

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 стрептозотозину (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 радіоїодтерапії. 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

гіперплазію ендометрію. Також у 5 (15%) жінок віком 39-47 років визначено зниження фолікулярного резерву яєчників, що може бути предиктором ранньої менопаузи. У 15 (45%) обстежених жінок зберігався овуляторний цикл. У 18 (55%) виявлено функціональні кисти яєчників, персистенцію неовульованого фолікула на тлі недостатності 2-ї фази циклу. В контрольній групі ознаки внутрішнього ендометріозу та функціональні кисти яєчників виявлено у 5 (22%) жінок.

Виходячи з отриманих даних, пацієнткам із вираженими проявами гіперестрогенії було призначено лікування гормональними та негормональними препаратами, серед яких "Дуфастон", "Візан", "Андрокур", "Прогестерон", ВМК "Мірена". Це сприяло покращенню самопочуття, нормалізації менструального циклу, зменшенню виразності гіперпластичних процесів. На тлі стабілізації циклу в одній пацієнтки наступила планована вагітність. Також двом пацієнткам проведено оперативне втручання з приводу зовнішньо-внутрішнього ендометріозу та фіброміоми матки.

Таким чином, для збереження репродуктивного здоров'я існує необхідність ретельного УЗ-моніторингу та гормонального контролю стану репродуктивної системи у жінок після лікування РЩЗ та динамічне спостереження гінеколога-ендокринолога.

ВПЛИВ ЛІПІДОКОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД ТРИГЛІЦЕРИДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦД 2 ТИПУ ТА ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

Н.М. Кушнар'ова, О.В. Корпачева-Зінич, В.В. Корпачев

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

Мультицентричні дослідження, які проводилися впродовж двох останніх десятиріч, дуже переконливо свідчать на користь позитивного впливу статинів на зниження серцево-судинної та загальної смертності у хворих на атеросклероз. Проте зниження кількості загального холестерину (ХС), а також холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) внаслідок застосування статинів не впливає на вміст тригліцеридів (ТГ), який є основною характеристикою дисліпідемії при ЦД 2 типу: майже половина пацієнтів з ЦД 2 типу мають підвищений рівень ТГ, знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та практично нормальні рівні ХС-ЛПНЩ. Визначення вмісту в сироватці крові спиртів – ХС та ТГ, а також рівня спирту ХС в окремих класах ліпопротеїдів залишаються найбільш поширеним методом скринінгу та діагностики дисліпідемії на клінічному етапі, проте ці методи не дають можливості дізнатися, які саме жирні кислоти етерифіковані з цими спиртами.

Обстежено 28 хворих на ЦД 2 типу та дисліпідемією (14 чоловіків та 14 жінок), середній вік яких становив $49,4 \pm 3,5$ роки. В усіх хворих визначалися показники ліпідного спектру – ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, спектр вільних жирних кислот.

Для лікування всі пацієнти були поділені на 2 групи згідно з вихідним рівнем ХС та ТГ: в першій групі пацієнтів рівень ТГ становив $2,90 \pm 0,59$ ммоль/л, ХС – $6,2 \pm 0,89$ ммоль/л, в другій – вміст ТГ і ХС становив відповідно $4,81 \pm 1,99$ ммоль/л та $6,7 \pm 1,3$ ммоль/л. В процесі лікування пацієнти І

групи отримували симвастатин в дозі 40 мг на добу протягом 3 місяців, ІІ – мікронізований фенофібрат в дозі 145 мг на добу також протягом 3 місяців.

У спектрі вільних жирних кислот було ідентифіковано 36 кислот, з них найбільш інформативних – 5: пальмітинова (С16:0), стеаринова (С18:0), олеїнова (С18:1), лінолева (С18:2), ліноленова (С18:3),

У хворих на ЦД обох груп визначено значно більший вміст насичених ЖК (до $67,2 \pm 2,8\%$ в першій групі та до $74,2 \pm 3,6\%$ в другій) проти показників контрольної групи за даними літератури. Це стало можливим, в першу чергу, за рахунок достовірного збільшення концентрацій енергетично-транспортних кислот: стеаринової (С18:0) кислоти – до $17,88 \pm 2,02\%$ в першій групі та до $19,2 \pm 2,56\%$ – в другій, а також пальмітинової (С16:0) кислоти – до $31,73 \pm 1,26\%$ в першій групі та $32,61 \pm 1,22\%$ в другій. Після проведення терапії в першій групі кількісний та якісний склад ТГ вірогідно не змінився: рівень ТГ становив $2,12 \pm 0,78$ ммоль/л, рівень стеаринової (С18:0) кислоти – $16,93 \pm 1,49\%$, пальмітинової – $30,22 \pm 1,18\%$. Натомість у пацієнтів ІІ групи кількісні та якісні зміни були статистично вірогідні: рівень ТГ знизився до $2,21 \pm 0,34$ ммоль/л, пальмітинової (С16:0) кислоти – до $29,41 \pm 1,35\%$, стеаринової – до $15,29 \pm 1,17\%$.

Висновки:

1. Зменшення кількості пальмітинової ЖК у складі ТГ за даними літератури настільки змінює властивості ТГ, що їхній метаболізм прискорюється.

2. Прийом фібратів, які є хімічно модифікованими жирними кислотами, ініціює поглинання клітинами насичених та ненасичених ЖК, що забезпечує розвиток тих механізмів, які формують резистентність до атеросклерозу у жителів Середземномор'я.

3. У випадках значного збільшення рівня ТГ навіть за наявності високого рівня ХС доцільним є застосування фібратів, в т.ч. у складі комбінованої терапії зі статинами. У такому разі для зменшення ризику розвитку побічних реакцій перевагу слід надавати мікронізованій формі фібратів.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНИЙ ЕФЕКТ СТАТИНІВ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ЦД 2 ТИПУ, ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ

Н.М. Кушнар'ова

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

Інволюційні зміни, пов'язані зі старінням, викликають прогресивне зниження загального тестостерону та одночасне підвищення концентрації естрогенів у крові. Дисбаланс статевих гормонів асоціюється з розвитком інсулінорезистентності (ІР) та підвищенням ризику атеросклерозу, цукрового діабету (ЦД) та інших метаболічних і функціональних порушень. Зокрема спостерігається порушення обміну ліпідів та вуглеводів, зростає кількість абдомінального (вісцерального) жиру. Показано, що низькі рівні тестостерону і ТЕЗГ є сукупними і незалежними провідниками розвитку ЦД 2 типу у чоловіків середнього віку, а дефіцит загального і вільного тестостерону часто зустрічається у хворих на ЦД, особливо, за наявності ожиріння. Відомо, що андрогени можуть впливати на метаболізм глюкози і ліпідів та розвиток ІР незалежно від ефектів ожиріння. Використання статинів