

ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ КВЕРЦЕТИНУ ЩОДО РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОЖИРОВОЮ ДІЄТОЮ У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

Боріков О. Ю.

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

Метаболічний синдром (синдром інсулінорезистентності) є важливою медико-соціальною проблемою сучасності, що зумовлена широкою розповсюдженістю захворювання. На сьогодні у 20% відносно здорового населення спостерігаються ознаки метаболічного синдрому (МС), якому належить провідна роль у патогенезі ішемічної хвороби серця — основної причини смертності в більшості розвинутих країн світу [1]. Головними компонентами МС є інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини та гіпертензія [2]. Також до складових МС останнім часом було включено мікроальбурію, прозапальний та протромботичний стан [3]. Привертає увагу той факт, що, згідно з результатами клінічних досліджень, розповсюдженість МС серед чоловіків переверщує аналогічний показник для жінок віком до 50 років, тоді як у старшій віковій групі ця різниця нівелюється [4].

Оскільки першопричиною вищенаведених порушень у жінок в постменопаузальний період виступає дефіцит естрогенів, патогенетично обґрунтованим було застосування гормональної замісної терапії (ГЗТ) з метою зниження ризику серцево-судинної патології. Між тим, під час нещодавно проведеного широкомасштабного дослідження по застосуванню ГЗТ у постменопаузальних жінок були отримані несподівані результати, які свідчать про можливість зниження

інсулінорезистентності та ризику цукрового діабету (ЦД) 2 типу у даній категорії жінок, але не підтверджують превентивний ефект стосовно розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [5]. Крім того, такі побічні ефекти ГЗТ, як канцерогенний потенціал, збільшення маси тіла, тромбози та інші, також свідчать про необхідність пошуку альтернативних методів профілактики та терапії постменопаузального МС.

В останні роки значна увага приділяється дослідженню ролі оксидативного стресу в індукції різних складових МС, зокрема інсулінорезистентності [6], ендотеліальної дисфункції [7], прозапального [8] та протромботичного стану [9]. Накопичено велику кількість даних, що вказують на існування зв'язку між підвищеним рівнем вільних радикалів та інсулінорезистентністю, яка є не тільки однією з ключових ланок патогенезу ЦД 2 типу, але й основною складовою МС та провідним чинником ризику макросудинної патології [10]. Таким чином, оксидативний стрес виступає патогенетичним механізмом, який поєднує інсулінорезистентність із ендотеліальною дисфункцією, що обґрунтовує доцільність використання антиоксидантів для ослаблення кардіоваскулярної патології за наявності МС.

Одним із перспективних напрямків фармакотерапії синдрому інсулінорезистентності може бути застосування антиоксидантів рослинного походження, які поєднують ви-

соку ефективність за відсутності виразних побічних ефектів. Зокрема, використання сполук із ряду флавоноїдів є перспективним для профілактики ССЗ. У ряді епідеміологічних досліджень було показано щільний зв'язок між споживанням продуктів з високим вмістом флавоноїдів та зниженням ризику ССЗ і маніфестації ЦД 2 типу [11].

Кверцетин (3',4',5,7-тетрагідроксифлавонон-3-ол) є одним із найбільш розповсюджених флавоноїдів, який міститься у фруктах, овочах та інших дієтичних продуктах. Існують повідомлення, що кверцетин запобігає розвитку оксидативного стресу у тварин із спонтанною гіпертензією, попереджає роз-

виток ендотеліальної дисфункції, пригнічує ангиогенез [12, 13]. Крім того, відмічено зниження базальної глікемії, поліпшення толерантності до вуглеводів та ліпідного профілю у тварин з діабетом під впливом кверцетину [14]. До факторів ризику ССЗ, на які впливає кверцетин, можна віднести пригнічення агрегації тромбоцитів, зниження загального холестерину та підвищення концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності [15].

Метою даної роботи було визначення впливу кверцетину на прояви МС, індукованого високожировою дієтою на тлі дефіциту естрогенів у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження здійснено на щурах-самцях лінії Вістар 4-місячного віку. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії. Метаболічний синдром у оваріектомованих щурів індукували 16-тижневим утриманням тварин на високожировій дієті (ВЖД), у якій білки, вуглеводи, жири складали, відповідно, 4,9; 26,4; 68,8% від загальних калорій. Контрольні тварини утримувались на стандартній дієті, яка складалась із білків, вуглеводів, жирів (15,0, 81,1, 3,9% від загальних калорій, відповідно) [16].

Через 8 тижнів від початку експерименту розпочинали пероральне введення кверцетину у дозі 50 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом восьми тижнів. Дієту, на якій утримували тварин, не змінювали.

Стан глюкозного гомеостазу оцінювали наприкінці експерименту за результатами внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) та короткого інсулінового тесту (0,5 Од/кг маси тіла) [17], а також за рівнем фруктозаміну у сироватці

крові [18]. Площі під відповідними глікемічними кривими розраховували за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Виразність оксидативного стресу оцінювали за рівнем дієнових кон'югатів (ДК) [19] у сироватці крові та гомогенаті серця. Рівень стабільних метаболітів окису нітрогену — нітритів та нітратів (NOx) у сироватці крові та сечі визначали за реакцією Грісса [20]. Концентрацію тригліцеридів в сироватці крові визначали за допомогою стандартного набору («Corma», Італія). Стан системи згортання крові оцінювали за ступенем та швидкістю АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів [21]. Біохімічні показники виражали на мг білка, який визначали за методом Лоурі [22].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики ANOVA, для множинного порівняння використовували критерій Н'юмена-Кейлса. Результати надавали у вигляді середнього та похибки середнього ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$) [23].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті здійсненого дослідження було встановлено, що через 16 тижнів утримання тварин на ВЖД рівень глікемії натще не відрізнявся від контролю в жодній з експериментальних груп (табл. 1). Відсутність змін показників базальної глікемії

протягом експерименту також підтверджувалась стабільними показниками фруктозаміну в сироватці крові (див. табл. 1), який характеризує стан глікемічного контролю за останній місяць. В той же час при ВЧТТГ було виявлено, що ВЖД спричиняє суттєве

Вплив кверцетину на показники глюкозного гомеостазу у оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті (n = 6)

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Площа під глікемічною кривою, ммоль/л·хв	Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %	Концентрація фруктозаміну, ммоль/л
Контроль	5,19 ± 0,23	975,4 ± 41,4	33,1 ± 2,9	0,96 ± 0,07
ВЖД	5,47 ± 0,21	1742,1 ± 201,3 ^a	17,2 ± 3,2 ^a	1,12 ± 0,09
Оварієктомія	5,05 ± 0,10	1071,5 ± 176,3 ^b	34,5 ± 4,0 ^b	1,41 ± 0,11
ВЖД + Оварієктомія	5,37 ± 0,16	1837,9 ± 145,6 ^{a, c}	17,3 ± 4,8 ^{a, c}	1,07 ± 0,11
ВЖД + Оварієктомія + Кверцетин	4,79 ± 0,16	1311,7 ± 110,7 ^{b, d}	28,8 ± 2,7 ^{b, d}	1,41 ± 0,16

Примітка. а — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи «контроль», $p \leq 0,05$; б — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи «високожирова дієта», $p \leq 0,05$; с — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи «оварієктомія», $p \leq 0,05$; d — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи «високожирова дієта + оварієктомія», $p \leq 0,05$.

погіршення толерантності до вуглеводів як у інтактних, так і оварієктомованих щурів, про що свідчило статистично значуще збільшення площі під відповідними глікемічними кривими відносно контрольних показників. Визначення інсулінорезистентності за допомогою короткого інсулінового тесту також підтвердило зменшення чутливості до інсуліну в даних групах порівняно з інтактним контролем. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, які свідчать про погіршення чутливості до інсуліну за умов дієти з високим вмістом насичених жирних кислот [24].

Слід зазначити, що дефіцит естрогенів без поєднання з ВЖД 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 тільки в поєднанні з високовуглеводним навантаженням [25]. Привертає увагу той факт, що наявність ендогенних естрогенів виказує протективний ефект щодо розвитку інсулінорезистентності, індукованої тільки самою високовуглеводною дієтою, і не гальмує метаболічні порушення за умов надлишкового споживання жирів.

Встановлено, що пероральне застосування кверцетину значною мірою гальмує роз-

виток інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів у оварієктомованих щурів з ВЖД, підтвердженням чому було суттєве підвищення коефіцієнта чутливості до інсуліну та зменшення площі під глікемічними кривими порівняно до контрольної патології (див. табл. 1).

Епідеміологічними дослідженнями останніх років встановлено щільний кореляційний зв'язок між ожирінням за центральним типом та основними компонентами МС. Вважають, що зростання маси вісцерального жиру може сприяти розвитку інсулінорезистентності за рахунок підвищення ліполізу в адипоцитах та зростання концентрації вільних жирних кислот в сироватці крові. Окрім того, вісцеральний жир розглядають в якості нового ендокринного органу, оскільки адипоцити продукують широкий спектр біологічно активних молекул — адипонектинів (адипонектин, резистин, лептин, онконекротичний фактор альфа), зміни нормальної секреції яких призводять до розвитку інсулінорезистентності, прозапального стану, ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [26]. Нами встановлено, що ВЖД як за наявності, так і за відсутності ендогенних естрогенів супроводжується майже триразовим збільшенням відносної маси вісцерального жиру, що може бути підґрунтям для розвитку інсулінорезистентності

Вплив кверцетину на відносну масу вісцерального жиру та рівень тригліцеридів в сироватці крові оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті (n = 6)

Група	Відносна маса вісцерального жиру, %	Концентрація тригліцеридів, ммоль/л
Контроль	2,49 ± 0,44	0,51 ± 0,06
ВЖД	9,10 ± 1,07 ^a	0,54 ± 0,05
Оварієктомія	2,59 ± 0,38 ^b	0,48 ± 0,04
ВЖД + Оварієктомія	8,00 ± 0,60 ^{a, c}	0,85 ± 0,12 ^{a, b, c}
ВЖД + Оварієктомія + Кверцетин	5,90 ± 0,45 ^{a, b, c, d}	0,94 ± 0,09 ^{a, b, c}

Примітка. Як у табл. 1.

(табл. 2). У тварин, що отримували кверцетин спостерігали менш виразне зростання відносної маси вісцерального жиру.

Одним із незалежних чинників ризику серцево-судинної патології, який є складовою МС, виступає гіпертригліцеридемія. Вважають, що підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові може індукувати зниження кількості інсулінових рецепторів у гормон-чутливих тканинах [27]. Існують повідомлення про зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові постменопаузальних жінок, що може бути обумовленим дефіцитом естрогенів [28]. В той же час відомо, що споживання дієти з високим вмістом насичених жирних кислот також супроводжується гіпертригліцеридемією [16].

В результаті виконаних досліджень встановлено, що концентрація тригліцеридів достовірно підвищується в сироватці крові тільки оварієктомованих щурів, яких утримували на ВЖД (див. табл. 2). При цьому введення кверцетину суттєво не впливало на виразність тригліцеридемії у експериментальних тварин.

Останнім часом велика увага приділяється дослідженню супресивної ролі оксидативного стресу стосовно чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Слід зазначити, що під впливом вільних радикалів спостерігається порушення експресії глюкозних транспортерів панкреатичними бета-клітинами [29], погіршення трансдукції ін-

сулінового сигналу внаслідок гальмування активації протеїнкінази В і внутрішньоклітинної транслокації транспортера глюкози в периферичних тканинах [30]. У свою чергу активація ядерного фактору NF-κB вільними радикалами впливає на різні шляхи сигнальної трансдукції, що індукує розвиток ендотеліальної дисфункції, прозапального та прокоагуляційного стану, тобто основних факторів ризику серцево-судинної патології [31].

Оцінка інтенсивності ПОЛ у сироватці крові щурів показала, що концентрація його первинних продуктів — ДК підвищується майже вдвічі за умов дефіциту естрогенів (табл. 3), але залишається незмінною у тварин з інтактними яєчниками, яких утримували на ВЖД. Проте, ВЖД на тлі дефіциту естрогенів спричиняє більш виразне зростання ДК у сироватці крові порівняно з групою оварієктомованих тварин, яких утримували на стандартній дієті. Отримані результати можуть свідчити про адитивність стимулюючого впливу дефіциту естрогенів та ВЖД на інтенсивність ПОЛ. Встановлено, що введення кверцетину нормалізує концентрацію ДК у сироватці крові експериментальних тварин, що підтверджує його антиоксидантний ефект.

Оскільки відомо, що функціональний стан серця суттєво погіршується за умов МС, нас зацікавило визначення показників перекисного окислення ліпідів у даному ор-

Вплив кверцетину на показники оксидантного статусу в сироватці крові та гомогенаті серця щурів, яких утримували на високожировій дієті (n = 6)

Група	ДК у сировтці крові, мкмоль/л	ДК у гомогенаті серця, нмоль/мг білка
Контроль	2,40 ± 0,33	0,26 ± 0,06
ВЖД	2,10 ± 0,15	0,52 ± 0,06 ^a
Оварієктомія	4,52 ± 0,46 ^{a, b}	0,56 ± 0,08 ^a
ВЖД + Оварієктомія	6,28 ± 0,41 ^{a, b, c}	0,54 ± 0,07 ^a
ВЖД + Оварієктомія + Кверцетин	1,92 ± 0,24 ^{c, d}	0,32 ± 0,04 ^{b, c, d}

П р и м і т к а. Як у табл. 1.

Вплив кверцетину на рівень стабільних метаболітів окису нітрогену у сечі та сироватці крові щурів, яких утримували на високожировій дієті (n = 6)

Група	NOx в сечі, нмоль/мл	NOx в сироватці, нмоль/мл
Контроль	61,64 ± 12,58	33,56 ± 4,58
ВЖД	60,96 ± 7,66	29,79 ± 1,62
Оварієктомія	59,73 ± 3,83	34,25 ± 3,00
ВЖД + Оварієктомія	35,62 ± 3,80 ^{a, b, c}	21,23 ± 3,99 ^{a, b, c}
ВЖД + Оварієктомія + Кверцетин	60,96 ± 4,10 ^d	31,85 ± 3,34 ^d

П р и м і т к а. Як у табл. 1.

гані. Встановлено, що окремий вплив ВЖД, дефіциту естрогенів або їх поєднання супроводжується дворазовим підвищенням вмісту ДК у тканинах серця (табл. 3). Слід зазначити, що рівень ДК в гомогенаті серця у тварин, що отримували кверцетин, практично не відрізнявся від контролю.

Відомо, що одним з механізмів реалізації вазопротекторного ефекту естрадіолу є його стимулюючий вплив на продукцію NO ендотеліальними клітинами судин. Вважають, що даний ефект може бути обумовлений зв'язуванням гормону з мембранним рецептором або активацією тирозинкіназних та MAP-кіназних шляхів, а також взаємодією з HSP 90, які активують ендотеліаль-

ну NO-синтазу. Крім того антиоксидантний ефект естрадіолу може сприяти зниженню утворення супероксидного радикалу та підвищенню біодоступності NO за рахунок зменшення продукції пероксинітриду [32].

В результаті проведених досліджень було виявлено, що зниження концентрації стабільних метаболітів NO в сироватці та їх екскреції з сечею спостерігається лише за умов дефіциту естрогенів у комбінації з ВЖД (табл. 4), тоді як при використанні кверцетину відбувається нормалізація даних показників, що може свідчити на користь його можливого вазопротекторного ефекту.

Як було зазначено вище, одним із неза-

Вплив кверцетину на ступінь та швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті (n = 6)

Група	Ступінь агрегації, %	Швидкість агрегації, у. о.
Контроль	18,1 ± 2,7	101 ± 10
ВЖД	29,8 ± 3,1 ^a	141 ± 34
Оварієктомія	17,4 ± 2,5 ^b	182 ± 16 ^b
ВЖД + Оварієктомія	43,2 ± 6,1 ^{a, b, c}	289 ± 35 ^{a, b, c}
ВЖД + Оварієктомія + Кверцетин	25,6 ± 2,5 ^{b, c, d}	89 ± 6 ^{b, c, d}

П р и м і т к а. Як у табл. 1.

лежних факторів ризику ССЗ за умов інсулінорезистентності є протромботичний стан, обумовлений порушенням балансу між про- та антикоагулянтами, а також високою реактивністю тромбоцитів. Показано, що у пацієнтів із інсулінорезистентністю, як за наявності ЦД, так і за його відсутності, спостерігається підвищений рівень інгібітора-1 активатора плазміногену (РАІ-1), фібриногену та тромбоксану В₂, а також збільшення кількості тромбоцитів, їх адгезійної та агрегаційної здатності [33].

В результаті нашого дослідження встановлено, що оварієктомія призводить до підвищення швидкості, а ВЖД до підвищення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (табл. 5). В той же час, комбінований вплив ВЖД та дефіциту естрогенів спричи-

няє більш виразне підвищення обох досліджуваних показників, що свідчить про сумачію їх ефектів.

Привертає увагу той факт, що при введенні кверцетину спостерігається зниження як ступеня, так і швидкості АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Антитромбічна дія кверцетину, ймовірно, пов'язана з його здатністю пригнічувати активність фосфоліпази А₂ [34] та циклооксигенази [35] — ключових ферментів синтезу тромбоксану А₂, який є потужним індуктором агрегації тромбоцитів. Окрім того, кверцетин гальмує гідроліз сАМР та сGMP відповідними діестеразами [36], що в свою чергу призводить до пролонгування антитромбічної дії простагліну I₂ (PGI₂) та оксиду нітрогену [9].

ВИСНОВКИ

1. Високожирова дієта призводить до розвитку метаболічного синдрому у самиць щурів незалежно від рівня ендогенних естрогенів. Дефіцит естрогенів посилює такі прояви метаболічного синдрому, індуваного високожировою дієтою, як гіпертригліцеридемія, оксидативний стрес у сироватці крові, зниження ендогенної продукції NO та протромботичний стан.
2. Пероральне застосування кверцетину у тварин з метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії призводило до поліпшення чутливості до інсуліну та толерантності до вуглеводів, зниження відносної маси вісцерального жиру та оксидативного стресу, підвищення ендогенної продукції NO та поліпшення гемореологічних властивостей крові.

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження кверцетину як потенційного засобу для фармакологічної корекції метабо-

лічних порушень, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

- Zachary T.* Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome [Text] // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 2073–2080.
- Reaven G. M.* Insulin resistance, the insulin resistance syndrome and cardiovascular disease [Text] // *Panminerva. med.* — 2005. — Vol. 47, № 4. — P. 201–210.
- Carlson L. A.* Clinician's manual on the metabolic syndrome. — London: Science Press Ltd, 2004. — 57 p.
- Ford E. S.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey [Text] / E. S. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz // *JAMA* — 2002. — Vol. 287. — P. 356–359.
- Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial [Text] / J. E. Rossouw, G. L. Anderson, R. L. Prentice [et al.] // *JAMA* — 2002. — V. 288. — P. 321–333.
- Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? [Text] / J. L. Evans, I. D. Goldfine, B. A. Maddux [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1–8.
- Lyle A. N.* Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species [Text] / A. N. Lyle, K. K. Griendling // *Physiology.* — 2006. — Vol. 21. — P. 269–280.
- Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial [Text] / K. Esposito, A. Pontillo, C. Di Palo [et al.] // *JAMA* — 2003. — Vol. 289. — P. 1799–1804.
- Ruggeri Z. M.* Platelets in atherothrombosis [Text] // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1227–1234.
- Poornima I. G.* Diabetic cardiomyopathy the search for a unifying hypothesis [Text] / I. G. Poornima, P. Parikh, R. P. Shannon // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98. — P. 596–605.
- Flavonoids and Heart Health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, May 31–June 1, 2005, Washington, DC. [Text] / J. W. Erdman, D. Balentine, L. Arab [et al.] // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137. — P. 718S–737S.
- Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats [Text] / M. Sanchez, M. Galisteo, R. Vera [et al.] // *J. Hypertens.* — 2006. Vol. 24. — P. 75–84.
- Igura K.* Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro [Text] / K. Igura, T. Ohta, Y. Kuroda, K. Kaji // *Cancer Lett.* — 2001. — Vol. 171. — P. 11–6.
- Vessal M.* Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats [Text] / M. Vessal, M. Hemmati, M. Vasei // *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 135. — P. 357–364.
- Tang L. Q.* Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats [Text] // *J. Ethnopharmacol.* — 2006. — Vol. 108, № 1. — P. 109–115.
- Roland B.* High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents [Text] / B. Roland, J. Scholmerich, L. C. Bollheimer // *Obesity.* — 2007. — Vol. 15. — P. 798–808.
- Akinmokun A.* The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp [Text] // *Diabet. Med.* — 1992. — Vol. 9, № 4. — P. 432–437.
- Baker P.* Fructosamine test-plus, a modified fructosamine assay evaluated [Text] / P. Baker, R. Metcalf, R. Scragg, J. Johnson // *Clin. Chem.* — 1991. — Vol. 37, № 4. — P. 552–556.
- Сопоставление различных подходов к определению перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови [Text] / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский [и др.] // *Вопросы мед. химии.* — 1989. — № 1. — С. 127–131.
- Орлова Е. А.* Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности [Text] // *Укр. журн. експерим. медицини.* — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 79–82.
- Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов / А. Л. Берковский, С. А. Васильев, Л. В. Жердева — М.: 2002. — 28 с.
- Lowry O., Rosebrough N., Farr.* Protein in measurement with a folinphenol reagent [Text] // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — P. 265–270.
- Гланс С.* Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
- Riccardi G.* Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome [Text] / G. Riccardi, R. Giacoco, A. A. Rivellese // *Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 23, № 4. — P. 447–456.
- Особливості метаболічних проявів синдрому інсулінорезистентності за умов дефіциту естрогенів у щурів [Text] / Н. І. Горбенко, С. В. Оксененко, О. Ю. Боріков [та ін.] // *Практична медицина.* — 2008. — Т. 14, № 2. — С. 118–126.

26. *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.
27. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action [Text] / D. Pan, S. Lillioja, A. Kriketos [et al.] // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, № 9. — P. 983–988.
28. *Carr M. C.* The emergence of the metabolic syndrome with menopause [Text] // *J. Clin Endocrinol Metabol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 2404–2411.
29. *Pessler D.* Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter [Text] / D. Pessler, A. Rudich, N. Bashan // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, № 12. — P. 2156–2164.
30. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation [Text] / A. Tirosh, R. Potashnik, N. Bashan [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274, № 15. — P. 10595–10602.
31. Quercetin decreases oxidative stress, NF- κ B activation, and iNOS overexpression in liver of streptozotocin-induced diabetic rats [Text] / A. S. Dias, M. Porawski, M. Alonso [et al.] // *Journal of Nutrition.* — 2005. — Vol. 135, № 10. — P. 2299–2304.
32. *Dubey R. K.* Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms [Text] / R. K. Dubey, E. K. Jakson // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. F365–F388.
33. *Ishii H.* Platelet function in diabetes mellitus [Text] / H. Ishii, F. Umeda, H. Nawata // *Diabetes Metab. ReVol.* — 1992. — Vol. 8, № 1. — P. 53–66.
34. *Lee T. P.* Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and phospholipid metabolism [Text] / T. P. Lee, M. L. Matteliano, E. Middleton // *Life Sci.* — 1982. — Vol. 31. — P. 2765–2774.
35. *Corvazier E.* Interference of some flavonoid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs with oxidative metabolism of arachidonic acid by human platelets and neutrophils [Text] / E. Corvazier, J. Maclouf // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1985. — Vol. 835. — P. 315–321.
36. *Ruckstuhl M.* Inhibition of lung cyclic AMP- and cyclic GMP-phosphodiesterases by flavonoids and other chromone-like compounds [Text] / M. Ruckstuhl, Y. Landry // *Biochem. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 30. — P. 697–702.

ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ КВЕРЦЕТИНУ ЩОДО РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОЖИРОВОЮ ДІЄТОЮ У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

Боріков О. Ю.

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

Встановлено, що кверцетин сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів, зниженню відносної маси вісцерального жиру та інтенсивності ліпідної пероксидації в сироватці крові та серці, підвищенню ендогенної продукції оксиду нітрогена та зниженню АДФ-залежної агрегації тромбоцитів у оваріектомованих самиць щурів з інсулінорезистентністю, індукованою високожировою дієтою. Отримані результати свідчать про позитивний вплив кверцетину на такі прояви метаболічного синдрому за умов гіпоестрогенії, як інтолерантність до вуглеводів, абдомінальне ожиріння та протромботичний стан, що обґрунтовує перспективність його застосування для фармакотерапії серцево-судинної патології у жінок в постменопаузальний період.

К л ю ч о в і с л о в а: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, гіпоестрогенія, кверцетин.

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ КВЕРЦЕТИНА ОТНОСИТЕЛЬНО РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ИНДУЦИРОВАННОГО ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТОЙ У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

Бориков А. Ю.

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

Показано, что кверцетин способствует улучшению толерантности к углеводам, снижению относительной массы висцерального жира и интенсивности перекисного окисления липидов в сыворотке крови и гомогенате сердца, повышению эндогенной продукции оксида азота и снижению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у овариэктомированных крыс с инсулинорезистентностью, индуцированной высокожировой диетой. Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии кверцетина на такие проявления метаболического синдрома, как интолерантность к углеводам, абдоминальное ожирение и протромботическое состояние, что обосновывает перспективность его применения для фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузальный период.

К л ю ч е в ы е с л о в а: метаболический синдром, инсулинорезистентность, гипоэстрогения, кверцетин.

THE PROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN ON THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME IN THE OVARIECTOMIZED RATS FED WITH THE HIGH-FAT DIET

A. Yu. Borikov

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

The aim of the study was to investigate the impact of quercetin on the metabolic manifestations of insulin resistance syndrome induced by high-fat diet in rats under estrogen deficiency. It was revealed that treatment with quercetin ameliorated insulin resistance, decreased visceral fat mass and lipid peroxidation in serum and heart, increased endogen nitric oxide production and decreased ADP-induced platelet aggregation in the ovariectomized rats fed with the high-fat diet. These results show that the quercetin may be used for treatment of the cardio-vascular diseases in postmenopausal women.

K e y w o r d s: metabolic syndrome, insulin resistance, estrogen deficiency, quercetin.