

ЕФЕКТ ПОТЕНЦІЙНОГО ІНГІБІТОРА 11-БЕТА-ГІДРОКСИСТЕРОЇД-ДЕГІДРОГЕНАЗИ 1 ТИПУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Н.С. Красова¹, О.І. Гладких¹, Ж.А. Лещенко¹,
Т.В. Тижненко¹, Ю.А. Опалейко¹, Т.О. Зубатюк²,
В.В. Ліпсон¹, В.В. Полторак¹

¹Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України, м. Харків;

²НТК Інститут монокристалів НАН України, м. Харків

Утворення активної форми глюкокортикоїдів в адипоцитах за участі 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (11 β -HSD1) є вагомим складовою патологій, пов'язаних з інсулінорезистентністю (ІР) – ожирінням, метаболічним синдромом та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, що обґрунтовує пошук селективних інгібіторів цього ферменту. Мета роботи – оцінити вплив потенційного інгібітора 11 β -HSD1 на гормонально-метаболічні показники інсулінорезистентності та артеріальний тиск у щурів з експериментальним ЦД 2 типу.

Похідне піразолол[3,4-b]-хінолін-5-онів з шифром 2418 (5 клас токсичності) було відібрано після обчислення енергії взаємодії (EDoc=8,9 ккал/моль) за процедурою молекулярного докінгу з використанням кристалічної структури комплексу 11 β -HSD1 людини з кофактором НАДФ та інгібітором тіазолонового ряду (PDB ID 3BZU) у програмі AutoDock 4.2. ЦД 2 типу на тлі ожиріння у статевозрілих (4-місячних) самців щурів лінії Вістар моделювали шляхом введення низької дози стрептозоцину (40 мг/кг, в/ч) після 4-тижневого утримання на високожировому раціоні харчування (40% насичених жирів від загального калоража), з вільним доступом до води та природною зміною режиму освітлення. Контрольні тварини споживали стандартне харчування (10% загального калоража за рахунок жирів). Сполуку 2418 застосовували перорально у вигляді водної суспензії з Твіном-80 в дозі 50 мг/кг за допомогою зонду щоденно протягом 14 діб, починаючи з тридцятої доби експерименту. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо. Препарат порівняння метформін надавали за аналогічною схемою в дозі 50 мг/кг. Тваринам проводили внутрішньочеревні тести толерантності до глюкози (ВЧТТГ, 3 г/кг в/ч; 0, 30, 60 та 120 хв) та тести толерантності до інсуліну (ТТІ, 0,1 Од/кг п/ш; 0, 15, 30 та 60 хв) з використанням аналізатора глюкози "Ексан-Г" (Литва) та обчисленням площі під глікемічними кривими (ПГК), визначали рівні інсуліну та кортикостерону у плазмі крові за допомогою видоспецифічних імуоферментних аналізів (High Range Rat Insulin ELISA, Mercodia AB, Швеція; DRG Corticosterone ELISA, Німеччина). Кров'яний тиск вимірювали неінвазивно за допомогою апарату LE5002 (Panlab, Іспанія).

14-денне вживання сполуки 2418 покращувало у діабетичних тварин толерантність до глюкози (ПГК-ВЧТТГ: 584,7 \pm 32,9 проти 976,4 \pm 32,3 ммоль/л/хв в групі плацебо, $p < 0,01$; 372,6 \pm 14,1 ммоль/л/хв в контролі, $p < 0,01$; 647,2 \pm 34,9 ммоль/л/хв в групі ЦД2+метформін) та ІР (ПГК-ТТІ: 337,1 \pm 12,8 проти 518,0 \pm 26,4 ммоль/л/хв в групі плацебо, $p < 0,01$; 166,2 \pm 10,3 ммоль/л/хв в контролі, $p < 0,01$; 345,9 \pm 21,1 ммоль/л/хв в групі ЦД2+метформін), зменшувало базальну інсулінемію (0,40 \pm 0,09 проти 0,76 \pm 0,09 нг/мл в групі пла-

цебо, $p < 0,05$; 0,58 \pm 0,05 нг/мл в контролі, 0,53 \pm 0,04 нг/мл в групі ЦД2+метформін) та нормалізувало діастолічний тиск (108,40 \pm 4,53 проти 121,60 \pm 6,24 мм рт. ст. в групі плацебо, $p < 0,01$; 106,14 \pm 6,92 мм рт. ст. в контролі). Слід відзначити, що сполука 2418 знижувала рівні кортикостерону в циркуляції до контрольних (213,0 \pm 39,2 проти 376,1 \pm 32,5 нмоль/л в групі плацебо, $p < 0,01$; 243,4 \pm 25,9 нмоль/л в контролі).

Застосування нетоксичної сполуки 2418 – потенційного інгібітора 11 β -HSD1, у щурів з ЦД 2 типу на тлі ожиріння призводило до зниження гормонально-метаболічних показників інсулінорезистентності та діастолічного тиску, аналогічного за дією препарату порівняння метформіну. Нормалізація циркулюючого рівня кортикостерону дозволяє стверджувати про дію оригінальної речовини переважно в тканинах-мішенях та засвідчує відсутність неспецифічного інгібування синтезу глюкокортикоїдів у надниркових залозах. Отримані результати обґрунтовують подальші дослідження сполуки 2418 в якості перспективного антидіабетичного засобу.

ПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗМІНИ РЕПРОДУКТИВНИХ ОРГАНІВ НА ТЛІ ГІПЕРЕСТРОГЕНІЇ У ЖІНОК ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ РЩЗ

Т.М. Кучменко

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН
України, м. Київ

Протокол лікування хворих після видалення щитовидної залози з приводу диференційованої карциноми щитовидної залози включає призначення супресивної терапії препаратами левотироксину з розрахунку 2,25 мкг/кг з максимальним наближенням рівня ТТГ до 0,01 мОд/мл. Отже, задля адекватного пригнічення функції гіпофіза і нівелювання можливого рецидиву пацієнти перебувають у гіпертиреїдному стані. Репродуктивна система зазнає суттєвого впливу внаслідок надлишку тиреоїдних гормонів. В результаті значного підвищення секс-стероїдв'язуючого глобуліну (ССЗГ) зменшується швидкість метаболічного кліренсу тестостерону та естрадіолу. Це приводить до підвищення концентрації тестостерону і його перетворенню в андростендіон, при цьому гормони знаходяться в неактивному (зв'язаному) стані завдяки підвищеній концентрації ССЗГ, а клінічних ознак гіперандрогенії не спостерігається. Активуються процеси позагонадного перетворення тестостерону в андростендіон, потім в естрон та естрадіол. Гіперестрогенія приводить до зниження концентрації ФСГ, зменшення чутливості рецепторів яєчників до ЛГ та дефіциту прогестерону. Тривала гіперестрогенія спричиняє збільшення частоти гіперпластичних процесів в органах-мішенях.

Враховуючи високу частоту гіперестрогенії у пацієнок після лікування РЩЗ, нами було обстежено 33 жінки репродуктивного віку (18-47 років), які перебували на лікуванні у відділенні радіойодтерапії. Групу порівняння склали 22 жінки репродуктивного віку без порушень тиреоїдного статусу. Серед обстежених жінок за даними клінічного та ультразвукового обстеження (ЕВТ 9-4 МГц) у 30 (90%) визначено ознаки проліферативних процесів на тлі гіперестрогенного стану. У 9 (27%) виявлено ознаки внутрішнього ендометріозу, у 7 (21%) – зовнішньо-внутрішнього ендометріозу, у 10 (30%) – поєднання внутрішнього ендометріозу та фіброміоми матки, у 3 (9%) – залозисті поліпи, у 1 (3%) – залозисту