

# ВПЛИВ ПОХІДНОГО 17 $\beta$ -ЕСТРАДІОЛУ ПЕ0607 НА РОЗВИТОК МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

Таран К. В

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

Відомо, що ризик атеросклеротичних кардіоваскулярних захворювань суттєво підвищується за наявності метаболічного синдрому (МС), який включає атерогенну дисліпідемію, гіпертонію, порушений глюкозний гомеостаз, протромбічний та прозапальний стан навіть за відсутності цукрового діабету (ЦД) 2 типу [1]. В той же час на віддалених стадіях метаболічних порушень, які супроводжуються розвитком ЦД, вищезазначений ризик зростає в 3–4 рази [2]. Причому, смертність внаслідок серцево-судинних захворювань у постменопаузальних жінок в чотири рази вища у порівнянні з чоловіками аналогічного віку за наявності МС на тлі ЦД 2 типу [3].

Одним із факторів, які індують розвиток інсулінорезистентності та сполучених із нею метаболічних порушень, притаманних метаболічному синдрому, може бути підвищення рівня глюкокортикоїдів в організмі [4]. Причому ступінь порушень, зокрема вуглеводного обміну, значною мірою залежить від дози та тривалості впливу глюкокортикоїдів. Так, встановлено, що високі

дози дексаметазону, на відміну від низьких, спричиняють не тільки розвиток інсулінорезистентності, але й пригнічують синтез інсуліну, що призводить до базальної гіперглікемії, яка є характерною ознакою цукрового діабету [5].

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.

Метою даної роботи було визначення впливу похідного 17 $\beta$ -естрадіолу – сполуки ПЕ0607 на розвиток метаболічного синдрому на тлі цукрового діабету, індукованого високожировою дієтою у сполученні з дексаметазоном, у оваріектомованих щурів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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

Через два тижні після хірургічного втручання розпочинали індукцію метаболічного синдрому 12-тижневим утриманням тва-

рин на високожировій дієті (ВЖД) [8]. Для розвитку відносної інсулінової недостатності останні п'ять діб дослідження експериментальним тваринам вводили і. р. дексаметазон в дозі 1 мг/кг маси тіла [9].

Сполуку ПЕ0607 у дозі 0,2 мг/кг маси тіла в 1% розчині диметилсульфоксиду вводили щоденно перорально протягом всього експерименту. В якості контролю використовували псевдооперованих щурів, які за допомогою зонду отримували плацебо (водний 1% розчин диметилсульфоксиду) та знаходилися на стандартній дієті.

Стан глюкозного гомеостазу визначали за показниками базальної глікемії та під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла). Площу під глікемічними кривими (ППК) оцінювали за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Коефіцієнт чутливості до інсуліну визначали наприкінці експерименту за допомогою короткого інсулінового тесту (0,5 Од/кг маси тіла) [10].

В якості інтегральних показників визна-

чали масу тіла та масу загального вісцерального жиру, яку розраховували як суму епігонального, епінефрального та мезентерального жиру.

У сироватці крові визначали концентрацію неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК) [11] та тригліцеридів [12].

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) [13].

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 [14]. Результати наведені як середнє арифметичне ( $\bar{X}$ ) та його похибка ( $S_{\bar{X}}$ ). Розходження вважали статистично значущим при ( $P < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що через 11 тижнів утримання тварин на високожировій дієті рівень глікемії натще в жодній з експериментальних груп не відрізнявся від інтактного контролю (табл. 1).

В той же час при проведенні ВЧТТГ було виявлено, що високожирова дієта як у інтактних, так і оварієктомованих щурів спричиняє суттєве погіршення толерантності до вуглеводів, про що свідчило достовірне підвищення площі під відповідними глікемічними кривими відносно контрольних показників (див. табл. 1).

Застосування досліджуваної сполуки — ПЕ0607 призводило до нормалізації порушеної за умов надмірного споживання жирів глюкозної толерантності, що підтверджувалося зниженням площини під глікемічними кривими відносно показників у групі тварин, які отримували плацебо (див. табл. 1).

Отримані дані узгоджуються з результатами наших попередніх досліджень, в яких було встановлено, що терапевтичне перо-

ральне застосування похідного  $17\beta$ -естрадіолу — речовини ПЕ0607 значною мірою ослаблює розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів у оварієктомованих щурів на тлі високожирової дієти [6] та досліджень інших авторів, в яких використання іншого похідного  $17\beta$ -естрадіолу (за рахунок відновлення фосфорилювання протеїнкінази В) поліпшувало порушене за умов високожирової дієти проведення інсулінового сигналу в скелетних м'язах [15].

Слід зазначити, що лише дефіцит естрогенів, без поєднання з високожировою дієтою, не призводив до розвитку інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів, що співпадає з результатами попередніх досліджень, в яких гіпоестрогенія супроводжувалася зниженням чутливості до інсуліну тільки за умов надмірного споживання вуглеводів або жирів [6].

Відомо, що підвищений рівень глюкокортикоїдів призводить до розвитку інсулінорезистентності внаслідок порушення дії інсуліну щодо пригнічення продукції глюко-

**Вплив сполуки ПЕ0607 на показники глюкозного гомеостазу  
у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом,  
індукованим високожировою дієтою (n = 6)**

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Площа під глікемічною кривою, ммоль/л·хв.
Інтактний контроль	4,45 ± 0,19	706,1 ± 31,4
Псевдооперація + ВЖД	4,89 ± 0,22	1040,4 ± 94,0 <sup>1)3)</sup>
Оварієктомія	4,31 ± 0,43	641,9 ± 37,6 <sup>2)</sup>
Оварієктомія + ВЖД + плацебо	5,16 ± 0,36	1004,2 ± 57,3 <sup>1)3)</sup>
Оварієктомія + ВЖД + ПЕ0607	4,53 ± 0,16	737,0 ± 45,0 <sup>2)4)</sup>

П р и м і т к а. <sup>1)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи «інтактний контроль»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>2)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «псевдооперація + ВЖД»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>3)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>4)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія + ВЖД + плацебо»,  $p \leq 0,05$ .

**Вплив сполуки ПЕ0607 на показники глюкозного гомеостазу  
у оварієктомованих щурів із інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном  
на тлі високожирової дієти (n = 6)**

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Площа під глікемічною кривою, ммоль/л·хв.	Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %
Інтактний контроль	5,2 ± 0,4	783,7 ± 28,5	44,7 ± 1,3
Псевдооперація + дексаметазон	7,5 ± 0,3 <sup>1)</sup>	929,3 ± 53,1 <sup>1)</sup>	27,61 ± 2,6 <sup>1)</sup>
Псевдооперація + ВЖД + дексаметазон	8,1 ± 0,5 <sup>1)</sup>	1091,5 ± 95,8 <sup>1)</sup>	28,1 ± 2,1 <sup>1)</sup>
Оварієктомія + дексаметазон	7,7 ± 0,4 <sup>1)</sup>	897,9 ± 49,0 <sup>1)</sup>	30,2 ± 4,4 <sup>1)</sup>
Оварієктомія + ВЖД + плацебо + дексаметазон	8,2 ± 0,2 <sup>1)</sup>	1096,2 ± 108,6 <sup>1)</sup>	26,7 ± 3,2 <sup>1)</sup>
Оварієктомія + ВЖД + ПЕ0607 + дексаметазон	6,4 ± 0,3 <sup>1)5)</sup>	806,3 ± 53,9 <sup>3)5)</sup>	43,3 ± 2,3 <sup>2)3)4)5)</sup>

П р и м і т к а. <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 «псевдооперація + дексаметазон»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>3)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «псевдооперація + ВЖД + дексаметазон»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>4)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія + дексаметазон»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>5)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія + ВЖД + плацебо + дексаметазон»,  $p \leq 0,05$ .

зи печінкою та її утилізації периферичними тканинами, в першу чергу м'язами та жиром [16].

В результаті проведеного дослідження нами встановлено, що введення дексаметазону протягом 5 діб експериментальним щурам, які отримували як високожирову, так

і стандартну дієти, незалежно від рівня естрогенів, сприяє розвитку відносної інсулінової недостатності, про що свідчило підвищення глікемії натще порівняно з інтактним контролем. Використання сполуки ПЕ0607 сприяло зниженню базальної гіперглікемії, індукованої дексаметазоном (табл. 2). Крім

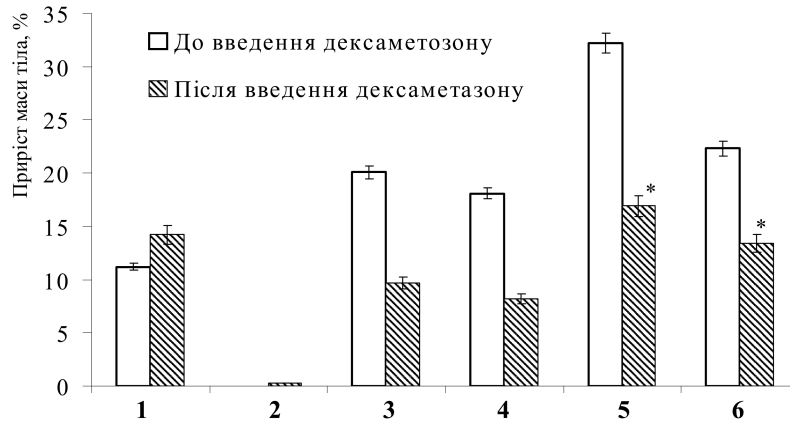


Рис. Вплив сполуки ПЕ0607 на приріст маси тіла у оварієктомованих (ОВ) щурів із інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном (Д) на тлі високожирової дієти (n = 6).

\* – статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія + ВЖД + плацебо + дексаметазон»,  $p < 0,05$ .

Групи: 1 – Інтактний контроль; 2 – Д; 3 – ВЖД + Д; 4 – Ов + Д; 5 – Ов + ВЖД + Д + плацебо; 6 – Ов + ВЖД + Д + ПЕ0607.

того, під час проведення тесту толерантності до вуглеводів у всіх піддослідних групах ми спостерігали достеменно підвищення площини під глікемічними кривими відносно показників інтактного контролю (табл. 2), що підтверджує розвиток інтолерантності до вуглеводів внаслідок введення дексаметазону. Слід зазначити, що даний ефект глюкокортикоїду не залежав від рівня естрогенів та особливостей дієти у експериментальних тварин.

Визначення інсулінорезистентності за допомогою короткого інсулінового тесту також підтвердило зменшення чутливості до інсуліну у щурів, які отримували дексаметазон, у порівнянні з інтактним контролем. Використання сполуки ПЕ0607 нормалізувало порушену толерантність до вуглеводів та поліпшувало чутливість до інсуліну (див. табл. 2).

Відомо, що високожирова дієта призводить до зростання маси тіла експериментальних тварин внаслідок гіперфагії, яка розвивається за рахунок центральної резистентності до анорексигенної дії інсуліну та зниження експресії анорексигенних пептидів у гіпоталамусі [17].

В результаті проведених досліджень встановлено, що окремий вплив як оварієктомії, так і високожирової дієти, призводить до вірогідного підвищення приросту маси тіла експериментальних тварин порів-

няно з групою інтактного контролю, тоді як сполучення вищезазначених факторів супроводжується аддитивністю їх ефектів. Слід зазначити, що використання сполуки ПЕ0607 гальмувало зростання маси тіла, індукованого високожировою дієтою у оварієктомованих щурів (рис.).

В той же час, після застосування дексаметазону, ми спостерігали деяке зниження маси тіла в усіх піддослідних групах, проте відмінності між групами, які спостерігали до введення глюкокортикоїду, зберігалася (див. рис.). Зменшення маси тіла під впливом дексаметазону в усіх експериментальних групах може бути обумовленим активацією катаболічних процесів, яку також констатували інші автори при застосуванні даного глюкокортикоїду в дозі 1 мг/кг протягом 5 днів [18].

Окрім впливу на глюкозний метаболізм, глюкокортикоїди відіграють важливу роль у регуляції ліпідного обміну в жировій тканині. Відомо, що вони стимулюють диференціацію адипоцитів, впливають на вивільнення адипокінів, таких як адипонектин, резистин, лептин, а також збільшують масу жиру [19, 20].

При визначенні маси усіх складових вісцерального жиру нами було встановлено, що ін'єкції дексаметазону призводять до підвищення його загальної кількості в усіх експериментальних групах, переважно за ра-

Відносна маса епігонадального, епінефрального, мезенерального та загального вісцерального жиру у оваріектомованих щурів із інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном на тлі високожирової дієти (n = 6)

Група	Відносна маса епігонадального жиру, %	Відносна маса епінефрального жиру, %	Відносна маса мезенерального жиру, %	Відносна маса загального вісцерального жиру, %
Інтактний контроль	1,07 ± 0,17	1,16 ± 0,19	0,57 ± 0,10	2,49 ± 0,44
Псевдооперація + дексаметазон	1,44 ± 0,35	0,95 ± 0,15	1,13 ± 0,09	4,52 ± 0,68
Псевдооперація + ВЖД + дексаметазон	2,24 ± 0,24	0,96 ± 0,10	0,94 ± 0,13	4,14 ± 0,42
Оваріектомія + дексаметазон	2,49 ± 0,26	0,81 ± 0,06	0,89 ± 0,07	4,12 ± 0,40
Оваріектомія + ВЖД + плацебо + дексаметазон	2,18 ± 0,29 <sup>1)</sup>	1,68 ± 0,19	1,77 ± 0,06 <sup>1)2)3)4)</sup>	5,63 ± 0,68 <sup>1)</sup>
Оваріектомія + ВЖД + ПЕ0607 + дексаметазон	1,01 ± 0,12 <sup>1)2)3)4)5)</sup>	1,12 ± 0,13	1,33 ± 0,10 <sup>1)2)3)5)</sup>	3,46 ± 0,46 <sup>1)5)</sup>

Примітка. Як у табл. 2.

Вплив сполуки ПЕ0607 на показники ліпідного обміну в сироватці крові оваріектомованих щурів із інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном на тлі високожирової дієти (n = 6)

Група	НЕЖК, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л
Інтактний контроль	0,29 ± 0,05	1,31 ± 0,14
Псевдооперація + дексаметазон	0,41 ± 0,08	1,35 ± 0,06
Псевдооперація + ВЖД + дексаметазон	0,65 ± 0,08	1,76 ± 0,12 <sup>1)2)</sup>
Оваріектомія + дексаметазон	0,42 ± 0,08	1,79 ± 0,06 <sup>1)2)</sup>
Оваріектомія + ВЖД + плацебо + дексаметазон	0,71 ± 0,09 <sup>1)2)3)4)</sup>	2,10 ± 0,22 <sup>1)</sup>
Оваріектомія + ВЖД + ПЕ0607 + дексаметазон	0,37 ± 0,07 <sup>3)5)</sup>	1,14 ± 0,18 <sup>3)4)5)</sup>

Примітка. Як у табл. 2.

жунок епігонадального та мезенерального жиру. Найбільше зростання спостерігалось у тварин, в яких дефіцит естрогенів був сполучений з високожировою дієтою (табл. 3), що корелює з максимальним зниженням чутливості до інсуліну у тварин цієї групи (див. табл. 2).

Показано, що введення сполуки ПЕ0607 запобігає розвитку вісцерального ожиріння, що підтверджувалося зниженням епігонадального та мезенерального жиру порівня-

но з групою, яка отримувала плацебо (див. табл. 3).

Відомо, що за умов дексаметазон-індукованої інсулінорезистентності підвищується ліполітична активність плазми крові, що призводить до швидкого зростання концентрації циркулюючих тригліцеридів та жирних кислот [21]. У свою чергу надмірне накопичення НЕЖК або їх продуктів індукує інсулінорезистентність в м'язах та печінці за рахунок порушень в проведенні сигналу ін-

суліну та його біологічної дії [22], впливає на патогенез складових метаболічного синдрому, зокрема на атерогенний ліпідний профіль, порушення інсулінової секреції, підвищує апоптоз панкреатичних бета-клітин і міоцитів [23, 24].

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що лише сполучення дексаметазону з високожировою дієтою або / та дефіцитом естрогенів призводить до розвитку гіпертригліцеридемії. Використання сполуки ПЕ0607 сприяло зниженню рівня тригліцеридів у сироватці крові експериментальних тварин відносно групи, яка отримувала плацебо (табл. 4).

Слід зазначити, що концентрація

НЕЖК в сироватці крові підвищувалася тільки у тварин, яких утримували на ВЖД, незалежно від насиченості організму естрогенами. Встановлено, що сполука ПЕ0607 запобігає зростанню рівня НЕЖК, що може свідчити про її позитивний вплив на ліпідний обмін за умов метаболічного синдрому на тлі гіперглікемії (табл. 4).

Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження похідного  $17\beta$ -естрадіолу ПЕ0607 як потенційного засобу для фармакологічної корекції метаболічних порушень, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому на тлі цукрового діабету.

## ВИСНОВКИ

1. Утримання експериментальних тварин на високожировій дієті викликає розвиток інсулінорезистентності, порушення толерантності до глюкози та ожиріння. Введення високих доз дексаметазону поглиблює метаболічні порушення, індуковані високожировою дієтою, у оварієктомованих щурів та призводить до розвитку відносної інсулінової недостатності, що підтверджується наявністю базальної гіперглікемії та порушеннями ліпідного обміну.
2. Профілактичне введення похідного естрадіолу — сполуки ПЕ0607 у оварієктомованих тварин із метаболічним синдромом на тлі гіперглікемії гальмує розвиток базальної гіперглікемії, поліпшує чутливість до інсуліну та толерантність до вуглеводів, зменшує вісцеральне ожиріння та гіпертригліцеридемію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Metabolic syndrome: at the crossroads of cardiovascular risk [Text] / A. Natali, G. Pucci, B. Boldrini, G. J. Schillaci // *Nephrol.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 29–38.
2. Cardiovascular risk and prevalence of metabolic syndrome by differing criteria [Text] / W. J. Li, H. Xue, K. Sun [et al.] // *Chin. Med. J.* — 2008. — Vol. 121, № 16. — P. 1532–1536.
3. *Kaaja R. J.* Metabolic syndrome and the menopause [Text] / R. J. Kaaja // *Menopause Int.* — 2008. — Vol. 14. — P. 21–25.
4. Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes [Text] / J. Buren, H. Liu, J. Jensen, J. W. Eriksson // *Europ. J. Endocrinol.* — 2002. — № 146. — P. 419–429.
5. *Adcock I. M.* New insights into the molecular mechanisms of corticosteroids actions [Text] / I. M. Adcock, G. Caramori, K. Ito // *Curr. Drug Targets.* — 2006. — № 7. — P. 649–660.
6. Вплив похідного естрадіолу ПЕ0607 на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності за умов гіпоестрогенії у щурів [Текст] / Н. І. Горбенко, К. В. Таран, О. Ю. Борилов [та ін.] // *Пробл. ендокрин. патології.* — 2009. — № 3. — С. 104–107.
7. *Западнюк И. П.* Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте [Текст] / И. П. Западнюк, В. Ю. Западнюк, Е. А. Захарія. — К.: Гос. мед. изд-во УССР, 1962. — 253 с.
8. Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin [Text] / S. Song [et al.] // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* — 2001. — Vol. 281, № 2. — P. E275–E282.
9. Insulin action and signaling in fat and muscle from dexamethasone-treated rats [Text] / J. Buren, Y. C. Lai, M. Lundgren, J. W. Eriksson // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2008. — Vol. 474. — P. 91–101.

10. 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.
11. *Dumcombe W.C.* The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids [Text] / W.C. Dumcombe // *Biochem. J.* — 1963. — Vol. 188, № 1. — P. 7–10.
12. *Fletcher M.J.* A colorimetric method for estimating serum triglycerides [Text] / M.J. Fletcher // *Clin. Acta.* — 1969. — Vol. 22. — P. 393–397.
13. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] // *Ендокринологія.* — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
14. *Гланс С.* Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланс; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
15. Estrogens protect against high-fat diet-insulin resistance and glucose intolerance in mice [Text] / E. Riant, A. Waget, H. Cogo [et al.] // *Endocrinology.* — 2009. — Vol. 150, № 5. — P. 2109–2117.
16. Dexamethasone-induced insulin resistance and pancreatic adaptive response in aging rats are not modified by oral vanadyl sulfate treatment [Text] / M. Barbera, V. Fierabracci, M. Novelly [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2001. — № 145. — P. 799–806.
17. *Podolin D.A.* Effects of a high-fat diet and voluntary wheel running on gluconeogenesis and lipolysis in rats [Text] / D.A. Podolin, Y. Wei, M.J. Pagliassotti // *J. Appl. Physiol.* — 1999. — № 86. — P. 1374–1380.
18. Induction of a catabolic state in rats by dexamethasone: dose or time dependency? [Text] / R. Minet-Quinard, C. Moinard, S. Walrand [et al.] // *J. Parenter. Exteral Nutr.* — 2000. — Vol. 24, № 1. — P. 30–36.
19. *Raff H.* Adiponectin and resistin in the neonatal rat: effects of dexamethasone and hypoxia [Text] / H. Raff, E.D. Bruder // *Endocrine.* — 2006. — № 29. — P. 341–344.
20. *Asensio C.* Role of glucocorticoids in the pathophysiology of excessive fat deposition and insulin resistance [Text] / C. Asensio, P. Muzzin, F. Rohner-Jeanrenaud // *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.* — 2004. — Vol. 28, № 4. — P. S45–S52.
21. Free fatty acids as mediators of adaptive compensatory responses to insulin resistance in dexamethasone-treated rats [Text] / M. Novelli, A. Pocai, C. Chiellini [et al.] // *Diabetes. Metabol. Res. Rev.* — 2008. — Vol. 24, № 2. — P. 155–64.
22. *Boden G.* Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes [Text] / G. Boden // *Exp Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2003. — Vol. 111, № 3. — P. 121–124.
23. *Bergman R.N.* Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [Text] / R.N. Bergman, A.M. Trends // *Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 11, № 9. — P. 351–356.
24. Beta-cells lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships [Text] / Y. Lee, H. Hirose, M. Ohneda [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* — 1994. — Vol. 91, № 12. — P. 10878–10882.

## ВПЛИВ ПОХІДНОГО 17 $\beta$ -ЕСТРАДІОЛУ ПЕ0607 НА РОЗВИТОК МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

Таран К. В.

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

Досліджено ефект похідного 17 $\beta$ -естрадіолу ПЕ0607 щодо розвитку метаболічного синдрому на тлі гіперглікемії, індукованих високожировою дієтою у сполученні з дексаметазоном, у оваріектомованих щурів. Встановлено, що введення сполуки ПЕ0607 гальмує розвиток базальної гіперглікемії, поліпшує чутливість до інсуліну та толерантність до вуглеводів, зменшує вісцеральне ожиріння та гіпертригліцеридемію. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження вказаної сполуки як потенційного засобу для фармакологічної корекції метаболічних порушень, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому на тлі цукрового діабету.

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

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО 17 $\beta$ -ЭСТРАДИОЛА ПЕ0607 НА РАЗВИТИЕ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ  
У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС**

**Таран Е. В.**

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

Исследовано влияние производного 17 $\beta$ -эстрадиола — ПЕ0607 на развитие метаболического синдрома на фоне гипергликемии, индуцированных высокожировой диетой в сочетании с дексаметазоном, у овариэктомированных крыс. Установлено, что введение соединения ПЕ0607 тормозит развитие базальной гипергликемии, улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к углеводам, уменьшает висцеральное ожирение и гипертриглицеридемию. Полученные результаты обосновывают перспективность дальнейшего исследования данного вещества как потенциального средства для фармакологической коррекции метаболических нарушений, свойственных постменопаузальному метаболическому синдрому на фоне сахарного диабета.

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