

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ —
НО-СИНТАЗИ ТА ГЕМОКСИГЕНАЗИ
В ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ***

Боріков О. Ю., Горбенко Н. І., Іванова О. В., Таран К. В., Літвінова Т. С., Кіприч Т. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
iper_biochem@ukr.net*

Відомо, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань у жінок репродуктивного віку значно нижчий у порівнянні з чоловіками, що обумовлено вазопротекторним ефектом естрогенів, тоді як втрата ендогенних естрогенів під час менопаузи у жінок асоціюється з негативним впливом на серцево-судинну систему та нівелює гендерні відмінності в частоті кардіоваскулярної патології [1]. В той же час цукровий діабет (ЦД) посилює атерогенну дію інших чинників ризику та знижує протективний ефект естрогенів, що призводить до диспропорційного зростання серцево-судинних катастроф у жінок та чоловіків [2]. Так, смертність внаслідок ішемічної хвороби серця у жінок із діабетом підвищується в 2–5 рази, тоді як у чоловіків відмічається збіль-

шення в 1–3 рази у порівнянні з особами без діабету [3]. Гендерні відмінності щодо негативного впливу ЦД обумовлені більш виразними проявами у жінок таких чинників кардіоваскулярного ризику, як ожиріння, гіпертонія, атерогенна дисліпідемія та прозапальний стан, що може бути пов'язано з нейтралізацією у них кардіо- та вазопротекторних ефектів ендогенних естрогенів. Слід зазначити, що на сьогоднішній день гендерні особливості розвитку діабетичних макросудинних ускладнень та роль статевих гормонів у цих процесах залишається мало з'ясованою та суперечливою.

Ендотеліальна дисфункція, яка полягає в порушенні балансу між продукцією вазоконстрикторів і вазодилататорів та щільно пов'язана з розвитком оксидативного стре-

* Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою лабораторії біохімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення біохімічних та функціональних порушень, які обумовлюють статевий диморфізм основних чинників кардіоваскулярного ризику за умов цукрового діабету 2 типу», (державний реєстраційний №0116U000332).

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 29.08.2018.

су, відіграє ключову роль у патогенезі діабетичних макросудинних ускладнень [4].

Одним із потужних вазорелаксантів, який дуже чутливий до порушення окисного гомеостазу, є оксид нітрогену (NO). Останній утворюється в ендотелії та гладеньких м'язах судин за участю синтази оксиду нітрогену (NO-синтази).

Привертає увагу той факт, що провідним механізмом кардіопротекторного ефекту естрогенів вважається їх здатність підвищувати синтез та біодоступність оксиду нітрогену [5]. Так, було встановлено, що естрогени підвищують рівень NO-синтази шляхом посилення експресії цього ферменту, а також стимулюють її активність за рахунок посттрансляційних модифікацій [6]. Також, естрогени можуть опосередковано підвищувати біодоступність оксиду нітрогену, зменшуючи продукцію активних форм кисню (АФК) в ендотелії судин [7] та посилюючи синтез ферментів антиоксидантного захисту, включаючи індукцію білну ізоформу гемоксигенази [8].

На сьогоднішній день накопичено велику кількість експериментальних доказів

того, що активація гемоксигенази в судинах запобігає розвитку гіпертензії, індукованої інсулінорезистентністю і гіперпродукцією АФК [9]. Гемоксигеназа каталізує деградацію гема з утворенням заліза, оксиду карбону (CO) і білівердину, який швидко перетворюється в білірубін. Кожен із цих продуктів може позитивно впливати на ендотеліальну функцію. Так, білірубін може не тільки безпосередньо нейтралізувати O_2^- , але також гальмувати його продукцію, знижуючи активність НАД (Ф) Н-оксидаз [10]. Монооксид вуглецю, зв'язуючись із гуанілатциклазою, може ініціювати вазодилатацию за умов зниження продукції та/або біодоступності оксиду нітрогену [11, 12]. Раніше було показано, що фармакологічна індукція гемоксигенази запобігає ураженню ендотелію та порушенню васкулярної функції у тварин із цукровим діабетом 2 типу [13].

Метою даної роботи був порівняльний аналіз змін активності NO-синтази та гемоксигенази в судинах самців та самиць щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Щурів утримували в стандартних умовах віварію при природному освітленні та харчовому режимі, рекомендованому для даного виду тварин. Дослідження проводилися відповідно до національних Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, що узгоджується з Директивою Ради ЄС № 86/609/ЄЕС про зближення законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети, та вимогами GLP [14].

ЦД 2 типу моделювали у самців та самиць щурів в два етапи. Інсулінорезистентність індукували протягом шести тижнів за допомогою висококалорійної дієти, яка складалася із 15 % жиру, 25 % сахарози, 1 % жовчних кислот та 56,5 % стандартної їжі [15]. Контрольні (інтактні) тварини отримували стандартну дієту віварію.

На другому етапі відносну інсуліновою недостатність моделювали через шість

тижнів після початку експерименту щурам, які отримували висококалорійну дієту, внутрішньочеревним введенням цитратного розчину стрептозотоцину в дозі 25 мг/кг маси тіла один раз на тиждень протягом двох тижнів. Контрольні тварини за аналогічною схемою отримували внутрішньочеревно цитратний буфер [15].

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

Систему вазодилатації характеризували за показниками активності NO-синтази та гемоксигенази в гомогенаті судин експериментальних тварин [16, 17]. Кількість білку в гомогенаті судин визначали за методом Лоурі [18].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознаки в виборці здійснювали за допомогою

критерію Шапіро-Уїлка. Для множинних порівнянь даних з нормальним розподілом проводили параметричний двофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосову-

вали метод Ст'юдента-Н'юмена-Кейлса. Розходження вважали статистично значущим при ($p < 0,05$) [19].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При моделюванні ЦД 2 типу розвиток відносної інсулінової недостатності в експериментальних щурів було верифіковано за зростанням рівня базальної глікемії до 8 ммоль/л. В результаті проведених досліджень було встановлено, що рівень базальної гіперглікемії у діабетичних щурів не залежить від статі, оскільки не відмічалось вірогідної різниці в концентрації глюкози в крові натще у самиць та самців (табл. 1). Також не було виявлено статистично значущих відмінностей у динаміці глікемії та площині під глікемічними кривими під час проведення ВЧТТГ у щурів різної статі за умов експериментального діабету (див. табл. 1).

Встановлено, що в інтактних самиць щурів активність NO-синтази в гомогенаті судин на 39 % перевищує аналогічний показник в інтактних самців (табл. 2). Отримані дані добре узгоджуються з результатами інших досліджень, які доводять наявність статевого диморфізму в активності ендотеліальної NO-синтази [20].

Посилена активність NO-синтази в ендотелії судин самиць, насамперед, може бути обумовлена більш високим рівнем естрогенів, які стимулюють активність цього ферменту на всіх рівнях регуляції, включаючи транскрипцію, трансляцію та пост-трансляційну модифікацію білка. Хоча раніше було показано, що андрогени, зокрема

Таблиця 1

Показники вуглеводного гомеостазу в самиць та самців щурів із цукровим діабетом 2 типу, ($X \pm Sx$), $n = 6$

Показник	Інтактний контроль		Діабет	
	самці	самиці	самці	самиці
Базальна глікемія, ммоль/л	5,00 ± 0,16	4,27 ± 0,20	8,10 ± 0,98 ¹⁾	8,15 ± 0,61 ¹⁾
Площа під глікемічною кривою під час ВЧТТГ, ммоль/л×хв	934,73 ± 51,15	982,90 ± 81,15	1802,65 ± 76,08 ¹⁾	1606,31 ± 163,77 ¹⁾

Примітки:

¹⁾ Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «Інтактний контроль» відповідної статі, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2

Активність NO-синтази та гемоксигенази в гомогенаті судин самиць та самців щурів із цукровим діабетом 2 типу, ($X \pm Sx$), $n = 6$

Показник	Інтактний контроль		Діабет	
	самці	самиці	самці	самиці
Активність NO-синтази, нмоль/хв/мг _{білка}	41,30 ± 2,48	57,29 ± 3,59 ²⁾	21,24 ± 0,94 ¹⁾	25,34 ± 3,62 ¹⁾
Активність гемоксигенази, нмоль/хв/мг _{білка}	36,44 ± 1,91	34,64 ± 3,60	55,54 ± 3,67 ¹⁾	79,54 ± 1,40 ^{1) 2)}

Примітки:

¹⁾ Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «Інтактний контроль» відповідної статі, $p \leq 0,05$;

²⁾ Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для самців відповідної групи, $p \leq 0,05$.

тестостерон, також можуть підвищувати експресію NO-синтази, цей ефект є менш виразним, ніж в естрогенів, та у значній мірі опосередкований локальним перетворенням тестостерону на естрадіол у клітинах-мішенях.

Встановлено, що ЦД 2 типу спричиняє майже дворазове зниження активності NO-синтази в гомогенаті судин у щурів незалежно від статі (див. табл. 2) Отримані данні дозволяють припустити, що зниження активності NO-синтази в судинах за умов цукрового діабету обумовлено розвитком гіперглікемії. Раніше було встановлено, що активація гексозамінового шляху, індукованого високим рівнем глюкози, призводить до посиленого гликозилювання молекули NO-синтази по залишкам серину, зокрема, у позиції Ser1177, який є критичним для активації цього ферменту шляхом фосфорилування за участю протеїнкінази Akt [21]. Остання є основним тригером трансдукції внутрішньоклітинного сигналіngu та опосередковує швидку негеномну регуляцію активності NO-синтази.

Таким чином, отримані результати можуть свідчити про те, що ЦД спричиняє зниження вазопротекторної дії естрогенів, яка пов'язана з регуляцією NO-синтази у самиць, та призводить до зменшення статевих відмінностей в розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Встановлено, що на відміну від NO-синтази, активність гемоксигенази в гомогенаті судин не залежала від статі в інтактних тварин (див. табл. 2). В той же час, ЦД 2 типу спричиняв підвищення активності гемоксигенази у тварин обох статей, причому більш виразним воно було у самиць (на 130 % у порівнянні з 53 % у самців) (див. табл. 2).

Ключовим фактором, який визначає зміни активності гемоксигенази у діабетичних тварин, можна вважати розвиток оксидативного стресу. Відомо, що АФК, утворення яких збільшується за умов гіперглікемії, активують низку адаптивних захисних реакцій, включаючи експресію генів ферментів антиоксидантного захисту в клітинах ендотелію [22], які спрямовані на мінімізацію ушкоджень судин.

Більшість ферментів антиоксидантного захисту регулюються транскрипційним фактором NRF-2 (nuclear factor E2-related factor 2), який в неактивному стані локалізований у складі білкового комплексу в цитозолі. Підвищення концентрації АФК призводить до активації NRF-2 та його транслокації до ядра, де він зв'язується з промоторами генів, які мають антиоксидант-респонсивний елемент (ARE). Серед ферментів антиоксидантного захисту, експресія яких регулюється NRF-2, можна виділити γ -глутамілцистеїнсинтазу, супероксиддисмутазу 2, глутатіонпероксидазу, каталазу та гемоксигеназу 1 [23]. Додатковим шляхом регуляції транскрипційної активності NRF-2 є її фосфорилування сигнальними протеїнкіназами. Так, показано, що активація кінази глікогенсинтази 3 β (GSK3 β) та залежна від неї активація нерцепторної тирозинкінази Fyn призводить до фосфорилування NRF-2 по залишку тирозину 568, його експорту з ядра та подальшої деградації [24]. З іншого боку, фосфорилування NRF-2 по залишку серину 60 за участю протеїнкінази C δ призводить до посилення його імпорту в ядро та транскрипційної активності [25].

Можна припустити, що більш виразне підвищення активності гемоксигенази, яке спостерігалось у діабетичних самиць щурів у порівнянні з самцями (див. табл. 2), обумовлено здатністю естрогенів посилювати експресію даного ферменту за умов оксидативного стресу, індукованого гіперглікемією. Ймовірний механізм дії естрогенів на активність гемоксигенази включає активацію транскрипційного фактору NRF-2 за участю мембранного рецептору естрогенів GPR 30 та протеїнкінази Akt.

Можна припустити, що за умов ЦД більш висока активність гемоксигенази в судинах самиць у порівнянні з самцями обумовлена впливом естрогенів, які забезпечують більш високу резистентність до дії оксидативного стресу, індукованого гіперглікемією.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що за фізіологічних умов активність NO-синтази в судинах самиць щурів є істотно вищою у порівнянні з самцями.

Цей ефект, насамперед, обумовлений більш високим рівнем естрогенів та є одним із ключових механізмів, що пояснює відносно низький ризик кардіоваскулярних патологій у жінок у порівнянні з чоловіками.

В той же час, за умов ЦД спостерігається зниження активності NO-синтази в різній мірі в судинах самиць та самців, що нівелює статеві відмінності в активності даного ферменту. Останнє дозволяє припустити, що ЦД спричиняє значні метаболічні порушення, викликані гіперглікемією та інсулінорезистентністю в судинах, що призводить до зниження продукції оксиду нітрогену, не залежно від рівня естрогенів.

Встановлено, що підвищення активності гемоксигенази в судинах у відповідь

на розвиток оксидативного стресу, індукованого гіперглікемією, є більш виразним у самиць щурів.

Оскільки одним із продуктів гемоксигеназної реакції є оксид карбону (II), який проявляє вазорелаксуючу активність, можна припустити, що за умов цукрового діабету драматичне зниження продукції оксиду нітрогену (II) може частково компенсуватися посиленням синтезу оксиду карбону (II).

Слід зазначити, що більш виразне компенсаторне підвищення синтезу оксиду карбону на тлі зменшення продукції оксиду нітрогену може сприяти зниженню ендотеліальної дисфункції у жінок із ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що за фізіологічних умов активність NO-синтази в судинах самиць щурів є істотно вищою у порівнянні з самцями.
2. ЦД 2 типу спричиняє зниження активності NO-синтази в різній мірі в судинах самиць та самців, що нівелює статеві відмінності в активності даного ферменту.
3. Визначено, що на відміну від NO-синтази, активність гемоксигенази в гомогенаті судин не залежить від статі в інтактних тварин
4. ЦД 2 типу призводить до більш виразного підвищення активності гемоксигенази в судинах самиць у порівнянні з самцями щурів.
5. Більш виразне підвищення активності гемоксигенази на тлі зменшення активності NO-синтази можна розглядати як компенсаторний механізм, який сприяє зниженню ендотеліальної дисфункції у жінок за умов ЦД 2 типу.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Maric-Bilkan C. *Clin Sci* 2017; 131 (9): 833-846. doi: 10.1042/CS20160998.
2. Leosdottir M, Willenheimer R, Persson M, Nilsson PM. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 118. doi: 10.1186/1475-2840-10-118.
3. Williams LJ, Nye BG, Wende AR. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017; 32 (2): 171-179. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.171.
4. Odegaard A, Jacobs Jr, Sanchez O. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 51. doi: 10.1186/s12933-016-0369-6.
5. Stirone C, Boroujerdi A, Duckles SP, Krause DN. *Molec Pharmacol* 2005; 67 (1): 105-113.
6. Rahimian R, Chan L, Goel A, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322 (2): 373-379.
7. Hernández I, Delgado JL, Díaz J, et al. *Amer J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279 (5): R1599-R1605.
8. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S. *Circ Res* 2003; 93 (2): 170-177.
9. Marcantoni E, Di Francesco L, Totani L, et al. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012; 98: 122-128. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.01.006.
10. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29 (2): 74-85. doi: 10.1016/j.tem.2017.11.005.
11. Chandrakumar L, Bagyánszki M, Oxid Z, et al. *Med Cell Longev* 2017; 2017 (4): F1158-F1165. doi: 10.1155/2017/1890512.
12. Failli P, Vannacci A, Di Cesare Mannelli L, et al. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26 (4): 285-292. doi: 10.1007/s10557-012-6400-6.
13. Velmurugan GV, Sundaresan NR, Gupta MP, White C. *Cardiovascular Res* 2013; 100: 143-150. doi: 10.1093/cvr/cvt125.
14. Rjeznikov OG. *Endokrynologija* 2003; 8 (1): 142-145.
15. Lin S, Yang J, Wu G, et al. *J Biomed Sci* 2010; 17 (1): 46-56. doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S46.

16. Berger V, Gelger R, Hess J, et al. *Amer J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (6): 1493-1499.
17. Nowell S, Leakey J, Warren J, et al. *J Biol Chem* 1998; 273 (50): 33342-33346.
18. Lowry O, Rosenbrought N, Farr A. *J Biol Chem* 1951; 193 (1): 265-270.
19. Glans S. Mediko-biologicheskaja statistika, Moskva, 1998: 459 p.
20. Cattaneo MG, Vanetti C, Decimo I, et al. *Scientific Reports* 2017; 7: 9612-9625. doi: 10.1038/s41598-017-10139-x.
21. Beleznaia T, Bagia Z. *Vascul Pharmacol* 2012; 56: 115-117. doi: 10.1016/j.vph.2011.11.003.
22. Zimmermann K, Baldinger J, Mayerhofer B, et al. *Free Radic Biol Med* 2015; 88: 417-426. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.030.
23. Velmurugan GV, Sundaresan NR, Gupta MP, White C. *Cardiovasc Res* 2013; 100: 143-150. doi: 10.1093/cvr/cvt125.
24. K.Niture S, Khatri R, Jaiswal AK. *Toxicol Report* 2014; 66 (8): 36-44. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.06.002.
25. Niture SK, Jain AK, Jaiswal AK. *J Cell Science* 2009; 122: 4452-4464. doi: 10.1242/jcs.058537.

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ — NO-СИНТАЗИ ТА ГЕМОКСИГЕНАЗИ В ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

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

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
iper_biochem@ukr.net*

Досліджено вплив цукрового діабету (ЦД) 2 типу на маркери ендотеліальної дисфункції — NO-синтазу та гемоксигеназу у щурів в залежності від статі. Визначено, що за фізіологічних умов активність NO-синтази в судинах самиць щурів є істотно вищою у порівнянні з самцями, а ЦД 2 типу спричиняє зниження активності NO-синтази в різній мірі в судинах самиць та самців, що нівелює статеві відмінності в активності даного ферменту. Встановлено, що на відміну від NO-синтази, активність гемоксигенази в гомогенаті судин не залежить від статі в інтактних тварин, а ЦД 2 типу призводить до більш виразного підвищення активності гемоксигенази в судинах самиць у порівнянні зі самцями щурів. Можна припустити, що більш виразне підвищення активності гемоксигенази на тлі зменшення активності NO-синтази є компенсаторним механізмом, який сприяє зниженню ендотеліальної дисфункції у жінок за умов ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, статеві відмінності, ендотеліальна дисфункція, NO-синтаза, гемоксигеназа, щури.

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ — NO-СИНТАЗЫ И ГЕМОКСИГЕНАЗЫ У КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Бориков А. Ю., Горбенко Н. И., Иванова О. В.,
Таран Е. В., Литвинова Т. С., Киприч Т. В.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского» АМН Украины,
г. Харьков, Украина
iper_biochem@ukr.net*

Изучено влияние сахарного диабета (СД) 2 типа на маркеры эндотелиальной дисфункции — NO-синтазу и гемоксигеназу, у крыс в зависимости от пола. Установлено, что в физиологических условиях активность NO-синтазы в сосудах самок крыс существенно выше по сравнению с самцами, а СД 2 типа приводит к снижению активности NO-синтазы в разной степени в сосудах самок и самцов, что нивелирует половые различия в активности данного фермента. Показано, что в отличие от NO-синтазы, активность гемоксигеназы в гомогенате сосудов не зависит от пола у интактных животных, а СД 2 типа приводит к более существенному повышению активности данного фермента в сосудах самок по сравнению с самцами крыс. Можно предположить, что более значительное повышение активности гемоксигеназы на фоне уменьшения активности NO-синтазы является компенсаторным механизмом, способствующим снижению эндотелиальной дисфункции у женщин с СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, половые различия, эндотелиальная дисфункция, NO-синтаза, гемоксигеназа, крысы.

**SEX DIFFERENCES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS —
NITRIC OXIDE SYNTHASE AND HEME OXYGENASE IN RATS
WITH 2 TYPE DIABETES MELLITUS**

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

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
ipep_biochem@ukr.net*

The effect of type 2 diabetes on the markers of endothelial dysfunction — nitric oxide synthase and heme oxygenase has been studied in rats, depending on sex. It was established that the activity of nitric oxide synthase in the blood vessels of female rats is significantly higher in comparison with males under physiological conditions. Type 2 diabetes leads to the different depression of the nitric oxide synthase activity in the blood vessels of females and males, which eliminates sexual differences in the activity of this enzyme. It was found that in contrast to nitric oxide synthase, the activity of heme oxygenase in vascular homogenate does not depend on the sex of intact animals. Type 2 diabetes leads to more expressive increase in heme oxygenase activity in female blood vessels compared to male rats. We can suppose that a more pronounced elevation of the heme oxygenase activity in case of a decrease the nitric oxide synthase activity is a compensatory mechanism for reducing of endothelial dysfunction in women with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, sex differences, endothelial dysfunction, nitric oxide synthase, heme oxygenase, rats.