

**ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ НОВОГО ПОХІДНОГО 17 $\beta$ -ЕСТРАДІОЛУ — ПЕ0607 ЩОДО РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ В ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ**

Горбенко Н. І., Таран К. В., Боріков О. Ю., Іванова О. В., Яременко Ф. Г.

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

Відомо, що інсулінорезистентність, яка є однією з основних складових метаболічного синдрому, може бути не тільки генетично детермінована, але й індукована гормональним дисбалансом та зовнішніми чинниками, до яких належать висококалорійна дієта та малорухливий спосіб життя. Встановлено, що споживання їжі з високим вмістом насичених жирів призводить як до розвитку ожиріння за рахунок високої калорійності, так і суттєво погіршує чутливість до інсуліну, підвищує рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів низької густини [1]. У свою чергу дієта з високим вмістом сахарози або фруктози також спричиняє розвиток інсулінорезистентності, гіпертригліцеридемії та гіпертензії, тобто метаболічні порушення, які підвищують ризик кардіоваскулярних захворювань [2].

У жінок в постменопаузальний період виникає додатковий незалежний чинник ризику серцево-судинною патології — дефіцит естрогенів, який може посилювати негативний вплив інших чинників, зокрема висококалорійної дієти, та призводити до дисрегуляції обмінних процесів і розвитку таких складових метаболічного синдрому, як інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, прозапальний стан, порушення гемостазу, ендотеліальної дисфункції [3].

Відомо, що навіть незначні порушення тиреоїдної функції можуть супроводжува-

тися зростанням кардіометаболічного ризику. Оскільки субклінічний гіпотиреоз, розповсюдженість якого складає від 2 до 20% загальної популяції, переважно зустрічається у жінок, старших за 50 років, його можна розглядати в якості ще одного чинника, що індукує розвиток постменопаузального метаболічного синдрому [4].

Таким чином, підвищення кардіоваскулярного ризику у жінок після менопаузи може бути результатом окремого або комбінованого впливу дефіциту естрогенів, малорухливого способу життя, гіпотиреозу, високоуглеводної та високожирової дієти.

Слід зазначити, що хоча наявність зв'язку між дефіцитом естрогенів та гіпотиреозом, а також їх негативний вплив на серцево-судинну систему у постменопаузальний період не викликає сумніву, суперечливість клінічних та експериментальних даних обумовлюють необхідність пошуку нових високо селективних препаратів для профілактики та терапії основних чинників ризику кардіоваскулярної патології у жінок похилого віку.

Метою даної роботи було вивчення особливостей впливу похідного 17 $\beta$ -естрадіолу — сполуки ПЕ0607 на основні компоненти метаболічного синдрому, індукованого комбінованою висококалорійною дієтою у сполученні з тиреостатиком, на тлі дефіциту естрогенів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилися відповідно до Національних загальних етичних принципів експериментів на тваринах, що узгоджуються з Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [5].

Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії у статевозрілих щурів під легким ефірним наркозом [6].

Метаболічний синдром індукували утриманням тварин протягом трьох тижнів на комбінованій дієті (КД), яка складалася, крім звичайного раціону віварію, з 20 г жиру, 0,1 г мерказолілу, 5 г холестерину, 1 г глутамату натрію, 5 г глюкози та 5 г цукрози, 4 мл Твін 80, 6 мл пропіленгликолю та 8 г NaCl на день [7].

Суспензію 17 $\beta$ -естрадіолу або його похідного ПЕ0607 вводили перорально за допомогою зонду в дозах 0,2 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом трьох тижнів, починаючи з першого дня експерименту [8]. Як контроль використовували інтактних щурів.

Наприкінці експерименту стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та під час внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г на кг маси тіла). Коефіцієнт чутливості до інсуліну оцінювали за допомо-

гою короткого інсулінового тесту (0,5 Од/кг маси тіла) [9]. Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г». Площі під глікемічними кривими при проведенні ВЧТТГ розраховували за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab».

Серед інтегральних показників визначали масу тіла, відносну масу матки та масу вісцерального жиру, яку розраховували як суму епігонадального, епінефрального та мезентерального жиру.

Рівень тригліцеридів та загального холестерину в сироватці крові оцінювали спектрофотометричними методами [10, 11].

Рівень стабільних метаболітів оксиду нітрогену (NO<sub>x</sub>) в сироватці крові визначали за допомогою реактиву Грісса після відновлення нітратів металічним цинком [12].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики. Характер розподілу ознаки в виборці визначали 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 [13]. Дані подаєні як  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що утримання тварин на комбінованій дієті призводить до погіршення толерантності до вуглеводів в оваріектомованих щурів, про що свідчило достовірне підвищення площі під відповідними глікемічними кривими при проведенні ВЧТТГ (табл. 1).

В групі тварин, що отримували плацебо, також спостерігали значне зниження коефіцієнта чутливості до інсуліну, що свідчить про розвиток інсулінорезистентності (див. табл. 1).

Швидкий розвиток інтолерантності до вуглеводів та зниження чутливості до ін-

суліну за умов даної моделі метаболічного синдрому, насамперед, обумовлений поєднанням естрогендефіцитного стану, комбінованої висококалорійної дієти та гіпотиреозу. Відомо, що тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у регуляції катаболізму ліпідів та вуглеводів у скелетних м'язах, які відповідають за 75% інсулін-залежного захвату глюкози з крові, зокрема підвищують транслокацію GLUT-4 до плазматичної мембрани, стимулюють біогенез мітохондрій, синтез ферментів циклу трикарбонових кислот та  $\beta$ -окиснення, а також компонентів дихального ланцюга мітохондрій [14, 15]. Таким чином, можна припустити, що гіпоти-

Вплив сполуки ПЕ0607 та 17 $\beta$ -естрадіолу на показники глюкозного гомеостазу в оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом (n = 6)

Група	Площа під глікемічною кривою, ммоль/л·хв.	Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %
Інтактний контроль	484,89 $\pm$ 27,61	53,68 $\pm$ 1,98
Оварієктомія	546,59 $\pm$ 30,23	54,69 $\pm$ 2,75
Оварієктомія + КД + плацебо	653,46 $\pm$ 31,82 <sup>1) 2)</sup>	41,72 $\pm$ 2,10 <sup>1) 2)</sup>
Оварієктомія + КД + 17 $\beta$ -естрадіол	791,43 $\pm$ 25,03 <sup>1) 2) 3)</sup>	30,19 $\pm$ 3,40 <sup>1) 2) 3)</sup>
Оварієктомія + КД + ПЕ0607	593,38 $\pm$ 26,22 <sup>1) 3) 4)</sup>	52,09 $\pm$ 2,23 <sup>3) 4)</sup>

П р и м і т к а. <sup>1)</sup> Статистично значущі відмінності від показників групи «інтактний контроль»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>2)</sup> статистично значущі відмінності від показників групи «оварієктомія»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>3)</sup> статистично значущі відмінності від показників групи «оварієктомія + КД + плацебо»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>4)</sup> статистично значущі відмінності від показників групи «оварієктомія + КД + 17 $\beta$ -естрадіол»,  $p \leq 0,05$ .

реоз призводить до зниження окисної ємності мітохондрій та, як наслідок, накопичення нейтральних ліпідів у м'язовій тканині за умов висококалорійної дієти. Останнє, як відомо, є одним з ключових патогенетичних механізмів інсулінорезистентності.

Дефіцит естрогенів також сприяє порушенню глюкозного гомеостазу в експериментальних тварин. Раніше нами було встановлено, що утримання оварієктомованих щурів на високожировій дієті протягом 8 тижнів призводить до зниження толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну [16]. У дослідженнях інших авторів було показано, що введення естрадіолу щурам та мишам із інсулінорезистентністю підвищує вміст IRS-1, фосфорильованої форми Akt та відновлює чутливість до інсуліну у м'язах [17, 18]. Естрадіол також поліпшував глюкозний гомеостаз у старих самиць щурів за рахунок підвищення вмісту глюкозного транспортера GLUT-4 у плазматичній мембрані міоцитів [19]. Експерименти з використанням трансгенних тварин та селективних модуляторів естрогенових рецепторів показали, що позитивний ефект естрогенів щодо чутливості до інсуліну у м'язах опосередковано рецептором  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) [20, 21].

Привертає увагу той факт, що застосування екзогенного 17 $\beta$ -естрадіолу в оварієктомованих тварин із метаболічним синдромом не тільки не запобігало підвищенню площі під глікемічними кривими та зниженню коефіцієнта чутливості до інсуліну, а навпаки — посилювало розвиток інтолерантно-

сті до вуглеводів та інсулінорезистентності (див. табл. 1).

Отримані результати, на перший погляд, суперечать даним щодо позитивного впливу естрогенів на глюкозний гомеостаз, які були наведені вище. В той же час, вони співпадають з результатами досліджень, у яких було показано, що короткострокове введення високих доз 17 $\beta$ -естрадіолу оварієктомованим щурам, на відміну від тривалого використання гормону, знижує чутливість до інсуліну та експресію і транслокацію GLUT-4 в скелетних м'язах [22]. У даному випадку діабетогенний ефект естрогенів опосередковано рецептором  $\beta$  (ER $\beta$ ), зв'язування з яким гальмує експресію GLUT-4 у м'язовій та жировій тканині [23] та негативно впливає на експресію PPAR $\gamma$  в адипоцитах, що індукуює розвиток інсулінорезистентності [24].

В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що введення сполуки ПЕ0607 оварієктомованим тваринам із метаболічним синдромом гальмує розвиток інтолерантності до вуглеводів та інсулінорезистентності, підтвердження чому було зниження площини під глікемічними кривими під час ВЧТТГ та підвищення коефіцієнта чутливості до інсуліну до рівня показників в групі інтактного контролю (див. табл. 1). Отримані дані певною мірою можуть свідчити на користь більш високої спорідненості сполуки ПЕ0607 до ER $\alpha$ , аніж до ER $\beta$ , що є вагомою перевагою у порівнянні з 17 $\beta$ -естрадіолом.

Підтвердженням селективного впливу

сполуки ПЕ0607 на естрогенові рецептори також є відсутність стимулюючого ефекту на проліферативні процеси у матці, відносна вага якої не відрізнялась від показників в групі оваріектомованих тварин, що отримували плацебо. Слід зазначити, що при застосуванні  $17\beta$ -естрадіолу спостерігали майже дворазове підвищення даного показника (табл. 2).

Відомо, що вісцеральне ожиріння щільно пов'язано з іншими компонентами метаболічного синдрому, такими як інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіпертензія, протромботичний та прозапальний стан.

Регулюючий вплив естрогенів щодо структури та функції жирової тканини полягає у запобіганні накопиченню вісцерального жиру, підвищенні чутливості до лептину, зниженні активності ліпопротеїніпази в жировій тканині та попередженні розвитку інсулінорезистентності [25].

У постменопаузальний період зниження продукції естрогенів у поєднанні з малоактивним способом життя та висококалорійною дієтою призводить до збільшення маси вісцерального жиру, акумуляції ліпідів та підвищення ризику кардіоваскулярних захворювань. Також відомо, що у пацієнтів із клінічним гіпотиреозом часто спостерігається надлишок маси тіла та ожиріння. Одним з провідних механізмів порушення обмінних процесів у жировій тканині за умов гіпотиреозу є зниження експресії транскрипційного фактора PPAR $\gamma$  та роз'єднуючого протеїну UCP 3, що, в свою

чергу, призводить до порушення мітохондріальної функції та накопичення нейтральних ліпідів у адипоцитах [26].

Встановлено, що через 2 тижні утримання оваріектомованих тварин на комбінованій висококалорійній дієті із залученням тиреостатика приріст маси тіла був на 45 % вище, аніж в групі інтактного контролю (див. табл. 2). Збільшення відносної ваги вісцерального жиру майже вдвічі свідчить про розвиток абдомінального ожиріння за умов даної експериментальної моделі.

Застосування як  $17\beta$ -естрадіолу, так і сполуки ПЕ0607 гальмувало розвиток вісцерального ожиріння у оваріектомованих щурів із метаболічним синдромом, про що свідчило достовірне зниження приросту маси тіла та відносної ваги вісцерального жиру в порівнянні з групою плацебо (див. табл. 2).

Одним із незалежних чинників ризику серцево-судинної патології, який є складовою метаболічного синдрому, виступає гіпертригліцеридемія. Існують повідомлення про зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові постменопаузальних жінок, який може бути обумовлений дефіцитом естрогенів [27].

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що утримання оваріектомованих тварин на комбінованій дієті призводить до підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові у порівнянні з інтактними тваринами та оваріектомованими тваринами, які отримували стандартну дієту (табл. 3). Застосування  $17\beta$ -естрадіолу не

Т а б л и ц я 2

**Вплив сполуки ПЕ0607 та  $17\beta$ -естрадіолу на інтегральні показники в оваріектомованих щурів із метаболічним синдромом (n = 6)**

Група	Приріст маси тіла, %	Відносна маса вісцерального жиру, %	Відносна маса матки, %
Інтактний контроль	5,23 ± 0,73	3,32 ± 0,30	0,279 ± 0,064
Оваріектомія	5,90 ± 0,81	3,30 ± 0,27	0,040 ± 0,004 <sup>1)</sup>
Оваріектомія + КД + плацебо	11,78 ± 0,75 <sup>1) 2)</sup>	7,13 ± 0,55 <sup>1) 2)</sup>	0,04 ± 0,003 <sup>1)</sup>
Оваріектомія + КД + $17\beta$ -естрадіол	8,21 ± 0,82 <sup>1) 2) 3)</sup>	5,93 ± 0,48 <sup>1) 2) 3)</sup>	0,085 ± 0,013 <sup>1) 2) 3)</sup>
Оваріектомія + КД + ПЕ0607	7,64 ± 0,51 <sup>1) 2) 3)</sup>	5,04 ± 0,39 <sup>1) 2) 3)</sup>	0,05 ± 0,004 <sup>1) 4)</sup>

Примітка. Як у табл. 1.

**Вплив сполуки ПЕ0607 та 17 $\beta$ -естрадіолу на показники ліпідного обміну та концентрацію стабільних метаболітів оксиду нітрогену в сироватці крові оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом (n = 6)**

Група	Тригліцериди, ммоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л	NO <sub>x</sub> , мкмоль/л
Інтактний контроль	0,54 ± 0,05	1,56 ± 0,05	29,03 ± 2,50
Оварієктомія	0,44 ± 0,04	1,80 ± 0,16	31,83 ± 3,43
Оварієктомія + КД + плацебо	0,82 ± 0,12 <sup>1) 2)</sup>	2,49 ± 0,10 <sup>1) 2)</sup>	16,34 ± 2,38 <sup>1) 2)</sup>
Оварієктомія + КД + 17 $\beta$ -естрадіол	0,78 ± 0,11 <sup>1) 2)</sup>	2,75 ± 0,21 <sup>1) 2)</sup>	28,10 ± 2,90 <sup>3)</sup>
Оварієктомія + КД + ПЕ0607	0,47 ± 0,03 <sup>3) 4)</sup>	2,75 ± 0,19 <sup>1) 2)</sup>	29,73 ± 5,15 <sup>3)</sup>

Примітка. Як у табл. 1.

впливало на гіпертригліцеридемію, індуковану комбінованою дієтою, тоді як рівень тригліцеридів у тварин, які отримували сполуку ПЕ0607, не відрізнявся від показників в групі інтактного контролю. Оскільки основним джерелом тригліцеридів натще є їх продукція печінкою, отримані результати добре узгоджуються з гіпотезою селективності сполуки ПЕ0607 по відношенню до ER $\alpha$ . Раніше було показано, що селективний агоніст ER $\alpha$  — пропілпіразолтріол модулює активність генів, які залучені до метаболізму ліпідів у печінці, знижуючи синтез ліпідів та посилюючи їх транспорт [28]. В той же час стимуляція ER $\beta$  сприяє накопиченню тригліцеридів у печінці та розвитку стеатогепатозу [29].

Встановлено, що в оварієктомованих тварин із метаболічним синдромом рівень загального холестерину підвищувався у 1,5 разів як у порівнянні з інтактними, так і оварієктомованими тваринами, що одержували стандартну дієту (див. табл. 3). Застосування 17 $\beta$ -естрадіолу та сполуки ПЕ0607 суттєво не впливало на рівень гіперхолестеринемії, індукованої комбінованою висококалорійною дієтою із залученням тиреостатика. Виходячи з цього, можна припустити,

що розвиток гіперхолестеринемії за даних умов обумовлено, перш за все, гіпотиреозним станом, який супроводжується зниженням кліренсу холестерину внаслідок зменшення рецепторів до ліпопротеїнів низької густини та гальмуванням їх ліполізу в печінці [30].

На сьогодні не викликає сумніву, що розвиток ендотеліальної дисфункції є ініціюючим кроком в патогенезі атеросклерозу та серцево-судинних катастроф. Ендотеліальна дисфункція, насамперед, пов'язана зі зниженням продукції та/ або біодоступності оксиду нітрогену, який є не тільки потужним вазоділататором, але також гальмує агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладеньких м'язів судин [31].

Нами встановлено, що як застосування 17 $\beta$ -естрадіолу, так і сполуки ПЕ0607 підвищує концентрацію стабільних метаболітів оксиду нітрогену у порівнянні з групою плацебо (див. табл. 3). Отримані дані добре узгоджуються з відомим фактом вазопротекторної дії естрогенів, яка реалізується, переважно, за рахунок посилення продукції оксиду нітрогену внаслідок посттранскрипційної активації (негеномний ефект) ендотеліальної ізоформи NO-синтази [32].

## ВИСНОВКИ

1. Застосування похідного естрадіолу — сполуки ПЕ0607 в оварієктомованих тварин із метаболічним синдромом, індукованим висококалорійною дієтою

на тлі гіпотиреозу, сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну, зниженню вісцерального ожиріння, гіпертригліцериде-

- мії, підвищенню продукцію оксиду нітрогену та не супроводжується стимулюванням проліферативних процесів у матці.
2. Виявлений селективний вплив похідного естрадіолу ПЕ0607 на основні чин-

ники кардіометаболічного ризику свідчить про перспективність його застосування як потенційного кардіопротекторного засобу за умов постменопаузального метаболічного синдрому на тлі гіпофункції щитоподібної залози.

## ЛІТЕРАТУРА

- Riccardi, G.* Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome [Text] / G. Riccardi, R. Giacco, A. A. Rivellese // Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 23, № 4. — P. 447–456.
- Rutledge, A. C.* Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms [Text] / A. C. Rutledge, K. Adeli // Nutr. Rev. — 2007. — Vol. 65. — P. S13–S23.
- Zárate, A.* The metabolic syndrome in postmenopausal women. Clinical implications [Text] / A. Zárate, L. Basurto, M. Hernández // Gac. Med. Mex. — 2003. — Vol. 139, № 6. — P. 625–628.
- Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management [Text] / M. I. Surks, E. Ortiz, G. H. Daniels [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 228–238.
- Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
- Западнюк, И. П.* Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте [Текст] / И. П. Западнюк, В. Ю. Западнюк, Е. А. Захария. — К.: Гос. мед. изд-во УССР, 1962. — 253 с.
- Development of Wistar rat model of insulin resistance [Text] / A. Jing, N. Wang, M. Yang [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, № 24. — P. 3675–3679.
- Effects of estrogens on learning of rats with chronic brain cholinergic deficit in Morris water maze [Text] / T. V. Mukhina [et al.] // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. — 2003. — Vol. 53, № 2. — P. 208–214.
- The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp [Text] / A. Akinmokun [et al.] // Diabet. Med. — 1992. — Vol. 9, № 4. — P. 432–437.
- Fletcher, M. J.* A colorimetric method for estimating serum triglycerides [Text] / M. J. Fletcher // Clin. Acta. — 1969. — Vol. 22. — P. 393–397.
- Прохорова, М. И.* Большой практикум по углеводному и липидному обмену [Текст] / М. И. Прохорова, З. Н. Тушикова. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1965. — 218 с.
- Орлова, Е. А.* Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности [Текст] / Е. А. Орлова // Укр. жур. експерим. медицины. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 79–82.
- Гланс, С.* Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланс; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
- The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats [Text] / G. Dimitriadis, M. Parry-Billings, S. Bevan [et al.] // Europ. J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 27. — P. 475–483.
- Weitzel, J. M.* Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone [Text] / J. M. Weitzel, K. A. H. Iwen, H. J. Seitz // Exp. Physiol. — 2003. — Vol. 88. — P. 121–128.
- Вплив похідного естрадіолу ПЕ0607 на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності за умов гіпоестрогенії у щурів [Текст] / Н. І. Горбенко, К. В. Таран, О. Ю. Боріков [та ін.] // Пробл. ендокрин. патології. — 2009. — № 3. — С. 104–107.
- 17beta-Estradiol and/or progesterone protect from insulin resistance in STZ-induced diabetic rats [Text] / P. Ordonez, M. Moreno, A. Alonso [et al.] // J. Steroid Biochem. Molec. Biol. — 2008. — Vol. 111. — P. 287–294.
- Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice [Text] / E. Riant, A. Waget, H. Cogo [et al.] // Endocrinology. — 2009. — Vol. 150. — P. 2109–2117.
- Chronic 17beta-estradiol treatment improves skeletal muscle insulin signaling pathway components in insulin resistance associated with aging [Text] / M. Moreno, P. Ordonez, P. Alonso [et al.] // Age. — 2010. — Vol. 32. — P. 1–13.
- Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha [Text] / R. P. Barros, U. F. Machado, M. Warner, J. A. Gustafsson // Proc. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103. — P. 1605–1608.
- In vivo stimulation of estrogen receptor increases insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake [Text] / B. K. Gorres, G. L. Bomhoff, J. K. Morris, P. C. Geiger // J. Physiol. — 2011. — Vol. 589. — P. 2041–2054.
- Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4 [Text] / R. P. Barros, A. Morani, A. Moriscot, U. F. Machado // Mol. Cell. Endocrinol. — 2008. — Vol. 295. — P. 24–31.
- Barros, R. P.* Estrogen Receptors and the Metabolic Network [Text] / R. P. Barros, J.-A. Gustafsson // Cell. Metabol. — 2001. — Vol. 14. — P. 289–299.

24. Metabolic actions of estrogen receptor beta (ER-beta) are mediated by a negative cross-talk with PPARgamma [Text] / A. Foryst-Ludwig, M. Clemenz, S. Hohmann [et al.] // *PLoS Genet.* — 2008. — Vol. 4. — P. 1–16.
25. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin [Text] / D. J. Clegg, L. M. Brown, S. C. Woods, S. C. Benoit // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55. — P. 978–987.
26. Yen, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action [Text] / P. M. Yen // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81. — P. 1097–1142.
27. Carr, M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause [Text] / M. C. Carr // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 2404–2411.
28. The estrogen receptor alpha-selective agonist propyl pyrazole triol improves glucose tolerance in ob/ob mice; potential molecular mechanisms [Text] / L. Lundholm, G. Bryzgalova, H. Gao [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 199. — P. 275–286.
29. The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene [Text] / S. A. Wiseman, J. T. Powell, S. E. Humphries, M. Press // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1993. — Vol. 77. — P. 108–112.
30. Estrogen receptor alpha-mediated adiposity-lowering and hypocholesterolemic actions of the selective estrogen receptor modulator acolbifene [Text] / C. Lemieux, D. Phaneuf, F. Labrie [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2005. — Vol. 29. — P. 1236–1244.
31. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease [Text] / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* — 2007. — Vol. 87. — P. 315–424.
32. Estrogen receptor activation of phosphoinositide-3 kinase, akt, and nitric oxide signaling in cerebral blood vessels: rapid and long-term effects [Text] / C. Stirone, A. Boroujerdi, S. P. Duckles, D. N. Krause // *Mol. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 67. — P. 105–113.

## ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ НОВОГО ПОХІДНОГО 17 $\beta$ -ЕСТРАДІОЛУ — ПЕ0607 ЩОДО РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ В ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

Горбенко Н. І., Таран К. В., Боріков О. Ю., Іванова О. В., Яременко Ф. Г.

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

Досліджено протективний ефект сполуки ПЕ0607 стосовно розвитку метаболічного синдрому, індукованого висококалорійною дієтою із включенням тиреостатика, в оваріектомованих щурів. Встановлено, що застосування сполуки ПЕ0607 сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну, зниженню вісцерального ожиріння, гіпертригліцеридемії, підвищенню продукцію оксиду нітрогену та не супроводжується стимулюванням проліферативних процесів у матці. Виявлений селективний вплив похідного естрадіолу ПЕ0607 на основні чинники кардіометаболічного ризику свідчить про перспективність його застосування як потенційного кардіопротекторного засобу за умов постменопаузального метаболічного синдрому на тлі гіпофункції щитоподібної залози.

**К л ю ч о в і с л о в а:** метаболічний синдром, дефіцит естрогенів, гіпотиреоз, похідне естрадіолу.

**ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 17 $\beta$ -ЭСТРАДИОЛА —  
PE0607 НА РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ  
ГИПОТИРЕОЗА У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС**

Горбенко Н. И., Таран К. В., Бориков А. Ю., Иванова О. В., Яременко Ф. Г.

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

Исследовано протективное влияние соединения PE0607 на развитие метаболического синдрома, индуцированного высококалорийной диетой с включением тиреостатика, у овариэктомированных крыс. Установлено, что применение соединения PE0607 улучшает толерантность к углеводам и чувствительность к инсулину, снижает висцеральное ожирение, гипертриглицеридемию, повышает продукцию оксида азота и не оказывает стимулирующего влияния на пролиферативные процессы в матке. Выявленное селективное влияние производного эстрадиола PE0607 на основные факторы кардиометаболического риска свидетельствует о перспективности его применения как потенциального кардиопротекторного препарата при постменопаузальном метаболическом синдроме на фоне гипофункции щитовидной железы.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** метаболический синдром, дефицит эстрогенов, гипотиреоз, производное эстрадиола.

**THE PROTECTIVE EFFECT OF 17 $\beta$ -ESTRADIOL DERIVATIVE — PE0607 ON THE  
METABOLIC SYNDROME MANIFESTATION IN OVARIECTOMIZED RATS WITH  
HYPOTHYROIDISM**

N. I. Gorbenko, K. V. Taran, A. U. Borikov, O. V. Ivanova, F. G. Yaremenko

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The protective effect of compound PE0607 on the metabolic syndrome manifestation induced by high-calorie diet with thyreostatic was investigated in the rats with estrogen deficiency. It was established that PE0607 administrations delayed the development of insulin resistance, improved glucose intolerance, decreased visceral fat weights and hypertriglycerides, promotes the products of nitric oxide. In addition, uterine weight was not affected by compound PE0607. The revealed selective effect of compound PE0607 on major factors of cardiometabolic risk justify the perspectives as potential cardioprotective agent for the treatment of metabolic syndrome in postmenopausal women with hypothyroidism.

**K e y w o r d s:** metabolic syndrome, estrogen deficiency, hypothyroidism, estradiol derivative.