija EI. *Laboratornye zhivotnye* [Laboratory animals], Kiev: Vyshha shkola; 1974:304. (in Russian).

13. Zagal'ni etychni pryncypy eksperymentiv na tvarynah, pid red. O. G. Reznikova [General ethical principles of animal experiments]. *Endokrynologija*, 2003;8(1):142-145. (in Ukrainian).
14. Pratt NC, Lisk RD. Effect of social stress during early pregnancy on litter, size, and sex ratio in golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Reprod Fert*, 1989;87:763-769.
15. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res*, 2008;49:1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200.