

# ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННИХ ЕСТРОГЕНІВ ТА ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ НА ГІСТОСТРУКТУРУ КІСТОК У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ НАЩАДКІВ GESTAЦІЙНО СТРЕСОВАНИХ МАТЕРІВ\*

Сергієнко Л. Ю., Селюкова Н. Ю., Черевко Г. М., Бондаренко Т. В., Перець О. В.,  
Толмачова Л. М.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
admin@iper.com.ua

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

E<sub>2</sub> — естрадіол

НІМ — нащадки інтактних матерів

НСМ — нащадки стресованих матерів

ЦНС — центральна нервова система

Донедавна на підставі того, що при ожирінні та остеопатіях патологічні процеси пов'язані зі структурно різними тканинами (жирова — при ожирінні, хрящова та кісткова — при хондро- та остеопатологіях), ці захворювання розглядали як самостійні і майже незалежні в своєму розвитку. Приймався до уваги тільки негативний вплив збільшеної ваги тіла при ожирінні на скелет та суглоби нижніх кінцівок [1]. Відкриття того факту, що жирова тканина є джерелом широкого спектру гормоноподібних та метаболічно активних речовин — адипоцитокінів [2], а хрящова та кісткова тканини не тільки підлягають регулюючому впливу цих сполук, а й здатні самі синтезувати такі з них, як лептин [3], підтвердило пов'язаність

змін в активності утворення жирової тканини з фізіологічними та патологічними процесами в тканинах опорно-рухової системи [4].

Обсяг сьогоденних знань переконливо свідчить, що лептин шляхом рецепторного зв'язування як в утвореннях центральної нервової системи, так і в периферичних органах [5], приймає участь в регуляції не тільки енергозабезпечення організму, про що свідчили дослідження, виконані в перші роки після відкриття цього гормону [6], а й в підтримці структури та функції багатьох гормон-продукуючих залоз та гормонзалежних тканин. До останніх, зокрема, належать тканини, що формують опорно-руховий апарат.

\*Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою лабораторії патогістології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення впливу стресу матерів на зміну чутливості до лептину як патогенетичної ланки розвитку ожиріння та остеопатій у їх нащадків» (№ держреєстрації 0111U010491).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що надруковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 12.03.2015.

Тривала дискусія відносно того, яким шляхом лептин впливає на кістковий метаболізм [7–9], дозволила дійти висновку про наявність як центральних механізмів впливу лептину на кістки, котрий реалізується через взаємодію цього цитокіну з низкою інших гормонів на рівні структур гіпоталамусу, так і про безпосередню участь даного гормону шляхом аутокринної та паракринної регуляції в формуванні кісткових та хрящових тканин [8–10]. Останній шлях більш притаманний лептину, котрий синтезується адипоцитами або хондро- та остеобластами [3]. При цьому виразність остеогенних ефектів лептину суттєво залежить від гормонального та поліцитокінового оточення лептинотаргетних клітин у опорно-руховому апараті [11].

Відомо, що до гормонів, нестача яких найбільш суттєво змінює мікроструктуру кісток, відносяться жіночі статеві гормони — естрогени. Зниження концентрації естрогенів призводить до остеопенії, остеопорозу та, навіть, до фрактур різних частин кістяка жінок у менопаузі [12]. Дослідженнями останніх років показано як наявність інтеграції сигналінгів лептину та естрогенів по відношенню до маси тіла та енергобалансу в організмі жінок в структурах ЦНС, відповідальних за ці процеси [5, 13], так і безпосередню підтримуючу дію лептину на естрогензалежні процеси в остеобластах та остеоцитах [10, 14].

Вказані дослідження роблять зрозумілим той факт, що у жінок з підвищеною

масою тіла, а значить високим рівнем лептину, навіть при виразному падінні ендогенних естрогенів в перименопаузальному періоді відмічена менша частота переломів кісток у порівнянні з жінками того ж віку, але зі зниженою масою тіла [15]. Оскільки вказана кореляція не розповсюджується на весь контингент жінок із високим рівнем лептину, виникає припущення, що у певного відсотка жінок клітини тканин опорно-рухової системи не реагують на присутність високої концентрації лептину в їх оточенні. Іншими словами, у таких жінок можна припустити наявність лептинорезистентності периферичних тканин.

Оскільки попередніми нашими дослідженнями [16] була доведена наявність лептинорезистентності на рівні утворень ЦНС у нащадків гестаційно стресованих матерів, то постає питання, чи зберігається чутливість до даного цитокіну з боку периферичних тканин, зокрема, хрящової та кісткової, у таких нащадків, і чи здатен лептин підсилювати репаративні ефекти естрогенів при їх застосуванні з метою запобігання або терапії патології опорно-рухового апарату у нащадків матерів, стресованих під час вагітності.

Пошук відповідей на ці питання визначили мету даної роботи, яка полягала у виявленні наявності та оцінці впливу гіперлептинемії на гістоструктуру кісток у оварієктомованих щурів — нащадків гестаційно стресованих матерів, при замісній естрогенотерапії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були статевозрілі самиці щурів популяції Вістар, отримані від інтактних матерів (НІМ — нащадки інтактних матерів) та матерів, у яких відтворювали соціально-емоційний стрес у першому триместрі вагітності (НСМ — нащадки стресованих матерів). Методика відтворення вказаного типу стресу під час гестації та отримання нащадків описана раніше [17]. При проведенні будь-яких маніпуляцій із тваринами дотримувалися вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [18].

Дослідження виконано на статевозрілих самицях щурів (6 місяців життя), відібраних методом випадкових чисел з обох груп нащадків. У частини тварин проводили двосторонню оварієктомію за загальноприйнятою методикою. В якості контрольних груп використовували удаванооперованих та інтактних самиць відповідного віку. Загальну когорту щурів утримували в стандартних умовах віварію на рекомендованій для цих тварин дієті та питному режимі *ad libitum*.

Тварин усіх груп зважували напередодні операції та перед евтаназією. Показник

маси тіла використовували для розрахунку відносної маси стегнових кісток.

Для порівняльного вивчення як наслідків впливу оварієктомії, так і замісної естрогенової терапії шляхом введення естрадіолу ( $E_2$ ) та його комбінації з екзогенним лептином на морфологічні та гістологічні характеристики кісткової тканини в статевозрілих самиць щурів, народжених інтактними та гестаційно стресованими матерями, із загалу піддослідних тварин були сформовані наступні групи: 1) НІМ; 2) оварієктомовані НІМ; 3) оварієктомовані НІМ, яким вводили  $E_2$ ; 4) оварієктомовані НІМ, яким вводили  $E_2$  та екзогенний аналог лептину; 5) НСМ; 6) оварієктомовані НСМ; 7) оварієктомовані НСМ, яким вводили  $E_2$ ; 8) оварієктомовані НСМ, яким вводили  $E_2$  та екзогенний аналог лептину.

Екзогенний  $E_2$  застосовували в дозі 0,2 мг/кг маси тіла на добу протягом 14 діб; в групах оварієктомованих тварин, яким одночасно з  $E_2$  вводили лептин, (Leptin Rat Recombinant, DRG, USA) доза даного цитокіну склала 2,5 мкг/кг маси тіла на добу.

По закінченню експериментів усіх тварин знеживлювали, дотримуючись умов ев-

таназії, зазначених в методичних рекомендаціях [18]. Вилучені стегнові кістки фіксували в 10 % формаліні. Визначали масу та параметри стегнових кісток (довжина, ширина, маса). Декальцинацію кісток перед заливкою в парафін проводили за допомогою рідини Дженкінса. Серійні зрізи з усіх об'єктів дослідження фарбували гематоксилином та еозином, оцінку гістоструктури проводили на мікроскопі «Primo Star» (Zeiss, Німеччина). Мікрофотозйомку виконано за допомогою фотокамери «Canon G 10». Для морфометричних досліджень застосовували вимірювальну металеву лінійку, яка пройшла повірку ДПХСМ.

Отримані дані проаналізовано статистично. Перевірявся характер розподілу даних у вибірках [19]. Оскільки розподіл даних відповідав закону нормального розподілу, дані в таблицях представлено як середнє арифметичне та його помилка ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ). Множинні порівняння між контрольною та піддослідними групами проведено з використанням однофакторного дисперсійного аналізу. Перевірку нульової гіпотези проведено на рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать дані, відображені в таблиці, в базальному стані досліджувані групи мають однакову довжину стегна але різний діаметр. При цьому діаметр стегна в середній частині у НСМ (гр. 4), менший ніж, у НІМ (гр. 1) ( $p_{1-4} < 0,05$ ). Разом з тим, за показниками абсолютної та відносної маси стегна група НСМ практично не відрізняється від групи НІМ.

Оварієктомія призводить до зовсім незначного укорочення стегнових кісток у НІМ (гр. 2) та НСМ (гр. 5); при цьому різниця не сягає меж статистичної значущості. Діаметр стегна у НІМ під впливом оварієктомії зменшився ( $p_{1-2} < 0,01$ ), а у тварин з гр. 6 цей показник дуже невиразно зріс по відношенню до базальної величини. Оварієктомія знижує абсолютну масу стегнових кісток НІМ та НСМ ( $p_{1-2} < 0,01$ ) та не впливає на відносну масу кісток тварин обох груп.

Замісна терапія  $E_2$  практично не вплинула на довжину стегнових кісток у прооперованих інтактних нащадків та невиразно збільшила цей показник у НСМ (гр. 7), довівши його до вихідної величини.

Екзогенний  $E_2$  не мав впливу на діаметр стегон у оварієктомованих щурів із групи інтактних нащадків; у НСМ за умов введення  $E_2$  діаметр кістки зріс у порівнянні з оперованими тваринами ( $p_{6-7} < 0,05$ ), та перевищив цей показник у інтактних тварин за аналогічних умов ( $p_{3-7} < 0,05$ ).

Екзогенний  $E_2$ , позитивно впливав як на абсолютну, так і на відносну масу стегнових кісток у оварієктомованих НІМ ( $p_{2-3} < 0,05$ ), та не мав відновлюючого ефекту на вагові показники у оварієктомованих НСМ.

Зміни морфологічних показників стегнових кісток у досліджуваних тварин внаслідок оварієктомії та замісної терапії  $E_2$  співпали з мікроструктурними особливостями

ми, виявленими на гістологічних препаратах, виготовлених з цих органів. Так, зменшення абсолютної маси стегнових кісток у НІМ після оварієктомії, безумовно, пов'язано з остеопенічними та остеопоротичними процесами, викликаними нестачею естрогенів.

Хоча на більшій частині площі зрізів кісткової тканини у оперованих НІМ зберігаються ті особливості, що притаманні взагалі гістоструктурі довгих кісток у інтактних щурів, в багатьох місцях стегна тварин із групи 2 спостерігаються остеопоротичні зміни (рис. 1). При цьому, форма та щільність остевів змінюється, судини в центрі Гаверсових систем гинуть, на їх місці утворюються різні за розмірами пустоти неправильної форми.

Щільність основної кісткової маси знижується, і такі ділянки виглядають більш світлими у порівнянні з тими, що добре зафарбовуються еозином. Подекуди внаслідок значного руйнування кісткової тканини у оварієктомованих НІМ формуються вели-

кі осередки повної деструкції, що можна розцінювати як остеопороз (рис. 2).



Рис. 1. Руйнування остевів під окістям в діазізарній частині стегна інтактної самиці після оварієктомії.  $\times 150$ .

Самиці НСМ, що мають менший діаметр стегнових кісток у порівнянні з НІМ (табл.,  $p_{1-5} < 0,01$ ), проявляють виразні ознаки остеопенічного процесу, про що свідчать особливості гістоструктури їх стегнових кісток, представлені на рис. 3.

Т а б л и ц я

Вагові та морфометричні показники стегнових кісток у щурів-нащадків інтактних та гестаційно стресованих матерів за умов зміни рівня ендогенних естрогенів та лептину, ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ )

Група тварин	n	Довжина стегна, см	Діаметр стегна, мм	Маса стегна, абсолютна, г	Маса стегна, відносна, г
НІМ	12	$3,8 \pm 0,01$	$3,7 \pm 0,1$	$0,99 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,01$
НІМ + оварієктомія	14	$3,71 \pm 0,02$	$3,32 \pm 0,11$ $p_{1-2} < 0,01$	$0,85 \pm 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$	$0,30 \pm 0,01$
НІМ + оварієктомія + естрадіол	10	$3,72 \pm 0,04$	$3,3 \pm 0,1$	$0,91 \pm 0,03$ $p_{2-3} < 0,01$	$0,34 \pm 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
НІМ + оварієктомія + естрадіол + лептин	10	$3,74 \pm 0,05$	$3,60 \pm 0,09$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$0,96 \pm 0,01$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$0,32 \pm 0,08$
НСМ	12	$3,80 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,14$ $p_{1-5} < 0,01$	$0,99 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,02$
НСМ + оварієктомія	16	$3,73 \pm 0,04$	$3,4 \pm 0,1$	$0,94 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,01$
НСМ + оварієктомія + естрадіол	14	$3,80 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$ $p_{6-7} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$	$0,93 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,01$
НСМ + оварієктомія + естрадіол + лептин	10	$3,79 \pm 0,09$	$3,30 \pm 0,09$	$0,93 \pm 0,09$	$0,33 \pm 0,08$

П р и м і т к а. p — рівень значущості відмінностей між вказаними групами.

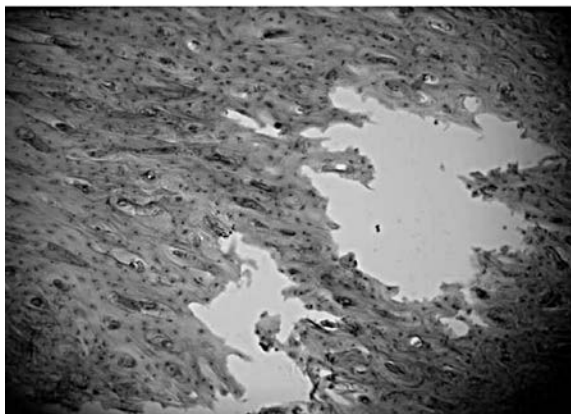


Рис. 2. Вогнища повної деструкції кісткової тканини в метафізарно-діафізарній частині стегна інтактної самиці після оваріектомії.  $\times 100$ .

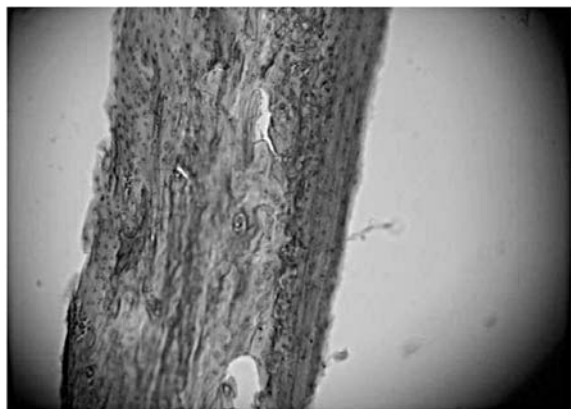


Рис. 3. Osteopenic та osteoporotic зміни в діафізарній частині стегна самиці з групи НСМ після оваріектомії.  $\times 150$ .

Після оваріектомії у НСМ відмічається повна втрата клітинного складу та склеювання основної речовини кістки в центральній частині діафізу стегна. Розширення таких ділянок в бік ендосту призводить до формування субендостальних переломів стегнової кістки у оваріектомованих самиць-нащадків матерів, стресованих у першій третині вагітності (рис. 4).

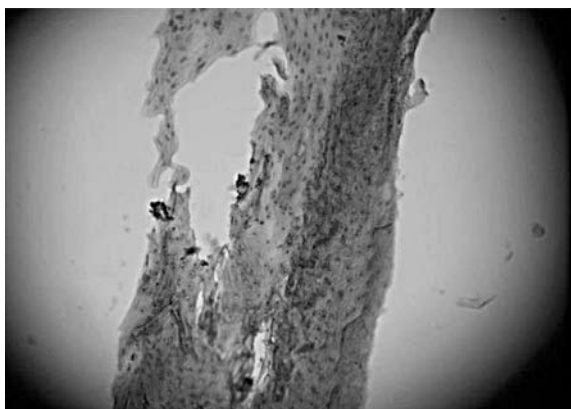


Рис. 4. Субендостальний перелом стегнової кістки у самиці з групи НСМ після оваріектомії.  $\times 150$ .

Стегнові кістки прооперованих самиць щурів обох піддослідних груп виявили високу ступінь чутливості до екзогенного  $E_2$ . Внаслідок введення гормону оваріектомованим НІМ зникли виразні ознаки остеопенічного та остеопоротичного процесів. Кістка стала щільною, її вигляд відповідає структурі довгих пластинчастих кісток. При цьому, можна відмітити, що реконструкція органу відбувається шляхом нашарування нових кісткових пластин з боку окістя, в той час, як під ендостом ще зберігаються ознаки незначної остеопенії (рис. 5).

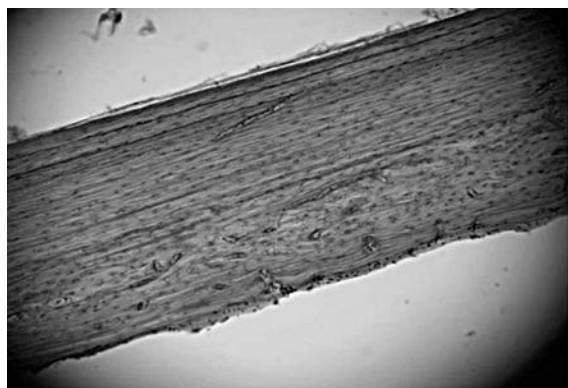


Рис. 5. Ущільнення кісткової тканини з боку окістя та збереження ознак остеопенії під ендостом у самиці НІМ після введення  $E_2$  на тлі оваріектомії.  $\times 150$ .

Введення  $E_2$  оваріектомованим НСМ також мало позитивний відновлюючий вплив на стегнові кістки. У цих тварин з боку окістя формується шар молодих кісткових пластин, котрий відокремлюється від старої кістки виразною лінією склеювання (рис. 6), хоча в багатьох місцях стара кістка цих тварин ще має ознаки остеопенії.



Рис. 6. Формування пластинчастої кістки з боку окістя у самиці з групи НСМ, після введення  $E_2$  на тлі оваріектомії.  $\times 150$ .

Відомо, що введення  $E_2$  оварієктомованим самицям усіх груп виразно знижує у них абсолютну масу жирової тканини, що дає підставу припустити зниження при цьому рівня лептину. Оскільки вважається, що лептин підсилює остеопротекторні та остеогенні ефекти жіночого статевого гормону [10, 20], то повстає питання, чи зберігається такий потенціюючий ефект лептину на естрогензалежний остеогенез у НСМ.

Саме для відповіді на це питання нами вводився аналог лептину на тлі естрогенізації оварієктомованих тварин в дозах та режимі, як описано в розділі «Матеріали та методи».

Як свідчать дані, представлені в таблиці, лептин, концентрація якого при застосуванні його екзогенного аналога, що показано нами раніше [16], зростає в півтора рази по відношенню до вихідного рівня, сприяє виразному збільшенню діаметра стегнової кістки в діяфізі у оварієктомованих та естрогенізованих НІМ ( $p_{2-4} < 0,05$ ,  $p_{3-4} < 0,05$ ), але не змінює цей показник у НСМ. Під впливом одночасного введення лептину та  $E_2$  оварієктомованим НІМ зростає також маса стегна ( $p_{2-4} < 0,05$ ,  $p_{3-4} < 0,05$ ). У НСМ цитокін не виказує своєї потенціюючої дії до впливу  $E_2$  на масу стегна.

Гістологічне дослідження кісток оварієктомованих НІМ та НСМ, котрі отримували одночасно  $E_2$  та лептин, показало значне покращення гістоструктури трубчастих кісток, що проявилось в ущільненні пластинчастої кістки, майже повному зникненні ознак остеопенії та повному відновленню структури остеонів в центральній частині стегна в самиць з групи НІМ (рис. 7).



Рис. 7. Стегнова кістка з групи НІМ після введення  $E_2$  та лептину на тлі оварієктомії.  $\times 150$ .

Разом з тим, в епіфізарних частинах стегнових кісток у тварин з групи НСМ під впливом одночасного навантаження  $E_2$  та лептином подекуди спостерігається формування великих порожнин, в яких активно розмножується ретикулярна тканина, із якої формуються адипоцити, як одні із клітин кісткового мозку, хондробласти, хондроцити, остеобласти та остеоцити. В таких вогнищах клітинної проліферації має місце активне новоутворення хрящових ізогруп як в безпосередній близькості до адипоцитів, так і в ділянках, розташованих під окисницею (рис. 8). Новоутворена хрящова тканина поступово піддається окостенінню, про що свідчить поява еозинофільності її основної речовини. Такі мікроструктурні зміни свідчать про формування на даній ділянці хрящового напластування, котре з часом «дозріває», тобто осифікується і перетворюється в виразний «шип» або остеофіт (рис. 9). У тварин НСМ можна знайти численні остеофіти, в які проростають кровоносні судини з мезенхімальними клітинами; останні розмножуються, порожнини розширюються, зливаються, і остеофіти також втрачають щільність кісткової тканини на кшталт остеопоротичного процесу.

У НСМ, котрим, як доведено нами, притаманний розвиток лептинорезистентності на рівні центральних структур, розвивається ожиріння [16]. У той же час, як свідчать результати гістологічних досліджень, чутливість таких периферичних клітин, як хондроцити та остеоцити, до лептину збережена. Найвірогідніше, що вплив лептину на клітини хрящової та кісткової тканин здійснюється паракринним шляхом, саме тим лептином, джерелом утворення якого є надлишково розвинута жирова тканина у НСМ, або жирова тканина, якою активно заміщується кістковий мозок, що знаходиться в середині епіфізарно-метафізарної та діяфізарної частин довгих трубчастих кісток.

Отримані дані дозволяють констатувати, що гестаційний стрес матерів формує в нащадків лептинорезистентність центрального генезу, як доведено нами раніше [16], та певним чином змінює чутливість до цитокіну таких периферичних тканин,

як хрящова та кісткова: загалом цей ефект знижений і тільки в метафізарно-епіфізарних ділянках проявляється стимулюючий ефект лептину на хондрогенез, котрий передує формуванню кісткової тканини.

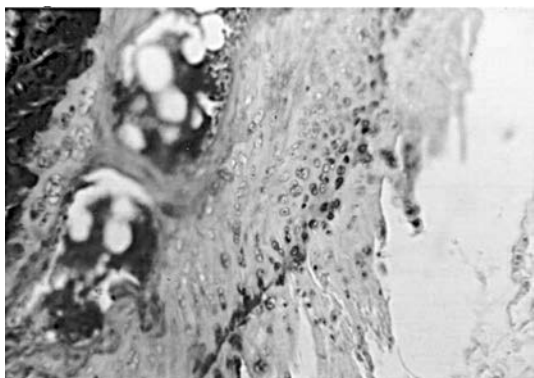


Рис. 8. Новоутворення хрящової тканини в метафізарно-діафізарній частині стегна у самиці з групи НСМ за умов навантаження екзогенним лептином.

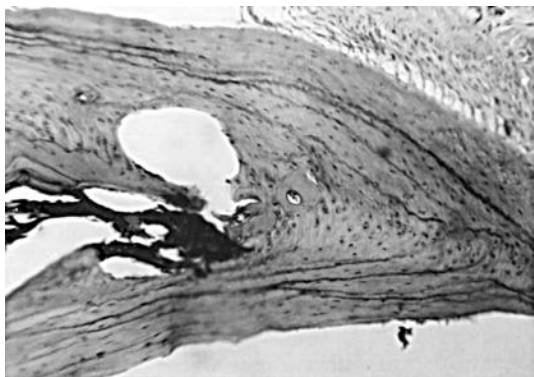


Рис. 9. Формування остеофіту в самиці з групи НСМ за умов навантаження екзогенним лептином.  $\times 150$ .

Здавалось би, що збереження чутливості тканин опорно-рухового апарату у НСМ до лептину повинно забезпечити цілісність цієї системи за умов зниження рівня ендогенних стероїдів та одночасного зростання обсягу жирової тканини у літніх людей. В той же час, широкомасштабні клінічні дослідження [15] вказують на пандемічне поширення остеопатій у цієї категорії населення.

Оскільки нашими попередніми роботами [21] показана висока чутливість кісткової та хрящової тканин до ендогенних глюкокортикоїдів, котра сполучена з підвищеною стрес-реактивністю в НСМ, а роботами іноземних авторів доведено контрверсивний вплив глюкокортикоїдів на ефекти лептину [22], стає зрозумілим, що позитивного впливу підвищеного рівня ендогенного лептину в НСМ за умов їх хронічного стресування недостатньо для підтримання структурної цілісності тканин опорно-рухового апарату та запобігання розвитку таких дегенеративних хвороб як остеопороз та остеоартроз. Більш того, як ми мали змогу пересвідчитися, надлишок лептину в НСМ індукує появу таких структурних утворень як остеофіти, що характерно для опорно-рухового апарату осіб старшого віку. Тому саме НСМ з притаманною їм гіперлептенемією, гіпоестрогенемією та високим рівнем глюкокортикоїдів у дорослому віці є групою підвищеного ризику розвитку вказаних остеопатій.

## ВИСНОВКИ

1. Гестаційний стрес матерів призводить до певних змін морфометричних характеристик стегнових кісток у нащадків — а саме до зменшення діаметру стегна в середині діафізарної частини.
2. Оваріектомія зменшує діаметр стегнових кісток у нащадків інтактних матерів та практично не змінює його в нащадків стресованих матерів, що можна розглядати як виразний остеопроєктивний ефект лептину по відношенню до кісткової тканини за цих умов.
3. Зміни морфометричних показників стегнових кісток у досліджуваних груп співпадають зі змінами мікро-

- структури кісткової тканини після оваріектомії: у нащадків інтактних матерів спостерігаються ознаки остеопенії та помірно вираженого остеопорозу; у нащадків стресованих матерів на тлі оваріектомії спостерігається виразний субендостальний остеопороз, що призводить до локальних переломів стегна.
4. Замісна естрогенотерапія позитивно впливає на масу стегнових кісток у нащадків інтактних матерів та сприяє збільшенню діаметру стегна у нащадків стресованих матерів.
5. Підвищення рівня лептину виразно

- потенціює естрогензалежні репаративні процеси в довгих трубчастих кістках нащадків інтактних та стресованих матерів, хоча по різному відзеркалюється на гістоструктурі цих утворень. Збереження чутливості до лептину притаманне, перш за все, хрящовій тканині нащадків стресованих матерів.
6. Оскільки нащадкам стресованих матерів притаманна наявність лептинорезистентності на рівні утворень центральної нервової системи, найбільш ймовірним механізмом потенціюючого

впливу лептину на естрогензалежну репарацію хрящової та кісткової тканин у цих тварин є ауто- та паракринний шлях впливу цитокіну периферичного походження на хондро- та остеоцити.

7. Надмірне зростання рівня системного лептину у нащадків стресованих матерів на тлі нестачі естрогенів та надлишку глюкокортикоїдів являється причиною появи патологічних структурних утворень — остеофітів у трубчастих кістках нащадків гестаційно стресованих матерів..

### ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Marks R, Allegrante JP. *Arthritis Res* 2002; 4:112-116.
- Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. *Int J Obes Relat Metabol Dis* 2003; 27:875-888.
- Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, et al. *Biophys Res Commun* 2001; 287(1):190-197.
- Terlain B, Presle N, Pottier P, et al. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190(7):1421-1435.
- Bjørbaek C, Kahn BB. *Recent Prog. Horm. Res* 2004; 59:305-331.
- Mantzoros CS. *Ann Intern Med* 1999; 130(8):671-680.
- Flier JSJ. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5):4107-1413.
- Kveiborg M. *Endocrinology* 2002; 143(11):4161-4164.
- Karsenty G. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:401-415.
- Cirmanova V, Bayer M, Starka L, Zajnikova K. *Physiol Res* 2008; 57(1):S143-S151.
- Thomas T, Burguera B, Melton LJ, et al. *Bone* 2001; 29(2):114-120.
- Väänänen HK, Härkönen PL. *Maturitas* 1996; 5:S65-S69.
- Zhao He, Sharon S. Zhang, Qingyuan Meng, et al. *Mol Cell Biol* 2012; 32(10):1867-1878.
- Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. *J Cell Biochem* 2002; 85(4):825-836.
- Cooper G. *Reumatology* 2005; 4:36-40.
- Sergijenko LJu, Perec' OV, Seljukova NJu, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2014; 3:73-80.
- Pratt NC, Lisk RD. *J Reprod Fert* 1989; 87:763-769.
- Reznikov OG. *Zagal'ni etychni pryncypy eksperymentiv na tvarynah Endokrynologija* 2003; 8(1):142-145.
- Atramentova LO, Utjevs'ka OM. *Statystychni metody v biologii'*: pidruchnyk, *Harkiv*, 2007: 288 p.
- Thomas T. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4(3):295-300.
- Sergijenko LJu. Social'no-emocijnyj stres materiv na rannih etapah vagitnosti jak prychna endokrynopatij ta porushen' u gormonal'no zaleznyh systemah nashhadkiv (eksperymental'ne doslidzhenja), *Harkiv*, 2013: 45 p.
- Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, et al. *Diabetes* 1997; 46(4):717- 719.



## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННИХ ЕСТРОГЕНІВ ТА ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ НА ГІСТОСТРУКТУРУ КІСТОК У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ НАЩАДКІВ ГЕСТАЦІЙНО СТРЕСОВАНИХ МАТЕРІВ

Сергієнко Л. Ю., Селюкова Н. Ю., Черевко Г. М., Бондаренко Т. В., Перець О. В.,  
Толмачова Л. М.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;  
admin@ipep.com.ua

Встановлено антенатальне походження та патогенетична спорідненість ожиріння та остеопатій. Розглянута участь лептину в формуванні цих патологій. Показано, що достатньо високий рівень лептину, притаманний нащадкам гестаційно стресованих матерів, активує хондро- та остеогенез, підсилюючи репаративні ефекти естрогенів в кістковій тканині. Разом з цим надмірне зростання рівня системного лептину є причиною патологічних змін хрящової та кісткової тканини, що призводить до їх склерозування та формування остеофітів.

К л ю ч о в і с л о в а : гестаційний стрес, нащадки, ожиріння, остеопатії.

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ ЭСТРОГЕНОВ И ГИПЕРЛЕПТИНЕМИИ НА ГИСТОСТРУКТУРУ КОСТЕЙ У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ ПОТОМКОВ ГЕСТАЦИОННО СТРЕССИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ

Сергиенко Л. Ю., Селюкова Н. Ю., Черевко А. Н., Бондаренко Т. В. Перец Е. В.,  
Толмачова Л. Н.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
г. Харьков;  
admin@ipep.com.ua

Установлено антенатальное происхождение и патогенетическое средство ожирения и остеопатий. Рассмотрено участие лептина в развитии этих патологий. Показано, что высокий уровень лептина, присущий потомкам гестационно стрессированных матерей, активизирует хондро- и остеогенез, усиливая репаративные эффекты эстрогенов в тканях опорно-двигательного аппарата. Вместе с этим чрезмерный рост уровня системного лептина является причиной патологических изменений хрящевой и костной ткани, что приводит к их склерозированию и формированию остеофитов.

К л ю ч е в ы е с л о в а : гестационный стресс, потомки, ожирение, остеопатии.

## WEIGHT INDICATORS AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF RAT FEMUR OFFSPRING OF STRESSED MOTHERS AT GESTATIONAL CHANGES OF ESTROGEN AND LEPTIN SYSTEM LEVELS

L. Yu. Sergiyenko, N. Yu. Seluykova, A. N. Cherevko, T. V. Bondarenko, O. V. Perets,  
L. N. Tolmachova

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;  
admin@ipep.com.ua

It was established antenatal origin and pathogenetic affinity of obesity and osteopathies. It was reviewed leptin's participation at the development of these pathologies. It was shown that high levels of leptin which inherent of gestational stressed mothers' offspring activates hondro- and osteogenesis, increasing the reparative effects of estrogen in the locomotor' system tissues. Moreover the excessive increase of systemic leptin's level is a cause of pathological changes in cartilage and bone tissues which leads to the formation of osteophytes and sclerosis.

K e y w o r d s : gestational stress, offspring, obesity, osteopathies.