

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ЕСТРОГЕНІВ НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІАБЕТИЧНИХ ЩУРИВ ІЗ ГІПОЕСТРОГЕНІЄЮ*

Кіпріч Т. В., Горбенко Н. І., Боріков О. Ю., Іванова О. В., Таран К. В.

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

На сьогодні відомо, що ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у розвитку діабетичних макросудинних ускладнень. За фізіологічних умов клітини ендотелію продукують цілу низку вазоактивних агентів, які підтримують тонус і структуру судин. Однак за умов цукрового діабету (ЦД) 2 типу, оксидативний стрес, що розвивається внаслідок інсулінорезистентності та хронічної гіперглікемії, призводить до порушення роботи сигнальних шляхів, які контролюють баланс між продукцією вазоконстрикторів і вазодилаторів [1].

В результаті численних епідеміологічних та експериментальних досліджень встановлено, що жіночі статеві гормони — естрогени — є головним чинником, який забезпечує більш сприятливий серцево-судинний прогноз для жінок у порівнянні з чоловіками. Показано, що такі ефекти естроге-

нів, як вазодилатація, зниження ангиогенезу та пригнічення атеросклеротичних процесів, значною мірою обумовлені безпосередньою дією естрогенів на ендотеліальні клітини судин [2]. Як наслідок, сполучений ризик кардіоваскулярної смертності, інфаркту міокарда та інсульту в осіб жіночої статі є достовірно нижчим за аналогічний показник у чоловіків на 21 % [3].

В той же час, жінки, хворі на ЦД 2 типу, демонструють підвищення кардіоваскулярного ризику в 4 рази порівняно з особами без діабету, тоді як чоловіки — лише у 2 рази. Інфаркт міокарда у жінок з діабетом спостерігають на декілька років раніше, ніж у жінок без діабету, що співпадає з віком прояву даної патології у чоловіків [4].

Дефіцит естрогенів, який виникає після менопаузи, розглядають як додатковий чинник кардіометаболічного ризику, оскільки

*Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою лабораторії біохімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення механізмів розвитку діабетичних серцево-судинних ускладнень при гіпоестрогенії та можливості корекції порушень за допомогою сполук із селективною естрогеноподібною активністю» (№ держреєстрації 0113U001284).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

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

Рукопис надійшов до редакції 12.09.2016.

суттєве зниження рівня естрогенів у цей період супроводжується дизрегуляцією обмінних процесів. Однак, рандомізовані клінічні дослідження з вивчення впливу замісної гормональної терапії, проведені у постменопаузальних жінок, в тому числі з діабетом, не встановили гальмуючого впливу екзогенних естрогенів на прогресування коронарного атеросклерозу, натомість виявили низку побічних ефектів [5, 6].

На відміну від естрогенів, що функціонують як рецепторні агоністи, селективні модулятори естрогенових рецепторів мають унікальну властивість зв'язуватися з таргетним геном вибірково та у тканино-специфічний спосіб, уникаючи таким чином побічних ефектів поза межами тканини-мішені. Дослідження оригінального похідного естрадіолу (ПЕ) 0607 із селективною естрогеноподібною активністю у тварин

із метаболічним синдромом різного генезу на тлі гіпоестрогенії показали, що сполука ПЕ0607, подібно до 17β -естрадіолу, сприяє нормалізації показників вуглеводного та ліпідного обміну, знижує оксидативний стрес і відновлює біоенергетичні процеси в серцевому м'язі, проте, на відміну від 17β -естрадіолу, не стимулює проліферативних процесів у матці [7, 8, 9]. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження ПЕ0607 як потенційного засобу для профілактики та лікування діабетичної кардіоваскулярної патології у жінок.

Метою роботи даної роботи було визначення впливу селективного модулятора естрогенових рецепторів сполуки ПЕ0607 — у порівнянні з 17β -естрадіолом на біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції в оварієктомованих щурів із ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). В експерименті було використано 36 тримісячних самиць щурів популяції Вістар масою 180–220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію.

Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оварієктомії під легким ефірним наркозом. Через два тижні після хірургічного втручання в оварієктомованих щурів і тварин з інтактними яєчниками моделювали ЦД 2 типу в два етапи. Інсулінорезистентність викликали протягом десяти тижнів за допомогою висококалорійної дієти (ВКД), яка складалася із 15% жиру, 25% сахарози, 1% жовчних кислот та 56,5% стандартного раціону [10]. Контрольні інтактні та контрольні оварієктомовані тварини впродовж десяти тижнів отримували стандартну дієту віварію. На другому етапі, через чотири тижні від початку застосування ВКД, моделювали відносну ін-

сулінову недостатність: щурам, які отримували ВКД, внутрішньочеревно вводили цитратний розчин стрептозотоцину в дозі 25 мг/кг маси тіла один раз на тиждень протягом двох тижнів; контрольні тварини за аналогічною схемою отримували цитратний буфер [10]. Через 7 діб після останньої ін'єкції стрептозотоцину у тварин вимірювали базальну глікемію і розподіляли на групи.

17β -естрадіол та його синтетичне похідне — ПЕ0607 були отримані в лабораторії синтезу гормоноподібних сполук відділу медичної хімії ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Суспензію 17β -естрадіолу та ПЕ0607 готували із застосуванням 1,6% розчину диметилсульфоксиду. Досліджувані речовини вводили перорально за допомогою зонду в дозі 0,2 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом чотирьох тижнів.

У кінці експерименту стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та глікемії під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла). Вміст

глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г».

Окисно-відновлювальний гомеостаз досліджували спектрофотометрично за рівнем дієнових кон'югатів (ДК) та загальної антиоксидантної активності (ЗАА) в сироватці крові [11]. Систему вазодилатації характеризували за показниками активності гемоксигенази та синтази оксиду нітрогену (NO) в гомогенаті судин експериментальних тварин [12, 13].

Статистичний аналіз отриманих даних

проводили методами варіаційної статистики. Розподіл ознаки у виборці оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для множинних порівнянь даних з нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосовували метод Ст'юдента-Н'юмена-Кейлса. Розходження вважали статистично значущим при ($p \leq 0,05$) [14]. Дані представлені у вигляді ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), де \bar{X} — середнє арифметичне значення, $S_{\bar{X}}$ — стандартна похибка середнього арифметичного значення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що забезпеченість естрогенами не впливає на розвиток базальної гіперглікемії у самиць щурів із ЦД 2 типу, оскільки достовірних відмінностей у рівні даного показника між групою оварієктомованих тварин і групою тварин з інтактними яєчниками виявлено не було. Однак динаміка глікемії та площі під глікемічними кривими, встановленими під час ВЧТТГ, свідчать, що дефіцит естрогенів за умов розвитку ЦД 2 типу, сприяє зниженню чутливості периферичних тканин до інсуліну (табл. 1).

Введення екзогенного 17β -естрадіолу або сполуки ПЕ0607 щурам після розвитку діабету не призводило до зменшення ін-

сулінорезистентності у порівнянні з оварієктомованими тваринами, які не отримували препаратів (див. табл. 1). Останнє може бути пов'язане зі специфічними змінами на рівні геному, викликаними довгостроковою некомпенсованою гіперглікемією. Показано, що порушення вуглеводного обміну за умов ЦД призводять до формування так званої «гіперглікемічної пам'яті», яка проявляється утриманням стану глікемічного стресу, незважаючи на нормалізацію рівнів глюкози крові. Даний феномен пояснюють епігенетичними модифікаціями, зокрема, метилюванням та ацетилюванням, на рівні ДНК та гістон-зв'язуючого промотору прооксидантних і прозапальних генів [15].

При оцінці окисно-відновлювального го-

Т а б л и ц я 1

Вплив ПЕ0607 та 17β -естрадіолу на показники глюкозного гомеостазу в оварієктомованих щурах із цукровим діабетом 2 типу, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група	n	Базальна глікемія, ммоль/л	ППК під час ВЧТТГ, ммоль/(л·хв)
Інтактний контроль	6	4,27 ± 0,20	982,9 ± 81,2
Діабет	6	8,10 ± 0,25 ¹⁾	1306,3 ± 163,8 ¹⁾
Гіпоестрогенія	6	3,89 ± 0,32 ²⁾	945,2 ± 10,4 ²⁾
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	6	8,40 ± 0,42 ^{1),3)}	1680,7 ± 45,4 ^{1),2),3)}
Гіпоестрогенія + діабет + 17β -естрадіол	6	7,57 ± 0,29 ^{1),3)}	1713,0 ± 109,5 ^{1),2),3)}
Гіпоестрогенія + діабет + ПЕ0607	6	7,66 ± 0,56 ^{1),3)}	1631,4 ± 70,8 ^{1),2),3)}

П р и м і т к а. n — кількість спостережень; ¹⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Інтактний контроль» ($p \leq 0,05$); ²⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Діабет» ($p \leq 0,05$); ³⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Оварієктомія» ($p \leq 0,05$).

меостазу в сироватці крові було встановлено, що у самиць з інтактними яєчниками ЦД 2 типу призводить до збільшення концентрації ДК та зниження рівня ЗАА у сироватці крові у порівнянні з групою інтактного контролю. В той же час, було показано, що розвиток діабету на тлі гіпоестрогенії супроводжується більш виразним розвитком прооксидантного стану, про що свідчило підвищення рівня ДК та зниження ЗАА не лише порівняно з контрольною групою, але й відносно діабетичних тварин з інтактними яєчниками (табл. 2).

Введення оваріектомованим щурам як 17β -естрадіолу, так і сполуки ПЕ0607, призводило до достовірного зниження концентрації ДК та підвищення рівня ЗАА в сироватці крові у порівнянні з діабетичними тваринами, які отримували плацебо (див. табл. 2). Отримані дані узгоджуються з тим, що одним із основних механізмів вазопротекторної дії естрогенів називають їх здатність підтримувати окисно-відновлювальний баланс в клітинах ендотелію [16].

На сьогоднішній день оксидативний стрес вважають провідною зв'язуючою ланкою між гіперглікемією та ендотеліальною дисфункцією. Гіперпродукція активних форм кисню (АФО), що виникає за умов ЦД 2 типу внаслідок інсулінорезистентності та гіперглікемії, призводить до порушення роботи сигнальних шляхів, які контролюють тонус судин [1].

Основним джерелом утворення АФО в ендотелії та гладких м'язових клітинах судин, окрім мітохондрій, є мембрано-зв'язані НАД(Ф)Н-оксидази [17]. Розвиток ендотеліальної дисфункції пов'язаний, перш за все, зі зниженням продукції та/або біодоступності оксиду нітрогену (NO), який не тільки здійснює вазодилатацію, але й попереджає агрегацію тромбоцитів і проліферацію гладких м'язових клітин судин. Серед можливих механізмів зниження продукції та/або біодоступності NO виділяють наступні: перетворення NO на пероксинітрит (ONOO) — потужний цитотоксичний окисник — внаслідок реакції з супероксиданіоном, роз'єднання NO-синтазної активності через окислення її кофактора тетрагідробіоптерину та гальмування позитивної регуляції активності NO-синтази або зниження її експресії [18].

Відомо, що естрогени впливають на серцево-судинну систему або шляхом модуляції кардіоваскулярних факторів ризику, поліпшуючи ліпідний профіль (зниження рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької густини, збільшення рівня ліпопротеїнів високої густини), або безпосередньо впливаючи на судини, збільшуючи синтез та біоактивність NO, регулюючи продукцію простагландинів та експресію ендотеліальної NO-синтази, а також гальмуючи ендотелін-індуковану вазоконстрикцію та активність симпатичної нервової системи [2].

Т а б л и ц я 2

Вплив ПЕ0607 та 17β -естрадіолу на показники окисно-відновлювального гомеостазу в сироватці крові оваріектомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група	n	Концентрація ДК, мкмоль/л	ЗАА, у.од./мл
Інтактний контроль	6	1,79 ± 0,16	19,11 ± 1,50
Діабет	6	2,52 ± 0,16 ¹⁾	13,03 ± 1,40 ¹⁾
Гіпоестрогенія	6	1,55 ± 0,20 ²⁾	18,16 ± 1,84 ²⁾
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	6	3,84 ± 0,25 ^{1),2),3)}	7,57 ± 0,94 ^{1),2),3)}
Гіпоестрогенія + діабет + 17β -естрадіол	6	2,45 ± 0,33 ^{1),3),4)}	15,34 ± 0,98 ^{1),3),4)}
Гіпоестрогенія + діабет + ПЕ0607	6	2,18 ± 0,27 ^{1),3),4)}	16,71 ± 1,23 ^{1),3),4)}

П р и м і т к а. n — кількість спостережень; ¹⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Інтактний контроль» ($p \leq 0,05$); ²⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Діабет» ($p \leq 0,05$); ³⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Гіпоестрогенія» ($p \leq 0,05$); ⁴⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Гіпоестрогенія + діабет + плацебо» ($p \leq 0,05$).

При оцінці стану системи вазодилатації за умов експериментального ЦД 2 типу, встановлено, що активність NO-синтази в гомогенаті судин діабетичних щурів знижується у 1,5 рази незалежно від рівня ендогенних естрогенів (табл. 3).

В той же час, у тварин, які отримували 17β -естрадіол або ПЕ0607, активність NO-синтази підвищувалась, як у порівнянні з оварієктомованими тваринами, так і відносно тварин з інтактними яєчниками та діабетом (див. табл. 3). Така різниця в дії між ендогенними та екзогенними естрогенами може пояснюватися зниженням синтезу власних гормонів за умов діабету, тоді як надходження естрогенів ззовні забезпечує їх високу концентрацію, яка може перевищувати фізіологічний рівень. Слід зазначити, що підвищення активності NO-синтази в судинах за умов ЦД може мати не тільки позитивні, але й негативні наслідки. Відомо, що діабет супроводжується зниженням вмісту тетрагідробіоптерину важливого кофактора NO-синтази. За його відсутності фермент замість NO продукує супероксиданіон, що призводить до посилення оксидативного стресу.

Одним із стрес-чутливих агентів, експресія якого підвищується у відповідь на розвиток гіперглікемії та оксидативного стресу, є фермент гемоксигеназа (ГО). ГО каталізує перший швидкість-лімітуючий етап окислювального розщеплення гемму з утворенням за-

ліза (Fe^{2+}), монооксиду карбону (CO) і білівердину, який перетворюється на білірубін.

На даний час все більше даних свідчать, що індуктори ГО мають антидіабетичний ефект та сприяють підвищенню чутливості до інсуліну [19]. Разом із тим показана багатофункціональна роль ГО-1 у судинній системі, включаючи регуляцію тонуусу судин, антипроліферативний ефект на гладкі м'язові клітини й антиапоптозний — на ендотеліальні [20].

Вважають, що протективні ефекти ГО опосередковані продуктами реакції, яку вона каталізує. Так, CO та білірубін є відомими природними антиоксидантами, що пригнічують запалення, оксидативний стрес, апоптоз і некроз, в той час як іони Fe^{2+} сприяють синтезу металопротеїну феритину, який його утилізує і проявляє таким чином антиоксидантний ефект. Крім того, CO, зв'язуючись із гуанілатциклазою, виконує функцію вазодилатора в умовах зниження продукції та біодоступності NO [19].

Встановлено, що за умов експериментального діабету активність ГО в гомогенаті судин щурів підвищується у 2 рази як у самиць з інтактними яєчниками, так і в оварієктомованих тварин. Введення екзогенного 17β -естрадіолу або сполуки ПЕ0607 не впливало на підвищену активність ГО, індуковану ЦД 2 типу (див. табл. 3).

Відсутність будь-якого впливу ендоген-

Т а б л и ц я 3

Вплив ПЕ0607 та 17β -естрадіолу на стан системи обміну оксиду нітрогену та гемоксигеназну активність у судинах оварієктомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група	n	Активність синтази оксиду нітрогену, нмоль/(хв·мг білка)	Активність гемоксигенази, мкмоль/(хв·мг білка)
Інтактний контроль	6	38,03 ± 2,61	34,64 ± 3,60
Діабет	6	25,34 ± 3,62 ¹⁾	68,25 ± 6,64 ¹⁾
Гіпоестрогенія	6	42,45 ± 2,37 ²⁾	39,02 ± 5,30 ²⁾
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	6	22,47 ± 1,24 ^{1),3)}	75,44 ± 7,26 ^{1),3)}
Гіпоестрогенія + діабет + 17β -естрадіол	6	36,96 ± 4,83 ^{2),4)}	76,98 ± 8,74 ^{1),3)}
Гіпоестрогенія + діабет + ПЕ0607	6	37,75 ± 3,49 ^{2),4)}	72,86 ± 6,67 ^{1),3)}

П р и м і т к а. n — кількість спостережень; ¹⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Інтактний контроль» ($p \leq 0,05$); ²⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Діабет» ($p \leq 0,05$); ³⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Гіпоестрогенія» ($p \leq 0,05$); ⁴⁾ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Гіпоестрогенія + діабет + плацебо» ($p \leq 0,05$).

них та екзогенних естрогенів на активність ГО в судинах співпадає з відсутністю їх впливу на глікемічний контроль. Відомо, що кінцеві продукти посиленого глікозилювання, утворення яких збільшується за умов гіперглікемії, активують низку адаптивних захисних реакцій, включаючи експресію ГО-1 в клітинах ендотелію, які спрямовані на мінімізацію ушкодження судин [19].

Таким чином, виявлений позитивний вплив сполуки ПЕ0607 на NO-синтазну активність у судинах у сполученні з антиоксидантним ефектом у сироватці крові оваріектомовних щурів із гіпоестрогенією може свідчити про перспективність її застосування з метою профілактики та лікування діабетичних серцево-судинних ускладнень у постменопаузальних жінок.

ВИСНОВКИ

1. Застосування селективного модулятора естрогенових рецепторів ПЕ0607, подібно до препарату порівняння 17 β -естрадіолу, в оваріектомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу, сприяє поліпшенню окисно-відновлювального балансу в сироватці крові та супроводжується зниженням концентрації дієнових кон'югатів і підвищенням рівня загальної антиоксидантної активності в сироватці крові експериментальних тварин.
2. Введення діабетичним щурам із гі-

поестрогенією сполуки ПЕ0607, як і 17 β -естрадіолу, призводить до відновлення активності NO-синтази в судинах до контрольного рівня, що може свідчити про її позитивний вплив на ендотеліальну функцію.

3. Отримані дані свідчать про перспективність застосування сполуки ПЕ0607 як потенційного гендерно-специфічного засобу профілактики та лікування діабетичних серцево-судинних ускладнень у жінок із гіпоестрогенією.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sena CM, Pereira AM, Seia R. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(12):2216-2231.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.08.006
2. Miller VM, Duckles SP. *Pharmacol Rev* 2008; 60(2):210-241.doi.org/10.1124/pr.107.08002
3. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. *Circulation* 2012; 126(8):934-941.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086660
4. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(6):474-480.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.01.008
5. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, et al. *Circulation* 2003; 107(1):43-48.doi.org/10.1161/01.CIR.0000042701.17528.95
6. Newton KM, Lacroix AZ, Heckbert SR, et al. *Diabetes Care* 2003; 26(10):2810-2816.doi.org/10.2337/diacare.26.10.2810
7. Gorbenko NI, Taran KV, Jaremenko FG. Liky — ljudyni: materialy 27-i' nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastju, *Harkiv*, 2010: 32-33.
8. Taran KV, Gorbenko NI, Ivanova OV, Jaremenko FG. *Probl Endokryn Patologii'* 2011; 1:32-39.
9. Gorbenko NI, Taran KV, Ivanova OV, et al. Materialy VII nac. z'i'zdu farmacevtiv Ukrainy, *Harkiv*, 2010:32.
10. Patent 96493 Sposib modeljuvannja cukrovogo dia-betu 2 typu za umov deficytu estrogeniv.
11. Arutjunjan AV, Dubinina EE, Zybins NN. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okislenija i antioksidantnoj sistemy organizma: Metod. Rekomendacii, *Sankt-Peterburg*, 2000: 104 p.
12. Nowell S, Leakey J, Warren J, et al. *J Biol Chem* 1998; 273(50):33342-33346.doi.org/10.1074/jbc.273.50.33342
13. Berger V, Gelger R, Hess J, et al. *Amer J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1493-1499.doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.9908137
14. Glans S. Mediko-biologičeskaja statistika, *Moskva*, 1998: 459 p.
15. Keating ST, El-Osta A. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5(4):399-412.doi.org/10.1007/s12265-012-9380-9
16. Gorbenko NI. 100 izbrannyh lekcij po jendokri-nologii, *Har'kov*, 2009: 600-606.
17. Lyle AN, Griendling KK. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21:269-280.doi.org/10.1152/physiol.00004.2006
18. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. *Physiol Rev* 2007; 87(1):315-424.doi.org/10.1152/physrev.00029.2006
19. Ndisang JF. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: doi: 10.1155/2010/359732.
20. Wang CY, Chau LY. *Chang Gung Med J* 2010; 33(1):13-23.

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ЕСТРОГЕНІВ НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІАБЕТИЧНИХ ЩУРІВ ІЗ ГІПОЕСТРОГЕНІЄЮ

Кіпріч Т. В., Горбенко Н. І., Боріков О. Ю., Іванова О. В., Таран К. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
kiprichtv@mail.ru

Проведено дослідження впливу селективного модулятора естрогенових рецепторів похідного естрадіолу ПЕ0607 — у порівнянні з 17β -естрадіолом на біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції в овариєктомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу. Встановлено, що введення діабетичним щурам із гіпоестрогенією сполуки ПЕ0607, як і 17β -естрадіолу, супроводжується зниженням концентрації дієнових кон'югатів і підвищенням рівня загальної антиоксидантної активності в сироватці крові, а також відновлює активність NO8209;синтази до контрольного рівня в судинах експериментальних тварин. Отримані дані свідчать про перспективність застосування сполуки ПЕ0607 як потенційного гендерно-специфічного засобу профілактики та лікування діабетичних серцево-судинних ускладнень у жінок із гіпоестрогенією.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, дефіцит естрогенів, ендотеліальна дисфункція, похідне естрадіолу.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ЭСТРОГЕНОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС С ГИПОЭСТРОГЕНИЕЙ

Киприч Т. В., Горбенко Н. И., Бориков А. Ю., Иванова О. В., Таран К. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
kiprichtv@mail.ru

Проведено исследование влияния селективного модулятора эстрогеновых рецепторов — производного эстрадиола ПЭ0607 — на биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у овариэктомированных крыс на фоне сахарного диабета 2 типа. Установлено, что введение диабетическим крысам с гипоэстрогенией соединения ПЭ0607, как и 17β -эстрадиола, сопровождается снижением концентрации диеновых конъюгатов и повышением уровня общей антиоксидантной активности в сыворотке крови, а также восстанавливает активность NO-синтазы до контрольного уровня в сосудах экспериментальных животных. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения ПЭ0607 как потенциального гендерно-специфического средства для профилактики и лечения диабетических сердечно-сосудистых осложнений у женщин с гипоэстрогенией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дефицит эстрогенов, эндотелиальная дисфункция, производное эстрадиола.

THE IMPACT OF EXOGENOUS ESTROGENS ON BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETIC RATS WITH HYPOESTROGENIA

T. V. Kiprich, N. I. Gorbenko, O. Y. Borikov, O. V. Ivanova, K. V. Taran

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
kiprichtv@mail.ru

It was investigated the impact of selective estrogen receptor modulator PE0607 comparing to 17β -estradiol on the biochemical markers of endothelial dysfunction in ovariectomized rats with type 2 diabetes. It was established that injection of PE0607 as well as 17β -estradiol decreases lipid peroxidation first products in serum and increases serum whole antioxidant activity and NO-synthase activity in vessels of experimental rats. These results justify the perspectives of compound PE0607 use as a potential gender-specific agent for prevention and treatment of diabetic cardiovascular disorders in women with hypoestrogenia.

Key words: type 2 diabetes, estrogen deficiency, endothelial dysfunction, estradiol derivative.