

УДК 616.13-004.6-092

А. Л. ЗАГАЙКО, Т. О. БРЮХАНОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## ВПЛИВ ДЕКСАМЕТАЗОНУ НА РОЗВИТОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ ЗА ВИСОКОФРУКТОЗНОЇ ДІЄТИ У ЩУРІВ

*Наведені результати дослідження змін показників функціонального стану ендотелію у крові щурів за різних експериментальних моделей інсулінорезистентності, зокрема, модельованих утриманням тварин на гіперкалорійній дієті з високим вмістом фруктози та утриманням тварин на гіперкалорійній дієті з високим вмістом фруктози і щоденними внутрішньоочеревинними ін'єкціями синтетичного глюкокортикоїду – дексаметазону. Показано, що патологічні зміни маркерів ендотеліальної функції мають суттєві групові відмінності залежно від моделі.*

*Ключові слова:* інсулінорезистентність; ендотеліальна дисфункція; система нітрогену оксиду

### ВСТУП

Синдром інсулінорезистентності (ІР) характеризується порушенням чутливості тканин до дії гормону інсуліну, що лежить в основі патогенезу ряду захворювань, зокрема – метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та ін. [2, 3]. Як відомо, перераховані патології асоційовані з високими показниками смертності, що обумовлено їх кардіометаболічним ризиком. Останнє пов'язано, з одного боку, з проатерогенними змінами, які мають місце, а з іншого – формуванням дисфункції ендотелію, що в сукупності створює передумови для розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [3-6]. Патогенез метаболічного синдрому включає поряд з ІР інші патологічні гормональні зсуви, зокрема, гіперкортицизм, тому вивчення внеску різних складових гуморальних розладів у формуванні даного симптомокомплексу може бути актуальним [3, 8].

На сьогоднішній день пошук способів корекції змін функціонального стану ендотелію на фоні ІР є одним з пріоритетних напрямків науки, оскільки дозволить суттєво знизити число кардіоваскулярних ускладнень. При цьому в експериментальних дослідженнях дані щодо змін маркерів ендотеліальної функції при модельованій ІР залишаються суперечливими, що може бути обумовлено різними способами моделювання ІР у лабораторних тварин і, відповідно, впливом опосередкованих факторів [1, 7].

У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчення впливу дексаметазону на розвиток інсуліноре-

зистентності та показники функціонального стану ендотелію за високофруктозної дієти у щурів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Як експериментальних тварин використовували щурів-самців лінії Wistar масою 160-200 г, яких розподілили на дослідні групи в залежності від мети експерименту:

- інтактний контроль (ІК) – здорові тварини, яких протягом 5 тижнів утримували на стандартному харчовому раціоні віварію ЦНДЛ НФаУ;
- тварини, на яких моделювали ІР шляхом утримання на гіперкалорійній дієті (містила 29 % жиру – переважно насичені ліпіди) з високим вмістом фруктози (1 г на 100 г маси тіла) протягом 5 тижнів – група «ІР1»;
- тварини, на яких моделювали ІР шляхом утримання на гіперкалорійній дієті (містила 29 % жиру – переважно насичені ліпіди) з високим вмістом фруктози (1 г на 100 г маси тіла) і яким вводили внутрішньоочеревинно низькі дози (15 мкг/кг) дексаметазону щодня протягом 5 тижнів – група «ІР2».

У крові тварин визначали вміст нітратів і нітри-тів спектрофотометрично з використанням в якості відновника хлорид ванадію (III) з подальшим визначенням нітриту за допомогою реактиву Грісса. Вміст аргініну і цитруліну визначали фотометричним методом з використанням стандартних наборів реактивів (виробництва «Immundiagnostik» – Німеччина). Розраховували індекс ІР (показник НОМА-ІР) шляхом визначення співвідношень вмісту глюкози та імуноре-

© Загайко А. Л., Брюханова Т. О., 2016

Таблиця

**ІНДЕКС ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ НІТРОГЕНУ ОКСИДУ У ЩУРІВ ЗА РІЗНИХ СПОСОБІВ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, n = 10**

Експериментальні групи	Показники			
	NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> , ммоль/л	аргінін, ммоль/л	цитрулін, ммоль/л	НОМА-IR
Інтактний контроль	122,20 ± 1,23	64,40 ± 0,65	41,30 ± 1,05	1,78 ± 0,44
IP1 (гіперкалорійна дієта)	86,24 ± 2,32*/**	75,46 ± 2,03*/**	31,30 ± 1,25*/**	2,75 ± 0,57*/**
IP2 (гіперкалорійна дієта+введення дексаметазону)	164,50 ± 1,15*	42,80 ± 0,43*	54,50 ± 1,21*	3,02 ± 0,65*

Примітки: n – кількість тварин у групі; \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p ≤ 0,05); \*\* – достовірно відносно групи IP2 (p ≤ 0,05).

активного інсуліну в крові тварин натще за алгоритмом Homeostasis Model Assessment.

Статистичну обробку даних проводили з використанням варіаційної статистики (ANOVA). P < 0,05 – статистично достовірні відмінності.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У тварин обох експериментальних груп, на яких моделювали IP, розвиток модельної патології підтверджувався достовірним зростанням індексу IP (НОМА-IR) у групах IP1 і IP2 в 1,54 і в 1,70 рази відповідно в порівнянні зі здоровими щурами (таблиця).

При цьому спостерігалися патологічні зміни показників NO-синтазної системи, які мали групові відмінності (таблиця). У тварин, яких утримували на висококалорійній дієті (група IP1), достовірно знижувався сумарний вміст нітритів і нітратів (в 1,42 рази) і цитруліну (в 1,31 рази) при збільшенні рівня аргініну (в 1,17 рази). Це могло бути зумовлене, в першу чергу, активацією окиснювального стресу і підвищеним утворенням активних форм кисню, що призвело до порушення синтезу нітрогену оксиду. Відомо, що активація процесів вільнорадикального окиснення може супроводжуватися зниженням вмісту тетрагідроптерину (BH4) – кофактору синтази нітрогену оксиду, який бере участь у взаємодії даного ферменту з субстратом (аргініном), що зумовлює зниження спорідненості ферменту до свого субстрату. На користь цього свідчило достовірне збільшення вмісту аргініну.

У тварин групи IP2 навпаки достовірно зростав вміст нітритів і нітратів (в 1,34 рази) і цитруліну (в 1,32 рази), в той час як вміст аргініну знижувався в 1,50 рази (таблиця). У тварин даної групи спостерігались більш виразні прояви експериментальної IP, підтвердженням чого було достовірно більш високе значення індексу IP порівняно зі щурами групи IP1. Гіперглікемія та гіперінсулінемія, що мали місце, опосередковували патологічні зміни показників системи нітрогену оксиду. Інсулін, який є потужним індуктором NO-синтази, ймовірно, стимулював надходження аргініну до клітин та збільшував продукцію нітрогену оксиду. Зазначене підтверджувалось достовірним зростанням рівня нітратів/нітритів, цитруліну (який є продуктом взаємодії ферменту синтази нітро-

гену оксиду з субстратом – аргініном) у крові тварин та зниженням вмісту аргініну. Відомо, що гіперглікемія також опосередковує гіперпродукцію нітрогену оксиду шляхом експресії індукційної NO-синтази і утворення активних форм кисню. В подальшому відбувається утворення пероксинітриду (ONOO<sup>-</sup>), який сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. Крім того, значне зростання вмісту NO корелює зі збільшенням експресії попередника ряду прозапальних медіаторів – циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), з якої утворюється тромбоксан A<sub>2</sub>, який має потужні вазоконстрикторні властивості і виступає антагоністом NO. Відповідно до даних наукової літератури глюкокортикоїди здатні пригнічувати активність синтази нітрогену оксиду. Проте за умов наших дослідів, а саме на 5-й тиждень експерименту, коли проводили визначення досліджуваних показників, імовірно, ще не встигали реалізуватись наслідки пригнічувального ефекту дексаметазону на активність NO-синтази. Останнє, можливо, зумовлено досить низькими дозами, в яких застосовувався препарат, та відносно незначною тривалістю дослідження. У наших попередніх дослідів, що узгоджуються з даними літератури, було виявлено, що через 10 тижнів утримання тварин на гіперкалорійній дієті з високим вмістом фруктози та внутрішньоочеревинними щоденними ін'єкціями дексаметазону у тварин достовірно знижується вміст стабільних активних метаболітів нітрогену оксиду та зростає продукція вазоконстриктора – ендотеліну-1, що підтверджує наше припущення.

**ВИСНОВКИ**

1. Утримання тварин на гіперкалорійній дієті з високим вмістом фруктози та на гіперкалорійній дієті з високим вмістом фруктози та внутрішньоочеревинними щоденними ін'єкціями дексаметазону (у дозі 15 мг/кг) супроводжується достовірним зростанням індексу інсулінорезистентності в 1,54 та в 1,70 рази відповідно у порівнянні зі здоровими тваринами. Додавання дексаметазону за гіперкалорійної високофруктозної дієти у щурів викликає формування більш виразних патологічних змін вуглеводного обміну, що підтверджується відповідними змінами індексу інсулінорезистентності.

- У щурів обох експериментальних груп на тлі модельної патології відбувається розвиток патологічних змін показників функціонального стану ендотелію, зокрема – маркерів системи нітрогену оксиду, що мають суттєві групові відмінності. У тварин групи IP1 відбувається достовірне зниження продукції нітрогену оксиду, що підтверджується зниженням рівня нітратів/нітритів і цитруліну поряд зі зростанням вмісту аргініну. У щурів, яким моделювали інсулінорезистентність утриманням на гіперкалорійній дієті з ін'єкціями дексаметазону, рівень нітратів/нітритів і цитруліну достовірно зростає, а показник вмісту аргініну – знижується. Ґрунтуючись на отриманих даних, необхідно враховувати значущий вплив експериментальної моделі інсулінорезистентності на формування патологічних змін функціонального стану ендотелію у щурів.
- Сыволап В. Д. Инсулинорезистентность: механизмы развития, возможности коррекции / В. Д. Сыволап // Запорожский мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 56-62.
- Apovian C. M. Obesity and cardiovascular disease / C. M. Apovian, N. Gokce // Circulation. – 2012. – Т. 125, № 9. – P. 1178-1182.
- Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases / Y. Cao // Nature Rev. Drug Dis. – 2010. – Т. 9, № 2. – P. 107-115.
- Mohler E. R. Endothelial function and weight loss: Comparison of low-carbohydrate and low-fat diets / E. R. Mohler // Obesity. – 2013. – Т. 21, № 3. – P. 504-509.
- Tziomalos K. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management / K. Tziomalos // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis. – 2010. – Т. 20, № 2. – P. 140-146.
- Wallerath T. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension // Proceedings of the National Academy of Sci. – 1999. – Vol. 96, № 23. – P. 13357-13362.
- Westerink J. Pharmacological and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function / J. Westerink, F. L. Visseren // Cardiovascular Diabetol. – 2011. – Т. 10, № 1. – P. 13-19.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Інформаційний лист «Модифікація методу моделювання експериментальної інсулінорезистентності у щурів» // А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шапо. – К., 2015. – 7 с.

#### УДК 616.13-004.6-092.

А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова

#### ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВЫСОКОФРУКТОЗНОЙ ДИЕТЕ У КРЫС

Приведены результаты исследования изменений показателей функционального состояния эндотелия в крови крыс при различных экспериментальных моделях инсулинорезистентности – в частности, моделируемых содержанием животных на гиперкалорийной диете с высоким содержанием фруктозы и содержанием животных на гиперкалорийной диете с высоким содержанием фруктозы и ежедневными внутрибрюшинными инъекциями дексаметазона. Показано, что патологические изменения маркеров эндотелиальной функции имеют существенные групповые различия в зависимости от модели.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность; эндотелиальная дисфункция; система оксида азота

#### UDC 616.13-004.6-092

A. L. Zagayko, T. A. Briukhanova

#### DEXAMETHASONE EFFECT ON THE INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT AND ENDOTHELIAL FUNCTION UNDER HIGH-FRUCTOSE DIET IN RATS

The work is devoted to the results of the study of endothelium functional state changes in the rat's blood under different experimental models of insulin resistance – in particular, modeled by hypercaloric diet with high fructose content or hypercaloric diet with high fructose and daily intraperitoneal injections of dexamethasone. It is shown that the pathological changes endothelial function markers have significant group differences depending on the model.

**Key words:** insulin resistance; endothelial dysfunction; nitric oxide system

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 11.04.2016 р.