

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-357

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КРЫС НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

### THE POSSIBILITY OF USING BIOMARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RATS WITH ERECTILE DYSFUNCTION AND DIABETES MELLITUS

А. Е. Салопонова, А. А. Матичина, Н. М. Фаустова, М. Н. Макарова

АО «Научно-производственное объединение „Дом Фармации“», Ленинградская область

A. E. Saloponova, A. A. Matichina, N. M. Faustova, M. N. Makarova

*Research and Manufacturing Company “Home of Pharmacy” JSC, Leningrad Oblast*

✉ saloponova.ae@doclinika.ru

#### Аннотация

Представлены результаты изменений биомаркеров нарушения функции эндотелия в крови и в тканях кавернозного тела у самцов крыс при моделировании патологии эректильной дисфункции на фоне стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета. Получены статистически и клинически значимые изменения по параметрам: количество стабильных метаболитов оксида азота, активность общей NO-синтазы, концентрация продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

#### Abstract

The results of changes in biomarkers of endothelial dysfunction in the blood, tissues of the cavernous body in male rats are presented when modeling the pathology of erectile dysfunction on streptozotocin-induced diabetes mellitus background. Statistically and clinically significant changes in the parameters were obtained: amount of stable nitric oxide metabolites, activity of total NO synthase, concentration of products reacting with thiobarbituric acid.

Эректильная дисфункция (ЭД) по данным различных исследований сопровождает течение сахарного диабета (СД) у 20–85 % мужчин. [1]. Для подтверждения диагноза у человека используют инструментальные методы и определение концентрации тестостерона. Для доклинических исследований необходимы дополнительные биомаркеры, подтверждающие формирование патологии и позволяющие оценить фармакологическую активность лекарственных средств.

Одной из причин формирования ЭД на фоне СД являются вторичные патологии, связанные с эндотелиальной дисфункцией, которые можно оценить с помощью количества стабильных метаболитов оксида азота (СМОА) и активности общей NO-синтазы (NOS, EC 1.14.13.39), и развитием окислительного стресса, оцениваемого по концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП) [1–3].

Динамика и возможность использования данных показателей в качестве биомаркеров у крыс при моделировании ЭД на фоне СД недостаточно изучена.

**Цель работы** — оценка возможности использования биомаркеров нарушения функции эндотелия в крови и тканях кавернозного тела у крыс при моделировании ЭД на фоне стрептозотоцин-индуцированного СД.

#### Методы

Исследование проводили на половозрелых сексуально опытных самцах крыс линии Wistar в возрасте 10–12 недель. СД моделировали внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 65 мг/кг. Критериями развития СД являлись содержание глюкозы в крови не менее 10 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина — более 3,81 %, критерием развития ЭД — уровень тестостерона в крови не более 3,8 нмоль/л на 64-й день эксперимента. Было сформировано 2 группы — контрольная ( $n = 15$ ) и с патологией ( $n = 13$ ). Для подтверждения формирования эндотелиальной дисфункции на 64-й день у 3 самцов из каждой группы, отобранных случайным образом, анализировали количество СМОА, активность NOS и антиоксидантный статус. Далее отбор биоматериала проводили на 86-й день у половины животных из каждой группы и на 107-й день — у оставшихся.

Концентрацию тестостерона определяли иммуноферментным методом анализа (Тестостерон-ИФА-Бест, № X3972, «Вектор-Бест», Россия), активность NOS — колориметрическим энзиматическим методом (Nitric Oxide Synthase Activity Assay Kit (Colorimetric), ab211083, Abcam, США), спектрофотометрическим методом определяли концентрацию СМОА [4], ТБК РП [5].

### Результаты

На фоне экспериментальной патологии у животных отмечали: снижение концентрации тестостерона на всех контрольных точках, выраженное снижение количества СМОА в крови и тканях пениса в среднем в 1,5 и 2 раза соответственно, активности общей NOS в 2–4 раза, повышенное содержание ТБК-РП в тканях пениса на протяжение всего эксперимента (см. таблицу).

#### Значения биомаркеров при моделируемой патологии, $M \pm SD^A$

Гр. №	<i>n</i>	В крови		В тканях пениса		
		Тестостерон, нмоль/л	СМОА, нмоль/мл	СМОА, нмоль/г	Общая NOS, мМЕ/г	ТБК-РП, нмоль/г
64-й день						
1	3	4,52 ± 3,62	277 ± 11	689 ± 156	47,0 ± 8,7	72,8 ± 48,1
2	3	1,79 ± 1,65	170 ± 25 <sup>B</sup>	270 ± 37 <sup>B</sup>	11,2 ± 1,6 <sup>B</sup>	535,5 ± 30,4 <sup>B</sup>
86-й день						
1	6	4,08 ± 0,709	284 ± 52	979 ± 140	48,1 ± 4,1	198,7 ± 41,4
2	5	1,36 ± 0,58 <sup>B</sup>	196 ± 46	509 ± 160	28,6 ± 7,4	248,3 ± 36,4
107-й день						
1	6	5,31 ± 2,63 <sup>C</sup>	167 ± 29	886 ± 25	47,6 ± 9,0	287,9 ± 39,8
2	5	1,44 ± 0,44 <sup>B</sup>	117 ± 27 <sup>B</sup>	485 ± 39 <sup>B</sup>	13,4 ± 4,3 <sup>B</sup>	414,8 ± 53,9

#### Примечание:

А — данные соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро — Уилка,  $p > 0,05$ );

В — статистически значимые отличия от интактной группы (*t*-критерий Стьюдента,  $p < 0,05$ );

С — исключено значение 19,9 нМ.

### Выходы

При моделировании ЭД на фоне стрептозотоцин-индуцированного СД у крыс установлено изменение уровней СМОА в крови и тканях пениса, активности NOS и ТБК-РП в тканях пениса, что подтверждает нарушения функций эндотелия и возможность использования этих показателей в качестве биомаркеров рассматриваемой патологии.

### Литература

1. Jumani D. K., Patil O. Erectile dysfunction in diabetes mellitus: A review // Journal of Diabetology. 2020. Vol. 11. P. 1–7.
2. Борисов В. В. Эректильная дисфункция при заболеваниях внутренних органов: обзор данных литературы // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 29. С. 34–39.
3. Defeudis G. et al. Erectile dysfunction and diabetes: a melting pot of circumstances and treatments // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2022. Vol. 38, No. 2. P. e3494.
4. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.
5. Pozharitskaya O. N. et al. Bioactivity and chemical characterization of gonads of green sea urchin Strongylocentrotus droebachiensis from Barents Sea // Journal of Functional Foods. 2015. Vol. 17. P. 227–234.