

УДК: 616.024-009.27.612.37

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820952>

ВПЛИВ ПІТОЛІЗАНТА ТА ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ НА ПОВЕДІНКУ ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ЕПІЛЕПТИЧНИМ СИНДРОМОМ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ»

Єгоренко О.С., Первак М.П.

Одеський національний медичний університет

e-mail: lashelgo@gmail.com

THE EFFECT OF PITOLIZANT AND TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON THE BEHAVIOR OF RATS WITH CHRONIC EPILEPTIC SYNDROME IN THE “PEN FIELD” TEST

Yehorenko O.S., Pervak M.P.

Odessa National Medical University

Summary/Резюме

The pathogenetic mechanisms of chronic epileptic syndrome involve the histaminergic system of the brain, the dysfunction of which is accompanied by the wake-sleep cycle, as well as comorbid behavioral disorders in experimental animals with manifestations of interictal depression, anxiety, and paroxysmal aggressive reactions. The study aimed to investigate the separate and combined use of pitolizant and transcranial direct current stimulation (tDCS) on the behavior of rats with pentylenetetrazole (PTZ)-induced kindling syndrome in the open field test. Chronic epileptic activity was induced by a three-week administration of pentylene-tetrazole (PTZ) at a dose of 35,0 mg/kg, i.p. A significant decrease in the number of crossed squares, both outer and inner squares, was observed in the kindled rats — by 38,1 % and 51,5 %, respectively ($P < 0,05$). There was also a decrease in the number of vertical raisings of rats with a support — by 57,1 % and without a support — by 52,0 % ($P < 0,05$). The number of investigations of the floor holes decreased by more than half (by 55,3 %), and the number of boluses increased by 42,9 % ($P < 0,05$). The combined use of pitolizant (5,0 mg/kg, i.p.) and tDCS (500 mA, 15,0 min on the parietal area of the cerebral hemispheres) resulted in an increase in the number of intersections of both external (by 30,8 %) and internal (by 48,4 %) squares compared to the false stimulated rats ($P < 0,05$). Compared to the group of rats with developed kindling, the number of unsupported stands also increased by 65,7 % ($P < 0,05$). At the same time, the number of rats' investigations of the floor holes increased by 53,9 %, and the number of boluses decreased by half ($P < 0,05$). These effects exceeded those observed with the separate use of pitolizant and tDCS in their pronouncement. The implications of these results are significant, indicating the potential involvement of the histaminergic system of the brain in the implementation of anticonvulsants, as well as the correction of comorbid conditions with the help of tDCS of brain structures.

Key words: *pentylenetetrazole kindling, histaminergic system of the brain, transcranial direct current stimulation, pitolizant.*

Патогенетичні механізми формування хронічного епілептичного синдрому залучають гістамінергічну систему мозку, дисфункція якої супроводжується циклу неспання-спання, а також коморбідними порушеннями поведінки експериментальних тварин з проявами інтеріктальної депресії, тривожності, а також пароксизмальними агресивними реакціями. Метою дослідження було вивчення окремого та сумісного застосування пітол-

ізанта та транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) на поведінку щурів з викликанням повторним застосуванням пентилететразолу (ПТЗ) кіндлінговим синдромом в тесті «відкрите поле». Хронічну епілептичну активність викликали трьотиженевим застосуванням пентилететразолу (ПТЗ) в дозі 35,0 мг/кг, в/очер. У кіндлінгових щурів спостерігалось значне зниження числа пересічених зовнішніх, так і внутрішніх квадратів — на 38,1 % та на 51,5 % відповідно ($P < 0,05$). Також реєструвалось зниження числі з стійок з опорою — на 57,1 % та без опори — на 52,0 % ($P < 0,05$). Число зазирань в дірки підлоги знижувалось більш ніж вдвічі (на 55,3 %), а число болюсів зросло на 42,9 % ($P < 0,05$). На тлі сумісного застосування пітолізанта (5,0 мг/кг, в/очер) та ТППС (500 мкА, 15,0 хв на тим'яну зону півкуль головного мозку) реєструвалось зростання числа пересічення як зовнішніх (на 30,8 %), так і внутрішніх (на 48,4 %) квадратів порівняно до кіндлінгових щурів ($P < 0,05$). Порівняно до групи щурів з розвиненим кіндлінгом також збільшувалось число стійок без опори — на 65,7 % ($P < 0,05$). Одночасно збільшувалось число зазирань щурів в дірки підлоги — на 53,9 %, а також вдвічі зменшувалось число болюсів ($P < 0,05$). Зазначені ефекти перевищували за своєю виразністю такі, які спостурігали за умови окремого застосування пітолізанта та ТППС. Таким чином, отримані результати вказують на можливість залучення гістамінергічної системи мозку до здійснення протисудомного, а також корекції коморбідних станів за допомогою ТППС структур мозку.

Ключові слова: пентилететразоловий кіндлінг, гістамінергічна система мозку, транскраніальне подразнення постійним струмом, пітолізанти

Одним із важливих ускладнень формування хронічної епілептичної активності є виникнення коморбідних станів, серед яких порушення циркадних ритмів, зокрема циклу неспання-спання є одними із важливих проявів міжнападового періоду [2, 8]. Так, зокрема у щурів із хронічним епілептичним синдромом, викликанням повторними введенням субконвульсивних доз пентилететразолу (ПТЗ) спостерігається скорочення представленості парадоксального сну на тлі його надмірної сегментованості [1]. Крім того, подібні порушення супроводжуються виникненням підвищеної тривожності, а також депресивних проявів [8, 9].

Порушення циклу сну у щурів із ПТЗ-викликанням кіндлінговим синдромом ефективно усуваються застосуванням оберненого антагоніста H_3 гістамінових рецепторів пітолізанта [1], а кіндлінг-провоковані розлади емоційної поведінки тварин попереджаються застосуванням подразнень електричним струмом структур головного мозку [6]. Однак до останнього часу не вивчалось питання причетності гістамінергічних механізмів головного мозку до реалізації ефектів ТППС у відношенні

до проявів.

Метою дослідження було вивчення окремого та сумісного застосування пітолізанта та транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) на поведінку щурів з викликанням повторним застосуванням пентилететразолу (ПТЗ) кіндлінговим синдромом в тесті «відкрите поле».

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на 39 щурах — самцях лінії Вістар віком 2-3 місяці, вагою 180–220 г. Тварин утримували за стандартних умов температури ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), вологості (60 %) та 12-годинного циклу зміни освітлення з вільним доступом до води та їжі. Усі процедури проводились у відповідності до рекомендацій Керівництва з догляду та використання лабораторних тварин, прийнятого Національними інститутами здоров'я (Бетесда, США) та Гельсінської декларації, а також відповідно до дозової комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол за № 1 від 14.03.2023).

ПТЗ-кіндлінг відтворювали відповідно до раніше наведеної методики [1, 2, 8, 9]. Зокрема, ПТЗ (P6500, Sigma-Aldrich, St.

Louis, MO, USA) розчиняли в 0,9 % розчині NaCl ex tempore і вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) в дозі 35,0 мг/кг на протязі 21 доби. На моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу вивчали ефекти пітолізанту (Selleck, 5,0 мг/кг, в/очер). Препарат застосовували в/очер за 30 хв до введення ПТЗ в об'ємі 0,2 мл на 100 г маси тіла щура. Щурам групи контролю за аналогічних умов вводили розчинник пітолізанту — DMSO. За 60 хв перед застосуванням епілептогену здійснювали вплив катодом постійного струму («GRASS» стимулятор, Astro.Med.Inc., США) на кору мозочка. Для цього катод (діаметр 3,5 мм) фіксували за допомогою гумової стрічки каудально від ламбди по середній лінії орієнтовно в зоні півкуль головного мозку [2]. Попередньо на зону розташування електрода наносили електропровідний гель. Анод (40x45 мм) розміщували на животі щура. Постійний струм (500 мА) пропускали протягом 15 хв.

У всіх включених до спостереження щурів після кожного з трьох останніх введень ПТЗ спостерігались судоми тяжкістю 4-5 балів. Щурам групи контролю вводили в/очер 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Після кожної ін'єкції щурів розміщували наодинці в ізольованій прозорій клітці з оргскла і оцінювали тяжкість судом на протязі 30 хв за шестибальною шкалою [1, 2, 8]. Тяжкість судом оцінювали за такою шкалою: 0 — відсутність судом; 1 — замирання, тремор і міоклонічні посмикування окремих груп м'язів; 2 — клонічні судоми всього тіла; 3 — клонічні нападові судоми передніх кінцівок тіла з підйомами на задні лапи; 4 — генералізовані клоніко-тонічні судоми з втратою рівноваги та падіннями; 5 — повторні напади, як на 4 стадії, або летальний вихід в результаті нападів.

Експериментальні групи було сформовано наступним чином:

- щури групи контролю із введеннями 0,9 % розчину NaCl та хибними ТППС (8 щурів);
- введення ПТЗ та здійснення хибних ТППС (9 щурів);

- кіндлінгові щури із введенням пітолізанту (5,0 мг/кг, в/очер) (7 щурів);
- кіндлінгові щури із здійсненням ТППС (7 щурів);
- кіндлінгові щури із введенням пітолізанту (5,0 мг/кг, в/очер) та ТППС (8 щурів).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали із застосування статистичної програми SPSS 21.0 із використанням методу ANOVA та критерію порівняння Newman-Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

У кіндлінгових щурів спостерігалось значне зниження числа пересічених квадратів (на 40,0 %) порівняно до контролю ($P < 0,05$). Причому, йшлося як про достовірне зниження числа пересічених зовнішніх, так і внутрішніх квадратів — на 38,1 % та на 51,5 % відповідно ($P < 0,05$). Також реєструвалось зниження загального числа стійок — на 55,7 % ($P < 0,05$), в тому числі з стійок з опорою — на 57,1 % та без опори — на 52,0 % ($P < 0,05$). Також число зазирань в дірки підлоги знижувалось більш ніж вдвічі (на 55,3 %). Однак, число епізодів грумінгу та число уринацій не перетерпали змін, в той час як число болюсів зростало на 42,9 % ($P < 0,05$). Таким чином, наведені результати засвідчили, що в тесті відкритого поля у щурів спостерігається зниження — депресія як горизонтальної, так і локомоторної активності, зменшення пошукової поведінки, а також зростання тривожності.

На тлі застосування пітолізанту (5,0 мг/кг, в/очер) у кіндлінгових щурів число пересічених зовнішніх квадратів залишалось достовірно меншим порівняно до групи контролю (на 34,8 %) ($P < 0,05$). Також меншим порівняно до контролю було число стійок з опорою (на 36,1 %), в той час як число стійок без опори перевищувало показник у кіндлінгових щурів більше, ніж вдвічі — на 58,6 % ($P < 0,05$). Також достовірно (на 40,0 %) зростало число зазирань в дірки підлоги (Табл. 1).

Під впливом ТППС число зовнішніх

пересічених квадратів було меншим, ніж в групі контролю на 31,4 % ($P < 0,05$), в той час як число пересічених внутрішніх квадратів збільшувалось порівняно до кіндлінгових щурів на 42,9 % ($P < 0,05$). Під впливом ТППС також достовірно зростало число стійок без опори у порівнянні до групи кіндлінгових щурів — на 60,0 % ($P < 0,05$). При цьому число болюсів перевищувало показник в групі контролю на 46,7 % ($P < 0,05$).

На тлі сумісного застосування пітолізанта (5,0 мг/кг, в/очер) та ТППС реєструвалось зростання загального числа пересічених квадратів на 34,8 % порівняно до показника в групі кіндлінгових щурів ($P < 0,05$). Причому, достовірно збільшувався показник пересічення як зовнішніх (на 30,8 %), так і внутрішніх (на 48,4 %) квадратів. Порівняно до групи щурів з розвиненим кіндлінгом також збільшувалось число стійок щурів — на 48,2 %, причому число стійок без опори зростало на 65,7 % ($P < 0,05$). Одночасно збільшувалось число зазирань щурів в дірки підлоги — на 53,9 %, а також зменшувалось число болюсів — вдвічі порівняно до щурів із розвиненим кіндлінгом ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що моделювання хронічного епілептичного синдрому за допомогою введення ПТЗ і відтворення моделі кіндлінгу супроводжується виразними порушеннями поведінки щурів у відкритому полі. Так, зокрема у щурів зменшується локомоторна активність — як горизонтальна, так і вертикальна, зменшується число зазирань в отвори підлоги, що є

свідченням редукції дослідницької поведінки та виникнення депресивного стану тварин [9]. Крім того, щури з розвиненим кіндлінгом менший час перебувають в центральній частині відкритого поля, зростає число болюсів, що свідчить про наявність тривожного стану тварин. Слід зазначити, що вказані поведінкові порушення є складовими коморбідного стану щурів із модельованим кіндлінговим синдромом та відповідають визначеним раніше порушенням циклу неспання-спання, пов'язаних із зменшенням фази неспання, скороченню та фрагментованості парадоксальної фази сну [1].

Застосування пітолізанта зменшувало прояви порушень поведінки щурів. Слід зазначити, що пітолізант є селективним антагоністом/ інверсним агоністом H_3 гістамінових рецепторів і є ефективним у лікуванні нарколепсії завдяки усуненню ефекту блокування вивільнення гістаміну пресинаптичними терміналами, а також збільшенню синтезу та вивільненню гістаміну в тканині мозку [5, 10]. Також пітолі-

Таблиця 1

Показники поведінки кіндлінгових щурів в тесті «відкрите поле» за умов застосування пітолізанта та транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Контроль (n = 8)	Кіндлінг (n = 9)	Кіндлінг ± пітолізант (5,0 мг/кг, в/очер) (n = 7)	Кіндлінг ± ТППС (n = 7)	Кіндлінг ± пітолізант ± ТППС (n = 8)
Число пересічених квадратів	24,3 ± 1,7	14,6 ± 1,5*	16,3 ± 1,6	17,2 ± 1,8	22,4 ± 2,0#
Число пересічених зовнішніх квадратів	21,0 ± 1,9	13,0 ± 1,7*	13,7 ± 1,8*	14,4 ± 1,5*	18,8 ± 2,1#
Число пересічених внутрішніх квадратів	3,3 ± 0,8	1,6 ± 0,3*	2,6 ± 0,5	2,8 ± 0,3#	3,1 ± 0,4#
Загальне число стійок	9,7 ± 0,9	4,3 ± 0,5*	7,5 ± 0,6	6,8 ± 0,4	8,3 ± 0,5#
Сійки з опорою	7,2 ± 0,7	3,1 ± 0,4*	4,6 ± 0,5*	3,8 ± 0,3	4,8 ± 0,4
Сійки без опори	2,5 ± 0,4	1,2 ± 0,3*	2,9 ± 0,3#	3,0 ± 0,2#	3,5 ± 0,2#
Зазирання в дірки підлоги	1,4 ± 0,4	0,6 ± 0,2*	1,0 ± 0,2#	0,8 ± 0,2	1,3 ± 0,3#
Грумінг	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Число болюсів	0,8 ± 0,3	1,4 ± 0,3*	0,9 ± 0,3	1,5 ± 0,3*	0,7 ± 0,2#
Уринації	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,4

Примітки: * — $P < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в контролі; # — $P < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників у порівнянні до щурів із розвиненим кіндлінгом (ANOVA ± Newman-Keuls тест).

занти викликає зростання вивільнення нейротрансмітерів — норадреналіна, дорфаміна, ацетилхоліна [11]. Таким чином, механізми впливу пітолізанту на прояви нарколепсії розглядають як такі, що залежать в першу чергу від регуляторного впливу препарату на гістамінергічну систему мозку, а також за участі інших нейромедіаторних систем [13]. Роль гістамінергічної системи у припиненні депресивних проявів визначена в дослідженні [9]. Автори встановили, що мікроінєкція гістаміну в СА1 зону гіпокампу мишей усуває депресію, яку спостерігали в тесті відкритого поля.

В патогенезі нарколепсії важливу роль відіграє зниження орексину (гіпокртину) в тканині мозку, в той час як при епілепсії, навпаки, збільшення вмісту орексину забезпечує підвищення збудливості нейронів [3]. Однак, незважаючи на протилежний характер порушень вмісту орексину в тканині мозку, активності орексинергічних нейронів, в клінічній практиці спостерігається одночасна поява проявів нарколепсії та епілепсії [4]. Подібні спостереження вказують на спільні механізми патогенезу захворювань, які можуть включати не тільки орексин-продукуючих нейронів, але й інші нейромедіаторні механізми [3].

В підвищенні протисудомної активності пітолізану важливу роль відіграє ТППС головного мозку, яка також викликає пригнічення судомної активності [2]. В реалізації впливів ТППС можливу роль відіграє активація глутаматергічних проєкцій вентральних відділів лімбічного кортексу до вентролатеральної преоптичної зони, активація якої, як відомо, провокує сон, в результаті ТППС префронтальної кори [12]. Так, автори вказують, що вплив анодом ТППС (0,06 мА тривалістю 8,0 хв) супроводжується у мишей виникненням повільнохвильового сну протягом перших трьох годин і подібний ефект зберігався до 16-24 г післястимуляційного періоду. Слід також зазначити, що в післяінсультному періоді застосування ТППС супроводжується значним подовженням періоду сну за рахунок активації повільнохвильової його фази [14]. Порушення сну у спортсменів,

викликане значним фізичним навантаженням також ефективно усувались при ТППС анодом (1,5 мА, 0,057 мА/см²), яке здійснювали на зону дорсолатеральної префронтальної зони кори головного мозку [7].

Таким чином, отримані результати вказують на можливість залучення гістамінергічної системи мозку до здійснення протисудомного, а також корекції коморбідних станів за допомогою ТППС структур мозку.

Висновки:

1. Самостійне застосування оберненого антагоніста H₃ гістамінових рецепторів пітолізанта, а також транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) головного мозку щурів із пентиленететразол-викликаним хронічним епілептичним синдромом усувають депресивні та тривожні коморбідні прояви.

2. Корируючий вплив пітолізанта у відношенні до корекції поведінкових порушень у щурів із ПТЗ-кіндлінговим синдромом посилюються при їх сумісному застосуванні.

References/Література

1. Yehorenko OS. Comorbid disturbances of the sleep-wake cycle in kindling rats under the conditions of use of the H₃-receptor antagonist pitolisant. Clinical and experimental pathology. 2023; 22 (3): 11-15. [In Ukrainian].
2. Pervak MP, Yehorenko OS, Godlevsky LS. Suppression of comorbid disorders in the model of chronic epileptic syndrome by combined use of rapamycin and pitolisant. XXIII Reading of V.V. Pidvysotskyi: Bulletin of materials of the scientific conference. Odessa: UkrNDI of transport medicine. 2024: 16-17.
3. Arslan GA, Saygi S, Bodur E, Cicek C, Tezer FI. Relation between orexin A and epileptic seizures. Epilepsy Res. 2022; 184: 106972. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106972
4. Baiardi S, Vandi S, Pizza F, Alvisi L, Toscani L, Zambrelli E. et al. Narcolepsy Type 1 and Idiopathic Generalized Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Challenges in Dual Cases. J Clin Sleep Med. 2015; 15 (11): 1257-1262.
5. de Biase S, Pellitteri G, Gigli GL, Valente M. Evaluating pitolisant as a narcolepsy treatment option. Expert Opin Pharmacother. 2021; 22 (2): 155-162.
6. Ethridge VT, Gargas NM, Sonner MJ, Moore RJ,

- Romer SH, Hatcher-Solis C, Rohan JG. Effects of transcranial direct current stimulation on brain cytokine levels in rats. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 1069484. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1069484>.
7. Etoom M, Alwardat M, Alghwiri A, Lena F, Romigi A. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep in Athletes: A Protocol of a Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 5883. <https://doi.org/10.3390/jcm11195883>
8. Godlevsky L, Pervak M, Poshvyak O. et al. Opposite Effects of Lateral Cerebellar Nucleus Stimulation on PTZ-Kindled Seizures. In: *Horizons in Neuroscience Research*. Ed. by Costa A, Villalba E. New York: Nova Science Publishers, Inc. 2024; 51 (5): 177-197.
9. He Y, Yao J, Chen S, Li D. Effects of histamine on the motor activity and spatial memory ability in depressive rats. *Chinese Journal of Comparative Medicine*. 2018; 6: 16-22.
10. Lamb YN. Pitolisant: a review in narcolepsy with or without cataplexy. *CNS Drugs*. 2020; 34: 207-218.
11. Schwartz JC. The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 713-721.
12. Su YJ, Yi PL, Chang FC. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Ameliorates Stress-Induced Sleep Disruption via Activating Infralimbic-Ventrolateral Preoptic Projections. *Brain Sci.* 2024; 14: 105. <https://doi.org/10.3390/brainsci14010105>
13. Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications. *Sleep Med*. 2020; 68: 97-109.
14. Yu J, Wu Y, Wu B, Xu C, Cai J, Wen X. et al. Sleep patterns correlates with the efficacy of tDCS on post-stroke patients with prolonged disorders of consciousness. *J Transl Med.* 2022; 20 (1): 601. doi: 10.1186/s12967-022-03710-2

*Вперше надійшла до редакції 29.06.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*

УДК: 616.37-091.8-092.9: 612.345: 613.25

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820958>

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ЕКЗОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ ТА ЇХ ПОТОМСТВА ПРИ ДІЇ ВИСОКОКАЛОРИЙНОГО ХАРЧУВАННЯ

**Ковальцова М.В., Мірошніченко М.С., Морозов О.В., Кузнецова М.О.,
Краснікова Л.В., Кузнецова І.К., Слюсаренко Д.С.**

*Харківський національний медичний університет;
e-mail: mv.kovaltsova@knmu.edu.ua*

MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF THE EXOCRINE PART OF THE PANCREAS IN RATS AND THEIR OFFSPRINGS UNDER THE EFFECT OF HIGH-CALORE NUTRITION

**Kovaltsova M.V., Myroshnychenko M.S., Morozov O.V., Kuznetsova M.O.,
Krasnikova L.V., Kuznetsova I.K., Sliusarenko D.S.**

Kharkov National Medical University

Summary/Резюме

The experiment showed that unbalanced nutrition has a negative effect on the morphological state of the exocrine part of pancreas of rats. There is hyperplasia of the parenchyma with focal hydropic dystrophy in the exocrinocytes in combination with a decrease in the level of morphofunctional activity in the cells, edema of the connective tissue, intra- and interlobular sclerosis and lipomatosis, moderate fullness of capillaries, ectasia of part of the intra- and interlobular excretory ducts in places with hydropic dystrophy cytoplasm of epitheliocytes and their desquamation. The features of the morphology of the pancreas in offsprings and, in general, the changes of the pancreas are similar to those of their mothers,