

ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ У МЫШЕЙ C57BL/6J-A^y ¹

© 2007 г. А. Ю. Шевченко, Т. В. Яковлева, Е. Н. Макарова, Н. М. Бажан

Институт цитологии и генетики СО РАН
630090 Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10

E-mail: antonyana-sh@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.02.06 г.
Окончательный вариант получен 02.05.06 г.

Исследовано постнатальное становление кортикостероидной функции надпочечников у мышей во время периода повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и влияние на него мутантного гена A^y. Показано, что у 3-недельных мышей в норме наблюдается пик кортикостерона в крови, повышенный базальный и стимулированный стероидогенез *in vitro*. У мышей A^{y/a} (гиперэкспрессия белка агути) по сравнению с мышами a/a (отсутствие белка агути) в возрасте 3 нед снижен пик кортикостерона в крови и отсутствуют генотипические различия в стероидогенезе *in vitro*, а в возрасте 10 и 15 нед нет генотипических различий по уровню кортикостерона в крови и повышен стероидогенез *in vitro*. Таким образом, у мышей высокий уровень кортикостерона в период повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на 3-й нед жизни обусловлен усилением стероидогенной функции надпочечника. Мутантный ген A^y у самцов мышей нарушает постнатальное становление функции надпочечника – снижает величину пика кортикостерона в крови во время периода повышенной активности системы.

Ключевые слова: белок агути, кортикостерон, постнатальный онтогенез, надпочечник.

Становление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у незрелорождающих видов, к которым относятся крысы и мыши, происходит главным образом в раннем постнатальном периоде развития (Owen et al., 2005). У мышей и крыс в первый месяц жизни уровень кортикостерона в крови, являющийся интегральным показателем активности ГГНС, изменяется с возрастом, отражая закономерности развития ГГНС. В постнатальном становлении ГГНС можно выделить два периода: период низкой активности, названный стресс-гипореспонсивным, когда уровень кортикостерона в крови очень низкий и отсутствует кортикостероидная реакция на стресс; и второй, следующий за ним период повышенной активности системы, характеризующийся значительным повышением базального и стрессорного уровней кортикостерона (Diez et al., 1976; Шаляпина и др., 1982; Оськина и др., 2000). В современных работах по постнатальному становлению ГГНС у млекопитающих внимание уделяется только первому периоду (стресс-гипореспонсивному) как критическому в становлении функции всей системы. Механизмы, лежащие в основе стресс-гипореспонсивного периода, до конца не выяснены, но показано, что он

обусловлен изменениями на уровне как центральных звеньев ГГНС (Schmidt et al., 2003, 2005), так и периферического звена – надпочечника (Yoshimura et al., 2003).

Период повышенной активности ГГНС менее изучен, однако обнаружено, что стрессорные воздействия в это время приводят к значительным изменениям активности ГГНС взрослых крыс (Edwards et al., 1999; Ordyan et al., 2001). По-видимому, у мышей повышенная активность в этот период не связана с активацией центральных звеньев, поскольку не сопровождается увеличением уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови (Schmidt et al., 2003). Возможно, причиной является изменение активности надпочечников.

Стероидогенная функция надпочечника регулируется многими факторами. Недавно было показано, что паракринными регуляторами стероидогенеза могут быть белки семейства агути (Dhillon et al., 2003; Doghman et al., 2004; Shevchenko et al., 2004; Dhillon et al., 2005). Одним из представителей этого семейства является белок агути (Ollmann et al., 1997). Доминантные мутации локуса *agouti*, в частности A^y, у мыши приводят к неконтролируемой гиперэкспрессии белка агути во всех тканях (Duhl et al., 1994; Carroll et al., 2004). В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что повсеместная гиперэкспрессия белка агути повышает актив-

¹ Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 04-04-48760).

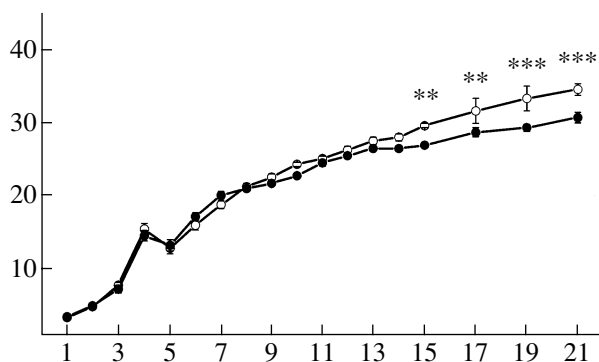


Рис. 1. Динамика возрастных изменений веса тела мышей A^y/a (—○—) и a/a (—●—).

По оси абсцисс – возраст, нед; по оси ординат – вес тела, г. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ – мыши A^y/a по сравнению с мышами a/a – тест Ньюмена–Кёлса.

ность ГГНС взрослых мышей, причем белок агутти, по-видимому, влияет не на центральные звенья системы, а на периферическое звено – надпочечник (Harris et al., 2001; Каркаева и др., 2003; Bazhan et al., 2004; Shevchenko et al., 2004). Возможно, изменение стероидогенеза у взрослых мышей с гиперэкспрессией белка агутти обусловлено влиянием этого белка на становление функции надпочечника в раннем постнатальном онтогенезе, а именно в период повышенной активности ГГНС.

Цель нашей работы – исследование постнатального становления кортикостероидной функции надпочечников у мышей во время периода повышенной активности ГГНС и влияние на него мутантного гена A^y , приводящего к повсеместной гиперэкспрессии белка агутти. У мышей в первый месяц жизни и после полового созревания оценивали: 1) уровень кортикостерона в крови в состоянии покоя *in vivo*, 2) базальную и стимулированную секрецию кортикостерона клетками надпочечников *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Эксперименты проводили на мышах линии C57BL/6J. В качестве модели повсеместной гиперэкспрессии белка агутти использованы мыши той же линии, несущие доминантный мутантный ген A^y (A^y/a). В норме мыши линии C57BL/6J, имеющие генотип a/a , характеризуются полным отсутствием продукции белка агутти. Мыши a/a были использованы в качестве контроля при сравнении с мышами A^y/a .

В работе использованы самцы сибсы A^y/a (повсеместная гиперэкспрессия белка агутти) и a/a (полное отсутствие экспрессии белка агутти), полученные в скрещиваниях: $A^y/a \times a/a$, $a/a \times A^y/a$. Животных содержали в стандартных условиях ви-

вария Института цитологии и генетики СО РАН при свободном доступе к воде и пище и естественном освещении.

Доминантный мутантный ген A^y характеризуется множественными плеiotропными эффектами, одним из которых является развитие с возрастом после полового созревания меланокортинового типа ожирения (Cone, 1999). В предварительном эксперименте (рис. 1) мы показали, что самцы A^y/a , при рождении не отличавшиеся по весу тела от самцов a/a , в 15 нед весят достоверно больше ($p < 0.01$). В экспериментах *in vivo* и *in vitro* участвовали молодые (1, 2, 3, 4-недельные), взрослые 10-недельные (когда мыши A^y/a и a/a еще достоверно не отличаются по весу тела) и 15-недельные самцы (когда у мышей A^y/a уже развивалось ожирение). Молодых самцов для экспериментов брали сразу из пометов без предварительной отсадки от матерей. Взрослых самцов за 4 сут до проведения экспериментов рассаживали по двое в отдельные клетки при свободном доступе к воде и пище.

После декапитации животных кровь собирали на холоду в пластиковые пробирки, содержащие растворенный в физиологическом растворе ЭДТА (1–2 мМ). Пробы крови центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин, 4°C. Образцы плазмы хранили при температуре –20°C.

Суспензию изолированных клеток надпочечников готовили согласно описанной ранее методике (Shevchenko et al., 2004). Аликвоты (0.2 мл) суспензии клеток, содержащие 4×10^5 кл/мл, помещали в пробирки и инкубировали в течение 2 ч в атмосфере 95% O_2 и 5% CO_2 в отсутствие или в присутствии стимулятора. В качестве стимулятора стероидогенеза использовали экзогенный АКТГ в физиологических концентрациях (10^{-13} , 10^{-12} , 10^{-11} М), сопоставимых с уровнем АКТГ в крови мышей, характерном для тонической стимуляции стероидогенеза в состоянии покоя *in vivo* (Bazhan et al., 2004). Затем пробы центрифугировали (5 мин при 2000 об/мин), а супернатант хранили при –20°C.

Определение уровня кортикостерона в плазме и суспензии клеток надпочечников проводили по методу конкурентного белкового связывания в модификации Тинникова и Бажан (1984).

Статистическая обработка. Полученные данные представлены в виде среднего $\pm$ ошибка среднего. В экспериментах *in vivo* в каждой возрастной группе было по 20–25 животных. В экспериментах *in vitro* каждая точка представляет среднее значение данных, полученных в трипликатах в трех повторных экспериментах. Для выявления влияния факторов возраста и генотипа или дозы и генотипа использовали двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA. Сравнение

отдельных выборок проводили с помощью теста Ньюмена–Кёлса.

Использованные реактивы (все фирмы “Sigma”, США, за исключением указанных): раствор Кребса–Рингера (рН 7.4), бычий сывороточный альбумин (БСА), коллагеназа типа 1А (немеченный кортикостерон, АКТГ(1–39), меченный [^3H]кортикостерон (“Amersham”, Англия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень кортикостерона в крови зависит от возраста ($F_{(5,16055)} = 34.7, p < 0.001$): у самцов обоих генотипов в течение первых 3 нед он повышается, достигая к 3-недельному возрасту максимальных значений, а затем постепенно снижается (рис. 2). Агути-генотип влияет на динамику возрастных изменений уровня кортикостерона, о чем свидетельствует достоверное взаимодействие факторов возраста и генотипа ($F_{(5,1566)} = 3.38, p < 0.01$). У самцов *a/a* к возрасту 3 нед концентрация кортикостерона в крови повышается, а к 4-й нед уже снижается. У мышей *A^y/a* уровень кортикостерона в крови к 3-недельному возрасту повышается в меньшей степени по сравнению с мышами *a/a*, в результате чего он становится достоверно ниже, чем у 3-недельных мышей *a/a* ($p < 0.001$). Достоверное снижение уровня кортикостерона у мышей *A^y/a* наблюдалось только к 10-й нед.

Базальная секреция кортикостерона клетками надпочечников зависит от возраста ($F_{(4,60)} = 21.5, p < 0.001$) и не зависит от генотипа (рис. 3). У животных всех возрастов, за исключением 3-недельных, секреция кортикостерона одинакова. В возрасте 3 нед у самцов обоих генотипов секреция кортикостерона значительно выше.

Экзогенный АКТГ стимулирует стероидогенез в клетках надпочечников самцов обоих генотипов всех возрастов (рис. 4). Об этом свидетельствует выявленное достоверное влияние фактора дозы АКТГ ($F_{(2,48)} = 22.3, p < 0.001$; $F_{(3,38)} = 64.5, p < 0.001$; $F_{(3,38)} = 38.6, p < 0.001$; $F_{(3,52)} = 26.0, p < 0.001$; $F_{(3,60)} = 17.3, p < 0.001$ у животных в возрасте 2, 3, 4, 10 и 15 нед соответственно). Однако выраженность ответа на АКТГ меняется с возрастом. В 3-недельном возрасте у мышей обоих генотипов наблюдается более сильный по сравнению с другими исследуемыми возрастами ответ клеток надпочечников на АКТГ. Реакция у 3-недельных мышей *A^y/a* и *a/a* проявляется уже в ответ на первую дозу стимулятора, что свидетельствует о повышенной в этом возрасте чувствительности надпочечников.

У 2, 3 и 4-недельных мышей *A^y/a* и *a/a* (рис. 4, а–в) реакция клеток на стимуляцию одинакова, тогда как в возрасте 10 и 15 нед (рис. 4, г, д) наблюдается достоверное влияние фактора генотипа ($F_{(1,52)} = 8.3, p < 0.01$ и $F_{(1,60)} = 10.7, p < 0.01$ соот-

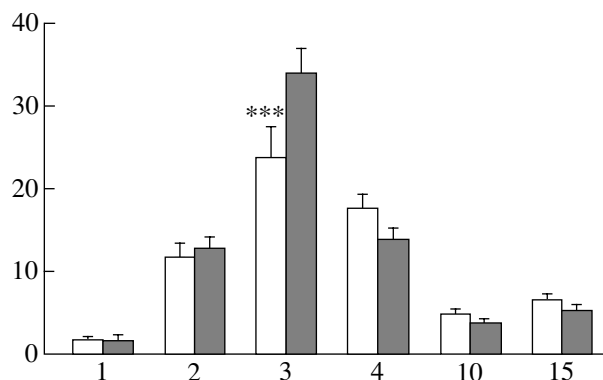


Рис. 2. Уровень кортикостерона в крови в состоянии покоя у мышей *A^y/a* (□) и *a/a* (■) разных возрастов. По оси абсцисс – см. на рис. 1; по оси ординат – уровень кортикостерона, мкг/100 мл. *** см. на рис. 1.

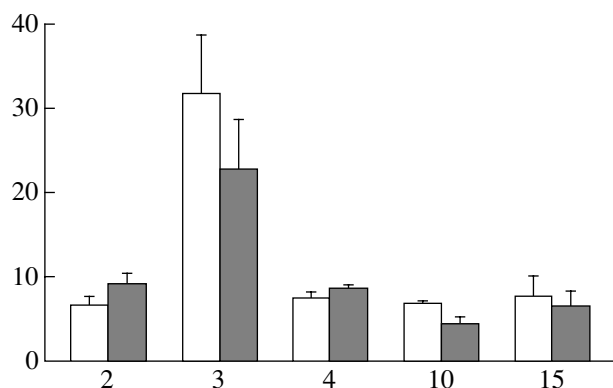


Рис. 3. Базальная продукция кортикостерона клетками надпочечников у мышей *A^y/a* (□) и *a/a* (■) разных возрастов. По оси абсцисс – см. на рис. 1; по оси ординат – уровень кортикостерона, нг/10⁵ кл.

ветственно). У 10-недельных самцов *A^y/a* секреция кортикостерона в ответ на последнюю дозу АКТГ (10^{-11} М) достоверно выше по сравнению с *a/a*-самцами (рис. 4, г) ($p < 0.001$), а у 15-недельных мышей (рис. 4, д) достоверные генотипические различия появляются уже в ответ на дозу 10^{-12} М ($p < 0.01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы показали, что в раннем постнатальном становлении ГГНС у мышей помимо стресс-гипореспонсивного периода (Diez et al., 1976; Schmidt et al., 2003) можно выделить период повышенной активности системы, приходящийся на 3-ю нед жизни. У мышей в этом возрасте концентрация кортикостерона в крови превосходит таковую в 7 раз у взрослых и в 2.5 раза - у 2- и 4-недельных

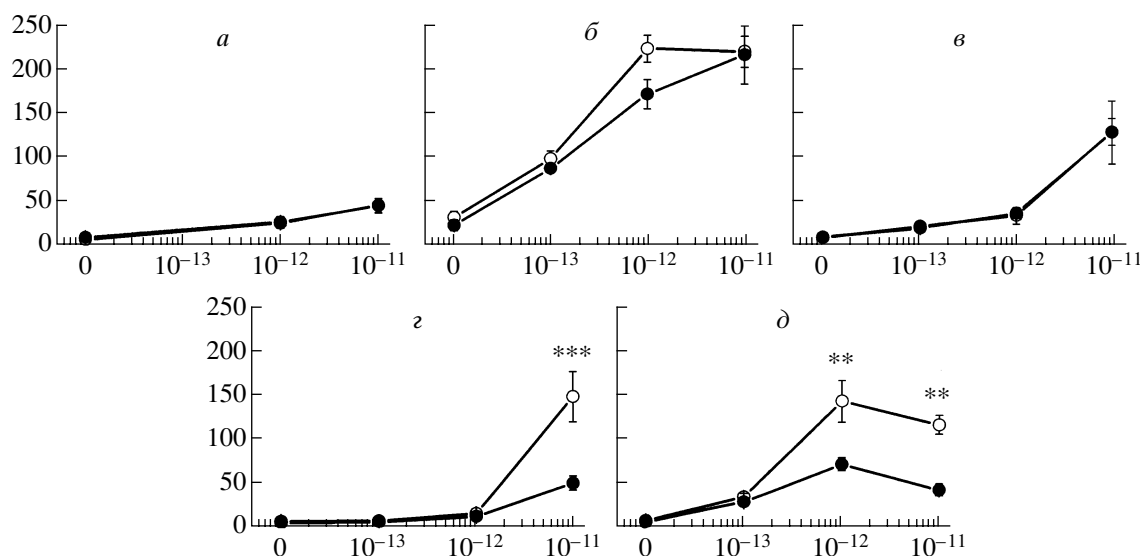


Рис. 4. Секретция кортикостерона клетками надпочечников (по оси ординат, $\text{нг}/10^5$ кл) у мышей A^y/a ($-O-$) и a/a ($-●-$) разных возрастов в ответ на концентрацию АКТГ (по оси абсцисс, М). Возраст животных, нед: а – 2, б – 3, в – 4, з – 10, д – 15. Остальные обозначения см. на рис. 1.

самцов, причиной чего может быть повышенная секреция АКТГ гипофизом и/или повышенный стероидогенез в надпочечниках. Из литературных же данных известно, что у 3-недельных мышей уровень АКТГ в крови не увеличивается (Schmidt et al., 2003). Согласно нашим данным, пик кортикостерона в крови сопровождается повышенным базальным и стимулированным стероидогенезом в надпочечниках *in vitro*, а также большей чувствительностью надпочечников к АКТГ. Следовательно, наличие у мышей периода повышенной активности системы обусловлено изменениями на уровне стероидпродуцирующего звена – надпочечника. Каково физиологическое значение пика кортикостерона на 3-й нед жизни, в настоящее время до конца не выяснено. Лейбович с соавт. (Leibowitz et al., 2005) предполагают, что повышение уровня кортикостерона в этот период связано с переходом животного на самостоятельное питание (смена рациона и режима питания).

Мы обнаружили, что мутантный ген A^y , приводящий к повсеместной гиперэкспрессии белка агути, вне зависимости от степени ожирения повышает стимулированный стероидогенез в надпочечниках взрослых животных, что согласуется с полученными нами ранее данными (Bazhan et al., 2004; Shevchenko et al., 2004). Мы показали, что одной из причин повышенной секреции кортикостерона надпочечниками у 15-недельных самцов A^y/a является повышенный же ответ внутриклеточных ферментов стероидогенеза на цАМФ (Shevchenko et al., 2004). В настоящей работе мы обнаружили, что в первый месяц жизни мутантный ген A^y не влияет на синтез кортикостерона

in vitro, но нарушает возрастную динамику изменений уровня кортикостерона в крови: у 3-недельных самцов A^y/a пик кортикостерона в крови в 1.5 раза ниже, чем у a/a . Поскольку 3-я нед жизни является критической в становлении ГГНС (Edwards et al., 1999; Ordyan et al., 2001), можно предположить, что выявленная нами ранее повышенная реакция на цАМФ у взрослых мышей A^y/a (Shevchenko et al., 2004) может быть обусловлена влиянием мутантного гена A^y как непосредственно на активность внутриклеточных ферментов стероидогенеза, так и опосредованно, через нарушение становления кортикостероидной функции надпочечников.

По-видимому, влияние мутантного гена A^y на активность ГГНС не ограничивается только надпочечником, так как у 3-недельных мышей A^y/a при отсутствии генотипических различий в интенсивности стероидогенеза в надпочечниках снижен уровень кортикостерона в крови, а у взрослых мышей A^y/a при повышенной интенсивности стероидогенеза в надпочечниках отсутствуют генотипические различия по уровню кортикостерона в крови. Известно, что уровень кортикостерона в крови зависит, с одной стороны, от скорости синтеза кортикостерона надпочечниками, а с другой – от интенсивности метаболизма гормона и захвата его тканями-мишенями (мышцы, жировая ткань) (Bamberger et al., 1996). В работах на адипоцитах было показано, что белок агути способен стимулировать экспрессию генов (Jones et al., 1996; Claycombe et al., 2000). Возможно, что у мышей A^y/a повышена экспрессия ферментов метаболизма кортикостерона и/или экспрессия генов глюкокортикоидных рецепторов в

периферических тканях. Повышенный метаболизм и/или большой захват кортикостерона периферическими тканями может приводить к снижению концентрации гормона в крови у мышей *Ay/a*.

Таким образом, в настоящей работе мы впервые оценили *in vivo* и *in vitro* кортикостероидную функцию надпочечников у мышей в ходе всего постнатального онтогенеза (до и после полового созревания). Мы показали, что для постнатального становления ГГНС мышей характерно существование не только стресс-гипореспонсивного периода, но и периода повышенной активности системы (3-я нед). Высокий уровень кортикостерона в это время обусловлен повышением стероидогенной функции надпочечника. Кроме того, мы впервые показали, что мутантный ген *Ay* у самцов мышей нарушает постнатальное становление функции надпочечника – снижает величину пика кортикостерона в крови во время периода повышенной активности системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каркаева Н.Р., Бажан Н.М., Яковлева Т.В., Макарова Е.Н. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у мышей с повсеместной гиперпродукцией агутти-протеина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89. № 7. С. 851–857.
- Оськина И.Н., Плюснина И.Ф., Сысолетина А.Ю. Влияние отбора по поведению на гипофизарно-надпочечниковую функцию серых крыс в постнатальном онтогенезе // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2000. Т. 36. № 2. С. 120–126.
- Тинников А.А., Бажан Н.М. Определение глюкокортикоидов в плазме крови и инкубатах надпочечников методом конкурентного связывания гормонов белками без предварительной экстракции // Лаб. дело. 1984. № 12. С. 709–713.
- Шалыпина В.Г., Гарина И.А., Ракицкая В.В. О линейных различиях в реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. 1982. Т. 4 № 5. С. 616–620.
- Bamberger C.M., Schulte H.M., Chrousos G.P. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids // Endocrinol. Rev. 1996. V. 17. № 3. P. 245–261.
- Bazhan N.M., Shevchenko A.Y., Karkaeva N.R. et al. Agouti yellow mutation increases adrenal response to ACTH in mice // Eur. J. Endocrinol. 2004. V. 151. № 2. P. 265–270.
- Carroll L., Voisey J., Van Daal A. Mouse models of obesity // Clinics Dermatol. 2004. V. 22. P. 345–349.
- Cone R.D. The central melanocortin system and energy homeostasis // Trends Endocrinol. Metab. 1999. V. 10. № 6. P. 211–216.
- Claycombe K., Xue B., Mynatt R. et al. Regulation of leptin by agouti // Physiol. Genomics. 2000. V. 2. P. 101–105.
- Dhillon W., Small C., Gardiner J. et al. Agouti-related protein has an inhibitory paracrine role in the rat adrenal // Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003. V. 301. P. 102–107.
- Dhillon W.S., Gardiner J.V., Castle L. et al. Agouti related protein (AgRP) is upregulated in Cushing's syndrome // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005. V. 113. № 10. P. 602–606.
- Diez J., Sze P., Ginsburg B. Postnatal development of mouse plasma and brain corticosterone levels: new findings contingent upon the use of a competitive protein-binding assay // Endocrinology. 1976. V. 98. P. 1434–1442.
- Doghman M., Delagrang P., Blondet A. et al. Agouti-related protein antagonizes glucocorticoid production induced through melanocortin 4 receptor activation in bovine adrenal cells: a possible autocrine control // Ibid. 2004. V. 145. P. 541–547.
- Duhl D., Stevens M., Vrieling H. et al. Pleiotropic effects of the mouse lethal yellow (*Ay*) mutation explained by deletion of a maternally expressed gene and the simultaneous production of agouti fusion RNAs // Development. 1994. V. 120. № 6. P. 1695–1708.
- Edwards E., King J., Fray J. Increased basal activity of the HPA axis and renin-angiotensin system in congenital learned helpless rats exposed to stress early in development // Int. J. Devel. Neurosci. 1999. V. 17. № 8. P. 805–812.
- Harris R., Zhou J., Shi M. et al. Overexpression of agouti protein and stress responsiveness in mice // Physiol. Behav. 2001. V. 73. P. 599–608.
- Jones B., Kim J., Zemel M. et al. Upregulation of adipocyte metabolism by agouti protein: possible paracrine actions in yellow mouse obesity // Amer. J. Physiol. 1996. V. 270. P. 192–196.
- Leibowitz S., Sepiashvili K., Akabayashi A. et al. Function of neuropeptide Y and agouti-related protein at weaning: relation to corticosterone, dietary carbohydrate and body weight // Brain Res. 2005. V. 1036. P. 180–191.
- Ollmann M., Wilson B., Yang Y. et al. Effects of recombinant agouti-signaling protein on melanocortin action // Science. 1997. V. 278. P. 135–137.
- Ordyan N.E., Pivina S.G., Rakitskaya V.V., Shalyapina V.G. The neonatal glucocorticoid treatment-produced long-term changes of the pituitary-adrenal function and brain corticosteroid receptors in rats // Steroids. 2001. V. 66. P. 883–888.
- Owen D., Andrews M., Matthews S. Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behavior // Neurosci. Biobehav. Rev. 2005. V. 29. P. 209–226.
- Schmidt M., Enthoven L., van der Mark M. et al. The postnatal development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the mouse // Int. J. Devel. Neurosci. 2003. V. 21. № 3. P. 125–132.
- Schmidt M., Levine S., Oitzl M. et al. Glucocorticoid receptor blockade disinhibits pituitary-adrenal activity during the

stress hyporesponsive period of the mouse // *Endocrinology*. 2005. V. 146. P. 1458–1464.

Shevchenko A.Y., Bazhan N.M., Makarova E.N. et al. Ectopic Agouti protein overexpression increases stimulated corticosterone production without effect on adenylate cyclase activ-

ity in mouse adrenal cells // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. V. 151. № 5. P. 613–618.

Yoshimura S., Sakamoto S., Kudo H. et al. Sex-differences in adrenocortical responsiveness during development in rats // *Steroids*. 2003. V. 68. P. 439–445.

Postnatal Development of Corticosteroid Function of the Adrenals in C57BL/6J-*A^y* Mice

A. Yu. Shevchenko, T. V. Yakovleva, E. N. Makarova, and N. M. Bazhan

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, pr. Lavrent'eva 10, Novosibirsk, 630090 Russia

E-mail: antony-na-sh@yandex.ru

Abstract—We studied postnatal development of corticosteroid function of the adrenals in mice during the period of elevated activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and the influence of mutant gene *A^y* on this process. Normally, a corticosterone peak in blood and increased basal and stimulated steroidogenesis in vitro are observed in 3-week old mice. In 3-week old *A^y/a* mice (hyperexpression of protein agouti) a corticosterone peak in blood is lowered and genotypic differences in steroidogenesis in vitro are absent, as compared to *a/A* mice (absence of agouti), while at the ages of 10 and 15 weeks, there were no genotypic differences in the blood level of corticosterone and steroidogenesis in vitro was elevated. Thus, a high level of corticosterone during the period of elevated activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in 3-week old mice is determined by enhanced steroidogenic function of the adrenals. Mutant gene *A^y* in male mice affected the postnatal development of the adrenal function: the peak of corticosterone in blood was lowered during the period of elevated activity of the system.

Key words: protein agouti, corticosterone, postnatal ontogenesis, adrenals.