

**ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ ПОХІДНОГО ЕСТРАДІОЛУ ПЕ0607 ЩОДО РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЯВІВ СИНДРОМУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЮ ДІЄТОЮ У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЖІНОК**

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

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

Зміни гормонального профілю внаслідок дефіциту естрогенів у жінок в постменопаузальний період призводять до дисрегуляції обмінних процесів та розвитку таких складових метаболічного синдрому, як інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, прозапальний стан, порушення гемостазу, ендотеліальна дисфункція [1]. У зв'язку з цим ризик інфаркту міокарда та інсульту за наявності метаболічного синдрому підвищується втричі, а смертність від серцево-судинних захворювань збільшується вдвічі [2]. Дефіцит естрогенів ВООЗ розглядає як додатковий чинник кардіометаболічного ризику, підтвердженням чого є впровадження спеціального терміну «постменопаузальний метаболічний синдром» [3].

В останні роки було встановлено, що спектр можливого впливу естрадіолу на функціонування серцево-судинної системи включає: поліпшення ліпідного профілю за рахунок зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності та підвищення концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності, регулювання гемостатичних факторів, рівня глюкози та інсуліну, ендотеліальних факторів (зниження рівня ендотеліну, підвищення рівнів оксиду нітрогену і простагландинів), пригнічення оксидативного стресу та неоангіогенезу [4]. Все це свідчить про доцільність застосування замісної гормональної терапії (ЗГТ) з метою профілактики та послаблен-

ня кардіоваскулярної патології у жінок після менопаузи. Між тим, під час нещодавно проведених широкомасштабних досліджень (Heart Estrogen Progestin Replacement Study та Women's Health Initiative) із застосування ЗГТ у постменопаузальних жінок були отримані несподівані результати, які свідчать про можливість зниження інсулінорезистентності та ризику розвитку ЦД 2 типу у даної категорії жінок, але не підтверджують превентивний та терапевтичний ефект стосовно розвитку серцево-судинних захворювань [5]. Крім того, такі побічні ефекти ЗГТ, як канцерогенний потенціал, збільшення маси тіла, тромбози та інше також свідчать про необхідність пошуку альтернативних методів профілактики та терапії постменопаузального метаболічного синдрому. Одним з таких методів може бути використання сполук, здатних селективно модулювати дію естрогенних рецепторів. Вважають, що розробка таких модуляторів дозволить створити новий клас кардіопротекторних засобів для постменопаузальних жінок без ризику розвитку негативних побічних ефектів, притаманних ЗГТ.

Раніше нами було показано, що сполука ПЕ0607 — оригінальне похідне  $17\beta$ -естрадіолу з антиоксидантними властивостями запобігає розвитку основних проявів метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою: інсулінорезистентності, інтолерантності до глюкози, дисліпідемії, оксидативного та нітрозивного стресу. Крім того.

ця речовина, на відміну від  $17\beta$ -естрадіолу, суттєво не впливає на проліферативні процеси у матці [6], що може суттєво знизити ризик побічних ефектів при її клінічному використанні.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії у 3-місячних щурів під легким ефірним наркозом [7].

Через два тижні після хірургічного втручання розпочинали індукцію метаболічного синдрому хронічним (протягом двох місяців) надходженням фруктози із питною водою в концентрації 200 г/л [8]. Дієту, на якій утримували тварин, не змінювали.

$17\beta$ -естрадіол або його похідне ПЕ0607 у дозі 0,2 мг/кг маси тіла вводили перорально за допомогою зонду один раз на добу протягом восьми тижнів, починаючи з першого дня експерименту [9]. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо (водний 1% розчин диметилсульфоксиду).

Наприкінці експерименту стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г на кг маси тіла) та за рівнем фруктозаміну в сироватці крові [10]. Чутливість до інсуліну визначали за допомогою внутрішньочеревного тесту толерантності до інсуліну (ВЧТТІ) (інсулін 0,5 Од/кг маси тіла, глюкоза 2 г/кг через 10 хв. після введення інсуліну) [11]. Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним мето-

Метою даної роботи було дослідження впливу сполуки ПЕ0607 на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності іншого генезу, а саме індукованого високофруктозною дієтою у оваріектомованих щурів.

дом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г».

Площі під глікемічними кривими (ППК) при проведенні ВЧТТГ та ВЧТТІ розраховували за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab».

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

Рівень тригліцеридів та загального холестерину в сироватці крові визначали за допомогою стандартних аналітичних методів [12, 13].

Рівень стабільних метаболітів оксиду нітрогену  $\text{NO}_x$  в сироватці крові визначали за допомогою реактиву Грісса після відновлення нітратів металічним цинком [14].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики. Для визначення характеру розподілу отриманих результатів дослідження використовували критерій Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу проводили дисперсійний аналіз ANOVA, для множинного порівняння використовували критерій Н'юмана-Кайлса [15]. Розходження вважали статистично значущим при  $P < 0,05$ . Дані представлені як  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведенного дослідження було встановлено, що через два місяці утримання тварин на високофруктозній дієті рівень глікемії натще в жодній з експериментальних груп не відрізнявся від контролю (табл. 1).

В той же час, при проведенні ВЧТТГ та ВЧТТІ було виявлено розвиток інтолерантності до вуглеводів та зниження чутливо-

сті до інсуліну в оваріектомованих щурів, які отримували фруктозу та плацебо, що підтверджується більш високими показниками площини під відповідними глікемічними кривими відносно тих, що спостерігали у контрольній групі (див. табл. 1).

Можливим механізмом розвитку інсулінорезистентності за умов високофруктозної дієти вважається зниження активності глю-

Вплив сполуки ПЕ0607 та  $17\beta$ -естрадіолу на показники глюкозного гомеостазу у експериментальних щурів ( $n = 6$ )

Група	Базальна глікемія ммоль/л	Концентрація фруктозаміну, ммоль/л	ППК під час ВЧТТГ, ммоль/л·хв	ППК під час ВЧТТІ, ммоль/л·хв
Інтактний контроль	4,30 ± 0,16	1,64 ± 0,20	560,5 ± 39,2	373,6 ± 27,8
Оварієктомія	4,58 ± 0,21	1,55 ± 0,21	540,2 ± 31,6	427,8 ± 28,1
Оварієктомія + ВФД + плацебо	4,33 ± 0,17	2,20 ± 0,19 <sup>1)</sup>	719,5 ± 37,2 <sup>1)</sup>	536,1 ± 31,3 <sup>1)</sup>
Оварієктомія + ВФД + $17\beta$ -естрадіол	4,31 ± 0,23	1,64 ± 0,18 <sup>3)</sup>	484,6 ± 22,4 <sup>3)</sup>	399,47 ± 15,7 <sup>3)</sup>
Оварієктомія + ВФД + ПЕ0607	4,06 ± 0,19	1,69 ± 0,23 <sup>3)</sup>	571,1 ± 61,6 <sup>3)</sup>	366,6 ± 19,7 <sup>3)</sup>

Примітка. <sup>1)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «інтактний контроль»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>2)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>3)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія + ВФД + плацебо»,  $p \leq 0,05$ .

кокінази та активація глюкозо-6-фосфатази — ферментів, що регулюють метаболізм вуглеводів у печінці [16], а також порушення ранніх етапів трансдукції інсулінового сигналу, зокрема процесів фосфорилування інсулінового рецептора та інсулін-рецепторного субстрату (IRS-1) [17].

Слід зазначити, що сам по собі дефіцит естрогенів, без поєднання з високофруктозною дієтою, не призводив до розвитку інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів, що співпадає з результатами наших попередніх досліджень, в яких дефіцит естрогенів супроводжувався зниженням чутливості до інсуліну лише в поєднанні з високожировим навантаженням [6].

Порушення глюкозного гомеостазу також підтверджувалося підвищенням рівня фруктозаміну в сироватці крові оварієктомованих тварин, які отримували плацебо (див. табл. 1). Слід зазначити, що зростання концентрації фруктозаміну може бути наслідком безпосереднього посилення початкових реакцій неферментативного глікозилювання за умов хронічного надходження високих доз фруктози.

Пероральне введення сполуки ПЕ0607 або  $17\beta$ -естрадіолу протягом восьми тижнів гальмувало розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози у тварин із метаболічним синдромом, про що свідчи-

ло суттєве зменшення площі під глікемічними кривими під час ВЧТТГ та ВЧТТІ в порівнянні з показниками групи, що отримувала плацебо (див. табл. 1).

Підтвердженням відтворення естрогендефіцитного стану у експериментальних тварин було майже чотирьохразове зниження маси матки після двосторонньої оварієктомії (табл. 2). Введення ПЕ0607 оварієктомованим щурам, на відміну від  $17\beta$ -естрадіолу, не призводило до суттєвого підвищення маси даного органу, що може свідчити про відсутність у вказаній сполуки виразного стимулюючого впливу на проліферативні процеси в ендометрії.

Відомо, що основним проявом постменопаузального метаболічного синдрому є зростання маси тіла за рахунок збільшення кількості жиру із формуванням абдомінально-вісцерального ожиріння, що пов'язують із змінами енергетичного балансу, регуляції жирових клітин, впливом факторів росту, підвищеною глюкокортикоїдною стимуляцією, відносною гіперандрогенемією та ін. [18].

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що у оварієктомованих тварин, які перебували на стандартній дієті, не спостерігається зростання маси тіла відносно показників інтактного контролю (див. табл. 2).

Вплив сполуки ПЕ0607 та  $17\beta$ -естрадіолу на масу матки, приріст маси тіла та відносну масу вісцерального жиру в експериментальних щурів ( $n = 6$ )

Група	Відносна маса матки, %	Приріст маси тіла, %	Відносна маса, %			
			Епігона-дального жиру	Епінефрального жиру	Мезентерального жиру	Загального вісцерального жиру
Інтактний контроль	$0,214 \pm 0,027$	$13,72 \pm 1,22$	$2,83 \pm 0,61$	$0,96 \pm 0,31$	$0,69 \pm 0,08$	$4,48 \pm 0,96$
Оваріектомія	$0,048 \pm 0,004^{1)}$	$14,41 \pm 2,48$	$1,78 \pm 0,21$	$1,50 \pm 0,16$	$0,70 \pm 0,23$	$3,97 \pm 0,55$
Оваріектомія + ВФД + плацебо	$0,044 \pm 0,005^{1)2)}$	$28,92 \pm 2,24^{1)2)}$	$3,92 \pm 0,52^{2)}$	$2,81 \pm 0,38^{1)2)}$	$1,60 \pm 0,14^{1)2)}$	$8,34 \pm 0,97^{1)2)}$
Оваріектомія + ВФД + $17\beta$ -естрадіол	$0,115 \pm 0,010^{3)4)}$	$16,10 \pm 1,59^{3)}$	$2,44 \pm 0,40^{3)}$	$2,09 \pm 0,32$	$0,90 \pm 0,11^{3)}$	$5,44 \pm 0,71^{3)}$
Оваріектомія + ВФД + ПЕ0607	$0,071 \pm 0,016^{1)2)}$	$20,76 \pm 2,48^{3)}$	$2,18 \pm 0,29^{3)}$	$2,37 \pm 0,46$	$0,87 \pm 0,18^{3)}$	$5,42 \pm 0,84^{3)}$

Примітка. Як у табл. 1.

В той же час висококалорійна фруктозна дієта на тлі дефіциту естрогенів призвела до значного збільшення приросту маси тіла експериментальних тварин, що свідчить про розвиток ожиріння внаслідок порушення балансу між витратами та постачанням енергії з їжею.

Введення сполуки ПЕ0607 або естрадіолу протягом восьми тижнів гальмувало розвиток ожиріння у оваріектомованих щурів, що підтверджує клінічні дані щодо зниження маси тіла при застосуванні ЗГТ, що значною мірою обумовлено впливом терапії на обмінні процеси в жировій тканині і баланс енергії в організмі [19].

При визначенні складових вісцерального жиру було встановлено, що дефіцит естрогенів у сполученні із високофруктозною дієтою призводить до підвищення його загальної маси, переважно за рахунок епінефрального та мезентерального жиру (табл. 2). Введення сполуки ПЕ0607 або  $17\beta$ -естрадіолу запобігало розвитку вісцерального ожиріння, що підтверджувалося зниженням епігонадального та мезентерального жиру порівняно з групою, яка отримувала плацебо.

Одним із незалежних чинників ризику серцево-судинної патології як складової метаболічного синдрому є гіпертригліцеридемія, яка сприяє посиленому надходженню

ацильних залишків до тканин, зокрема серцевого м'яза, та індукує розвиток інсуліно-резистентності [20].

Відомо, що концентрація тригліцеридів та загального холестерину підвищується у крові постменопаузальних жінок, причому подальше зростання спостерігається за наявності ожиріння та корелює з його ступенем. В той же час, абдомінальний жир є джерелом вільних жирних кислот та сприяє активації синтезу тригліцеридів в печінці [21].

В результаті виконаних досліджень встановлено, що, незалежно від дієтичного навантаження, концентрація загального холестерину значно зростає в сироватці крові оваріектомованих тварин відносно показників інтактного контролю (табл. 3). В той же час, концентрація тригліцеридів підвищується лише за сполучення дефіциту естрогенів та високофруктозної дієти (див. табл. 3). Зміни загального холестерину та тригліцеридів, ймовірно, є наслідком порушення інсуліном регуляції процесів ліполізу та ліпогенезу за умов синдрому інсулінорезистентності на тлі дефіциту естрогенів.

Введення сполуки ПЕ0607 сприяло нормалізації ліпідного обміну, порушеного за умов метаболічного синдрому, про що свідчило значне зниження показників загального холестерину та тригліцеридів віднос-

Вплив сполуки ПЕ0607 та  $17\beta$ -естрадіолу на деякі показники ліпідного обміну в експериментальних щурів (n = 6)

Група	Загальний холестерин, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л
Інтактний контроль	$2,02 \pm 0,24$	$0,85 \pm 0,05$
Оваріектомія	$3,72 \pm 0,39$ <sup>1)</sup>	$0,87 \pm 0,03$
Оваріектомія + ВФД + плацебо	$3,88 \pm 0,28$ <sup>1)</sup>	$1,15 \pm 0,05$ <sup>1)2)</sup>
Оваріектомія + ВФД + $17\beta$ -естрадіол	$1,94 \pm 0,17$ <sup>3)</sup>	$1,11 \pm 0,09$ <sup>1)2)</sup>
Оваріектомія + ВФД + ПЕ0607	$2,41 \pm 0,12$ <sup>3)</sup>	$0,85 \pm 0,03$ <sup>3)</sup>

Примітка. Як у табл. 1.

Вплив сполуки ПЕ0607 та  $17\beta$ -естрадіолу на рівень метаболітів NO у сироватці крові експериментальних щурів (n = 6)

Група	NOx в сироватці, нмоль/мл
Інтактний контроль	$30,04 \pm 1,91$
Оваріектомія	$29,18 \pm 1,51$
Оваріектомія + ВФД + плацебо	$20,62 \pm 1,80$ <sup>1)2)</sup>
Оваріектомія + ВФД + $17\beta$ -естрадіол	$28,48 \pm 1,70$ <sup>3)</sup>
Оваріектомія + ВФД + ПЕ0607	$29,11 \pm 1,81$ <sup>3)</sup>

Примітка. Як у табл. 1.

но групи, яка отримувала плацебо (див. табл. 3). Використання  $17\beta$ -естрадіолу знижувало концентрацію загального холестерину в сироватці крові оваріектомованих щурів, які перебували на висококалорійній фруктозній дієті, але не запобігало розвитку гіпертригліцеридемії, що співпадає з клінічними даними щодо зростання рівня тригліцеридів при застосуванні естрогенів у ЗГТ [19].

Одним із основних чинників ризику розвитку постменопаузального метаболічного синдрому є ендотеліальна дисфункція, яка обумовлює прогресування гіпертонії та інших серцево-судинних захворювань.

Вважають, що одним з можливих механізмів реалізації вазопротекторного ефекту естрадіолу є його стимулюючий вплив на продукцію NO ендотеліальними клі-

тинами судин. Крім того антиоксидантний ефект естрадіолу може сприяти зниженню утворення супероксидного радикалу та підвищенню біодоступності NO за рахунок зменшення продукції пероксинітриду [22].

В результаті проведених досліджень було виявлено, що зниження концентрації стабільних метаболітів NO в сироватці крові спостерігається лише за умов дефіциту естрогенів у комбінації з високофруктозною дієтою (табл. 4), тоді як при використанні сполуки ПЕ0607 або  $17\beta$ -естрадіолу відмічали нормалізацію даних показників. Отримані результати можуть бути наслідком відновлення біодоступності NO під впливом досліджуваних речовин та свідчити на користь їх потенційного вазопротекторного ефекту.

## ВИСНОВКИ

1. Пероральне застосування сполуки ПЕ0607, подібно до  $17\beta$ -естрадіолу, сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну, зниженню приросту маси тіла, абдомінального ожиріння, гіперхолестеринемії та відновленню продукції оксиду нітрогену в оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою.
2. Сполука ПЕ0607, на відміну від  $17\beta$ -естрадіолу, гальмує розвиток гіпертригліцеридемії за умов синдрому інсулінорезистентності.
3. Перевагою сполуки ПЕ0607 над  $17\beta$ -естрадіолом є відсутність виразного стимулюючого впливу на проліферативні процеси у матці, що суттєво може знизити ризик побічних ефектів при її використанні.
4. Виявлені фармакологічні властивості сполуки ПЕ0607 свідчать про перспективність її використання як потенційного лікарського засобу для профілактики та лікування проявів постменопаузального метаболічного синдрому.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Jackson G. Gender differences in cardiovascular disease prevention [Text] / G. Jackson // *Menopause Int.* — 2008. — Vol. 14. — P. 13–17.
2. Wong N. D. Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management [Text] / N. D. Wong // *Амук. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2007. — Vol. 7, № 4. — P. 259–272.
3. Kaaja R. J. Metabolic syndrome and the menopause [Text] / R. J. Kaaja // *Menopause Int.* — 2008. — Vol. 14. — P. 21–25.
4. Dubey R. K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms [Text] / R. K. Dubey, E. K. Jackson // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. F365–F388.
5. Harman S. M. Estrogen replacement in menopausal women: recent and current prospective studies, the WHI and the KEEPS [Text] / S. M. Harman // *Gend Med.* — 2006. — Vol. 3, № 4. — P. 254–269.
6. 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. патол.* — 2009. — № 3. — С. 78–86.
7. 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.
8. Levi B. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats [Text] / B. Levi, M. Werman // *J. Nutrition.* — 1998. — Vol. 128, № 8. — P. 1442–1449.
9. 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.
10. Fructosamine test-plus, a modified fructosamine assay evaluated / J. Baker, P. Metcalf, R. Scragg, R. Johnson // *Clin. Chem.* — 1991. — Vol. 37, № 4. — P. 552–556.
11. The estrogen receptor -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.
12. Fletcher M. J. A colorimetric method for estimating serum triglycerides [Text] / M. J. Fletcher // *Clin. Acta.* — 1969. — Vol. 22. — P. 393–397.
13. 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.
14. Орлова Е. А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности [Текст] / Е. А. Орлова // *Укр. журн. експерим. медицини.* — 2002. — Т. 3, №1. — С. 79–82.
15. Гланс С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланс; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
16. Gerrits P. M. Diabetes and fructose metabolism [Text] / P. M. Gerrits, E. Tsalikian // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 1993. — Vol. 58, Suppl. 1. — P. 796S–799S.
17. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats [Text] / R. M. Bezerra, M. Ueno, M. S. Silva [et al.] // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130, № 10. — P. 1531–1535.
18. Menopause and risk factors for coronary heart disease [Text] / K. A. Matthews, E. Meilahn,

- L. H. Kuller [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321, № 10. — P. 641–646.
19. *Barrett-Connor E.* Hormone replacement therapy [Text] / E. Barret-Connorr // *BMJ.* — 2004. — Vol. 4, № 3. — P. 457–467.
20. *Szczepaniak L. S.* Myocardial triglycerides and systolic function in humans: *in vivo* evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging [Text] / L. S. Szczepaniak, R. L. Dobbins, G. J. Metzger // *Magn. Reson. Med.* — 2003. — Vol. 49. — P. 417–423.
21. *Trayhurn P.* Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ [Text] / P. Trayhurn, J. H. Beattie // *Proc. Nutr. Soc.* — 2001. — Vol. 60, № 3. — P. 329–339.
22. Estrogen receptor  $\alpha$  mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen [Text] / Z. Chen, I. S. Yuhanna, Z. Galcheva-Gargova [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 401–406.

### ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ ПОХІДНОГО ЕСТРАДІОЛУ ПЕ0607 ЩОДО РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЯВІВ СИНДРОМУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЮ ДІЄТОЮ У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

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

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

Досліджено ефект сполуки ПЕ0607 щодо розвитку метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою за умов гіпоестрогенії у щурів. Встановлено, що пероральне застосування речовини ПЕ0607 сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну, зниженню приросту маси тіла, абдомінального ожиріння, гіперхолестеринемії, нормалізує рівень тригліцеридів та відновлює продукцію оксиду нітрогену. Сполука ПЕ0607 не виказує виразного впливу на проліферативні процеси у матці, що може суттєво знизити ризик побічних ефектів при її використанні. Отримані результати обґрунтовують перспективність застосування даної сполуки для фармакологічної корекції метаболічних порушень, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, дефіцит естрогенів, похідне естрадіолу.

### ПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ ПРОИЗВОДНОГО ЭСТРАДИОЛА ПЕ0607 ОТНОСИТЕЛЬНО РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЙ ДИЕТОЙ У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

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

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

Исследовано влияние соединения ПЕ0607 на развитие метаболіческого синдрома, индуцированного высокофруктозной диетой в условиях гипоестрогении у крыс. Установлено, что пероральное применение соединения ПЕ0607 способствует улучшению толерантности к углеводам и чувствительности к инсулину, снижению прироста массы тела, абдомінального ожирения, гиперхолестеринемии, нормализует уровень триглицеридов и восстанавливает продукцию оксида азота. Соединение ПЕ0607 не оказывает значительного влияния на пролиферативные процессы в матке, что может существенно снизить риск побочных эффектов при его использовании. Полученные результаты обосновывают перспективность использования соединения ПЕ0607 для фармакологической коррекции метаболіческих нарушений, присущих постменопаузальному метаболіческому синдрому.

Ключевые слова: метаболіческий синдром, дефіцит естрогенов, производное эстрадиола.

**THE PROTECTIVE IMPACT OF ESTRADIOL DERIVATIVE PE0607 ON METABOLIC MANIFESTATIONS DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE SYNDROME IN OVARIECTOMIZED RATS FED ON HIGH-FRUCTOSE DIET**

**K. V. Taran, N. I. Gorbenko, O. V. Ivanova, F. G. Yaremenko**

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

The effect of compound PE0607 on the development of metabolic syndrome induced by chronic supplementation with high fructose diet was investigated in rats with estrogen deficiency. It was established that PE0607 administrations improves glucose intolerance, insulin sensitivity, decreases body and visceral fat weights, content of cholesterol, normalizes the concentration of triglycerides and increases production of the nitric oxide. In addition, uterine weight was not affected by compound PE0607 that may decrease the risks of adverse health effects. These results justify the perspectives of compound PE0607 use as the potential agent for the treatment of metabolic disturbances in postmenopausal women.

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