

## ЕФЕКТ ПОТЕНЦІЙНОГО ІНГІБІТОРА 11- $\beta$ -ГІДРОКСИСТЕРОЇДДЕГІДРОГЕНАЗИ 1 ТИПУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ\*

Красова Н. С., Гладких О. І., Ліпсон В. В., Лещенко Ж. А., Тижненко Т. В., Опалейко Ю. А.,  
Зубатюк Т. О.<sup>1</sup>, Свидло І. М., Яременко Ф. Г., Полторак В. В.

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

<sup>1</sup>ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків  
*nkrasova@mail.ru*

Дисфункція жирової тканини належить до первинних дефектів за ожиріння та може бути зв'язком між ожирінням і низкою захворювань, включно з цукровим діабетом 2 типу (ЦД), неалкогольною хворобою печінки та серцево-судинною патологією [1]. В зв'язку з цим заслуговує на увагу такий гормональний фактор метаболічних порушень і розладів серцево-судинної системи, як глюкокортикоїди [2, 3]. Нещодавно проведені дослідження довели важливу роль ферменту з подвійною активністю — 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (11 $\beta$ -HSD) у дорецепторному локальному обміні цих гормонів. 11 $\beta$ -HSD 2 типу інактивує кортизол до кортизону у нирках, тоді як 11 $\beta$ -HSD 1 типу каталізує перетворення неактивного кортизону в активний кортизол (у гризунів — 11-дегідрокортикостерону в кортикостерон) в інсулін-чутливих органах і тканинах — у печінці, жировій тка-

нині, легенях, центральній нервовій системі, ендотелії аорти [4, 5]. Встановлено, що зміни експресії ізоформ 11 $\beta$ -HSD у периферичних тканинах модифікує дію кортикостероїдів. Так, втрата активності 11 $\beta$ -HSD2 у нирках призводить до індукованого кортизолом надлишку мінералокортикоїдів, тоді як втрата активності 11 $\beta$ -HSD1 у гепатоцитах покращує чутливість до інсуліну завдяки зниженню індукованого кортизолом глюконеогенезу та гальмуванню вивільнення глюкози печінкою. На противагу цьому, надлишкова експресія 11 $\beta$ -HSD1 в абдомінальній жировій тканині стимулює диференціацію адипоцитів та викликає центральний тип ожиріння [5, 6]. У цьому випадку адипоцити можна розглядати як первинну, а гепатоцити — як вторинну клітинну мішень для потенційних засобів фармакологічного впливу [7–9]. Оскільки утворення активної форми глюкокортикоїдів в адипоцитах за

\*Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою лабораторії патофізіології та медичної генетики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Пошук біологічно активних сполук, здатних гальмувати дію судинних чинників ризику, пов'язаних із цукровим діабетом 2 типу, шляхом модулювання позанадринкового метаболізму глюкокортикоїдів» (державний реєстраційний № 0113и001283).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 17.11.2014.

допомогою 11 $\beta$ -HSD1 являє собою, за останніми даними, вагому складову патологій, пов'язаних з інсулінорезистентністю, таких як ожиріння, метаболічний синдром та ЦД 2 типу, обґрунтованим є пошук селективних інгібіторів цього ферменту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Сполуку тіазанового ряду з шифром AD-1408 (5 клас токсичності, практично нетоксична сполука) було відібрано після обчислення енергії взаємодії ( $E_{D_{05}} = -6,4$  ккал/моль) за процедурою молекулярного докінгу із використанням кристалічної структури комплексу 11 $\beta$ -HSD1 людини з кофактором НАДФ та інгібітором тіазолонового ряду (PDB ID 3BZU) у програмі AutoDock 4.2.

Цукровий діабет 2 типу у статевозрілих (6-місячних) самців-щурів популяції Вістар ( $n = 18$ ) моделювали шляхом введення низької дози стрептозотоцину (30 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно) після 80-добового утримання на комбінованій дієті з надмірним вмістом насичених жирів — 60,0%, білків — 20,0% та вуглеводів — 20,0% від загального калоражу з додаванням жовчних кислот у кількості 1% від маси корму, а також з надмірним споживанням вуглеводів (вільний доступ до розчину фруктози в концентрації 200 г/л) [10].

Контрольна група тварин відповідної статі та віку ( $n = 6$ ) споживала стандартне харчування (білки — 15,0%, жири — 5,0%, вуглеводи — 80,0% від загального калоражу), мала вільний доступ до питної води. Тварин утримували в умовах природної зміни режиму освітлення, температура та вологість повітря — за стандартами віварію [11].

Сполуку AD-1408 вводили перорально в дозі 50 мг/кг маси тіла за допомогою зонду у вигляді водної суспензії з Твіном-80 щоденно протягом 15 діб, починаючи з 85 доби експерименту.

Препарат порівняння метформін надавали за аналогічною схемою в дозі 50 мг/кг

Метою нашої роботи була оцінка впливу потенційного інгібітора 11 $\beta$ -HSD1 на метаболічні показники інсулінорезистентності та артеріальний тиск у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу.

маси тіла. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо.

Тваринам проводили внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг внутрішньочеревно; 0, 30, 60 та 120 хв.) та тест толерантності до інсуліну (ТТІ) (0,1 Од/кг маси тіла підшкірно; 0, 15, 30 та 60 хв.) за допомогою аналізатору глюкози «Ексан-Г» (Литва) з обчисленням площі під глікемічними кривими (ПГК) [12]. Кров'яний тиск вимірювали неінвазивно за допомогою апарату LE5002 (Panlab, Harvard Apparatus, Іспанія).

Після знеживлення експериментальних тварин шляхом транслокації шийних хребців визначали масу фракцій жирової тканини, а саме, епідидимального, мезенхімального, ретроперитонеального та загального абдомінального жиру.

Експериментальні дослідження проводили згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджені з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [13]. Отриманий цифровий матеріал проаналізовано статистично із застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв [14]. Для перевірки нормальності розподілу у вибірках менше 30 дат використовували тест Шапіро-Уїлка [15] Дані представлені як середнє арифметичне та його похибка ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ). Для оцінки різниці середніх арифметичних було використано парний та непарний t-критерій Стьюдента. Перевірку нульових гіпотез проведено з використанням t-критерію [16] на рівні значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що в усіх групах щурів з експериментальним ЦД 2 типу на 85 добу експерименту відзначалося істотне підвищення базальної глікемії та маси тіла порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). Введення сполуки AD-1408 або препарату порівняння метформіну протягом 15 діб реалізувалося у статистично значущому зни-

женні оцінених показників у тварин з діабетом, але не нормалізувало їх. Проведення ВЧТТГ після 15-денного введення досліджуваної сполуки AD-1408, як і метформіну, призвело до співставного за ступенем зниження глюкозної інтолерантності, про що свідчать дані глікемії в усі часові проміжки тесту (рис. 1).

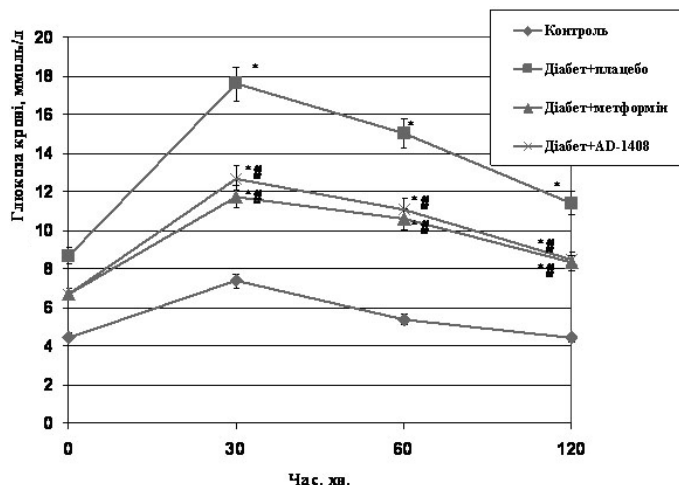


Рис. 1. Динаміка глікемії під час проведення ВЧТТГ у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу за умов перорального введення сполуки AD-1408 протягом 15 діб (n=6; \* – p < 0,05 відносно контрольної групи; # – p < 0,05 відносно групи «Діабет + плацебо»).

Т а б л и ц я 1

Динаміка базальної глікемії та маси тіла щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу за умов перорального введення сполуки AD-1408 протягом 15 діб

Група	Маса тіла, г			Базальна глікемія, ммоль/л		
	початок дослідження	85 доба дослідження	100 доба дослідження	початок дослідження	85 доба дослідження	100 доба дослідження
Контроль (n = 6)	227,0 ± 3,4	260,0 ± 10,6	270,0 ± 11,5	4,77 ± 0,29	4,30 ± 0,19	4,37 ± 0,14
Діабет + плацебо (n = 6)	203,3 ± 6,0	396,0 ± 6,6 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,001	423,0 ± 7,2 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	4,39 ± 0,13	8,41 ± 0,19 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	8,57 ± 0,29 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001
Діабет + метформін (n = 6)	207,9 ± 7,1	399,0 ± 5,6 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	386,0 ± 4,0 p <sub>2</sub> < 0,002 p <sub>3</sub> < 0,001	4,30 ± 0,12	8,35 ± 0,28 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	6,76 ± 0,21 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,001
Діабет + AD-1408 (n = 6)	197,1 ± 3,2	400,0 ± 5,2 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	395,0 ± 5,0 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	4,66 ± 0,17	8,18 ± 0,28 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	6,55 ± 0,22 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,001

П р и м і т к а. Статистична значущість відмінностей: p<sub>1</sub> – порівняно з групою «Контроль»; p<sub>2</sub> – порівняно з групою «Діабет + плацебо»; p<sub>3</sub> – відносно вихідного рівня.

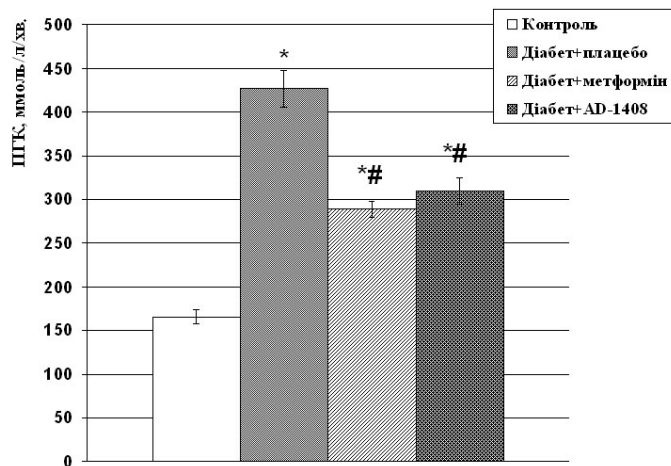


Рис. 2. Площа під глікемічною кривою під час проведення інсулінового тесту у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу за умов перорального введення сполуки AD-1408 протягом 15 діб ( $n = 6$ ; \* –  $p < 0,05$  відносно контрольної групи; # –  $p < 0,05$  відносно групи «Діабет + плацебо»).

Відтворена модель ЦД 2 типу характеризується наявністю у щурів виразної інсулінорезистентності, оскільки була практично відсутньою реакція на екзогенно введений інсулін, а показник ПГК за результатами інсулінового тесту більше ніж у два рази перевищував верифікований для інтактних тварин (рис. 2). Введення сполуки AD-1408 суттєво підвищувало чутливість до інсуліну, що демонструє зниження показника ПГК протягом інсулінового тесту у порівнянні з групою, яка отримувала плацебо. Слід відзначити, що за впливом на інсулінорезистен-

тність сполука AD-1408 не поступалася дії препарату порівняння метформіну.

Тривала високовуглеводна та високожирова дієта, окрім розвитку інсулінорезистентності, призводила і до значного підвищення маси тіла експериментальних тварин та ожиріння. У групи щурів, яка отримувала плацебо, збільшення маси тіла супроводжувалося суттєвим (від двох до трьох разів) підвищенням усіх досліджених фракцій жирової тканини, а саме, епідидимального, мезенхімального, ретроперитонеального та загального абдомінального жиру (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

**Маса фракцій жирової тканини у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу за умов перорального введення сполуки AD-1408 протягом 15 діб**

Група	Маса жирової тканини, г			
	епідидимальної	мезенхімальної	ретроперитонеальної	загальної абдомінальної
Контроль ( $n = 6$ )	$4,48 \pm 0,42$	$2,34 \pm 0,10$	$4,73 \pm 0,49$	$11,55 \pm 0,84$
Діабет + плацебо ( $n = 6$ )	$9,10 \pm 2,23$ $0,05 < p_1 < 0,1$	$7,35 \pm 1,37$ $p_1 < 0,01$	$14,64 \pm 2,31$ $p_1 < 0,01$	$31,10 \pm 5,82$ $p_1 < 0,02$
Діабет + метформін ( $n = 6$ )	$7,90 \pm 1,30$ $p_1 < 0,05$	$6,16 \pm 1,18$ $p_1 < 0,02$	$11,13 \pm 0,93$ $p_1 < 0,001$	$25,19 \pm 2,83$ $p_1 < 0,002$
Діабет + AD-1408 ( $n = 6$ )	$10,62 \pm 0,95$ $p_1 < 0,001$	$3,65 \pm 0,38$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$ $0,05 < p_3 < 0,1$	$9,95 \pm 0,66$ $p_1 < 0,001$ $0,05 < p_2 < 0,1$	$24,22 \pm 1,67$ $p_1 < 0,001$

П р и м і т к а. Статистична значущість відмінностей:  $p_1$  – порівняно з групою «Контроль»;  $p_2$  – порівняно з групою «Діабет + плацебо»;  $p_3$  – порівняно з групою «Діабет + метформін».

Введення протягом 15 діб сполуки AD-1408 реалізувалося у більш виразному зменшенні маси фракцій ретроперитонеального та мезенхімального жиру, ніж за умов використання препарату порівняння, що, враховуючи співставну дію цих речовин на вуглеводний обмін, засвідчує наявність у сполуки AD-1408 додаткових ефектів на метаболічні процеси за межами глікемічного контролю. Так, окрім можливої *in vivo* інгібуючої дії відносно 11 $\beta$ -HSD1 адипоцитів, що гальмує надлишковий адипогенез, індукований глюкокортикоїдами, слід звернути увагу на дані прогнозу комп'ютерної системи PASS [17], який передбачає з високим ступенем вірогідності (від 45 до 82 %) наявність у вищезначеної речовини комплексних антидіабетичних (інсулінсенсibiliзуючих, протизапальних, гіполіпідемічних, антиатерогенних, кардіо- та гепатопротекторних) властивостей. Серед гіпотетичних за прогнозом для цієї структури механізмів такої дії необхідно підкреслити властивості агоністу рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (вірогідність наявності 53 %) та інгібітора S-ацетилтрансферази і 3-оксоацилсинтази білка-переносника залишків жирних кислот (вірогідність наявності 78 та 77 %, відповідно).

Оскільки ЦД 2 типу є хворобою, яка супроводжується передчасним атерогенезом та, з плином часу, гіпертонічною хво-

робою [18, 19], нами було оцінено вплив 15-денного введення перспективної антидіабетичної сполуки щурам з експериментальним ЦД 2 типу на показники артеріального тиску. Визначено, що відтворена модель ЦД 2 типу призводила до вірогідного підвищення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску у піддослідних тварин (табл. 3), тоді як під впливом 15-денного вживання сполуки AD-1408 або препарату порівняння метформіну ці показники зазнали статистично значущого зниження.

У цілому, можна констатувати, що досліджувана речовина AD-1408 продемонструвала на моделі ЦД2 з ожирінням у щурів виразні комплексні антидіабетичні та антиатерогенні властивості, які не поступаються, а інколи навіть перевершують за ступенем прояву дію еталонного препарату, спрямованого проти інсулінорезистентності за наявності надлишкової ваги — метформіну. Також суттєвою перевагою цієї перспективної сполуки може стати її низька токсичність. З іншого боку, для уточнення та підтвердження конкретних механізмів терапевтичної дії речовини, як потенційного інгібітору 11 $\beta$ -HSD1 необхідно оцінити рівні глюкокортикоїдів, в першу чергу, у жировій тканині, а також у циркуляції для виключення неспецифічної інгібіторної активності.

Таким чином, проведене дослідження доводить наявність у перспективної гетеро-

Т а б л и ц я 3

**Характеристика артеріального тиску у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу за умов перорального введення сполуки AD-1408 протягом 15 діб**

Група	n	Систолічний тиск, мм рт. ст	Діастолічний тиск, мм рт. ст.
Контроль	6	135,25 $\pm$ 5,62	112,00 $\pm$ 6,42
Діабет + плацебо	6	220,33 $\pm$ 20,53 $p_1 < 0,01$	139,67 $\pm$ 4,63 $p_1 < 0,01$
Діабет + метформін	6	158,67 $\pm$ 10,65 $0,05 < p_1 < 0,1$ $P_2 < 0,05$	125,67 $\pm$ 7,80
Діабет + AD-1408	6	162,00 $\pm$ 12,21 $0,05 < p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,05$	122,00 $\pm$ 3,94 $p_2 < 0,05$

П р и м і т к а. Статистична значущість відмінностей:  $p_1$  — порівняно з групою «Контроль»;  $p_2$  — порівняно з групою «Діабет + плацебо».

циклічної сполуки AD-1408 значущих плейотропних антидіабетичних властивостей та обґрунтовує подальше поглиблене вивчення її метаболічних антидіабетичних ефектів на

різних моделях ЦД 2 типу, які відтворюють ключові ланки даної патології у людини, та обмеженим.

## ВИСНОВКИ

- 15-денне пероральне застосування сполуки AD-1408 — потенційного інгібітора ферменту дорецепторного обміну кортикостероїдів — 11 $\beta$ -гидроксистероїддегідрогенази 1 типу, у щурів з експериментальним ЦД 2 типу на тлі ожиріння, призводить до покращення інтегральних функціонально-метаболічних показників, таких як глюкозна інтолерантність, інсулінорезистентність та артеріальний тиск, з ефективністю на рівні дії препарату порівняння метформіну.
- За здатністю знижувати масу фракцій абдомінального жиру у діабетичних щурів сполука AD-1408 перевершує дію препарату порівняння метформіну.
- Обґрунтовано перспективність подальшого поглибленого дослідження комплексних антидіабетичних властивостей сполуки AD-1408.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Blucher M. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2009; 117(6):241-250.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1192044>
- Bezverha TP, Tron'ko MD. *Endokrynologija* 2008; 13(1):117-135.
- Stewart PM, Toogood AA, Tomlinson JW. *Horm Res* 2001; 56:1-6.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000048126>
- Stewart PM. *Clin Med* 2005; 5:142-146.  
<http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.5-2-142>
- Morton NM, Seckl JR. *Front Horm Res* 2008; 36:146-164.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000115363>
- Stomby A, Andrew R, Walker BR, Olsson T. *Diabetologia* 2014; 57: 1100-1110.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3228-6>
- Wamil M, Seckl JR. *Drug Discovery Today* 2007; 12:504-520.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2007.06.001>
- Fotsch C, Wang M. *J Med Chem* 2008; 51:4851-4857.  
<http://dx.doi.org/10.1021/jm800369f>
- Pereira CD, Azevedo I, Monteiro R, Martins MJ. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:869-891.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01582.x>
- Jurgoński A, Juśkiewicz J, Zduńczyk Z. *Nutrients* 2014; 6(2):616-626.  
<http://dx.doi.org/10.3390/nu6020616>
- Zapadnjuk IP, Zapadnjuk VI, Zaharija EA, et al. *Laboratornye zhivotnye, Kiev*, 1983: 383 p.
- Poltorak VV, Gorbenko NI. *Doklinichni doslidzhenja likars'kyh zasobiv, za red. Stefanova OV, Kyi'v*, 2001:396-408.
- Reznikov OG. *Endokrynologija* 2003; 8(1):142-145.
- Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research, Blackwell Sci Publ*, 1994: 620 p.
- Royston, J. *Applied Statistic* 1992; 31:115-124.  
<http://dx.doi.org/10.2307/2347973>
- Atramentova L, Utjevs'ka O. *Statystychni metody v biologii: pidruchnyk, Harkiv*, 2007: 288 p.
- PASS, available at: [www.ibm.msk.ru/PASS](http://www.ibm.msk.ru/PASS).
- Gerstein HC. *Lancet* 2010; 375:2195-2196.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60973-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60973-7)
- Reaven GM. *Med Clin North Am* 2011; 95(5):875-892.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.002>

## ЕФЕКТ ПОТЕНЦІЙНОГО ІНГІБИТОРА 11- $\beta$ -ГІДРОКСИСТЕРОЇД-ДЕГІДРОГЕНАЗИ 1 ТИПУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Красова Н. С., Гладких О. І., Ліпсон В. В., Лещенко Ж. А., Тижненко Т. В., Опалейко Ю. А., Зубатюк Т. О.<sup>1</sup>, Свидло І. М., Яременко Ф. Г., Полторак В. В.

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

<sup>1</sup>ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків

nkrasova@mail.ru

Встановлено, що введення протягом 15 днів гетероциклічної сполуки AD-1408 — потенційного інгібітора ферменту дорецепторного обміну кортикостероїдів — 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази 1 типу призводить до покращення глюкозної толерантності, підвищення чутливості до інсуліну, зниження артеріального тиску та маси фракцій абдомінального жиру у статевозрілих самців-щурів Вістар з експериментальним цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння. За ефективністю впливу досліджувана сполука не поступається, а подекуди навіть перевершує дію препарату порівняння метформіну.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, інгібітор 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази 1 типу, інсулінорезистентність, ожиріння.

## ЭФФЕКТ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА 11- $\beta$ -ГИДРОКСИСТЕРОИД-ДЕГИДРОГЕНАЗЫ 1 ТИПА НА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Красова Н. С., Гладких А. И., Липсон В. В., Лещенко Ж. А., Тижненко Т. В., Опалейко Ю. А., Зубатюк Т. А.<sup>1</sup>, Свидло И. Н., Яременко Ф. Г., Полторак В. В.

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

<sup>1</sup>ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, г. Харьков

nkrasova@mail.ru

Установлено, что введение в течение 15 дней гетероциклического соединения AD-1408 — потенциального ингибитора фермента дорецепторного обмена кортикостероидов — 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа приводит к улучшению глюкозной толерантности, повышению чувствительности к инсулину, снижению артериального давления и массы фракций абдомінального жира у половозрелых самцов крыс Вистар с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения. По эффективности исследованное соединение не уступает, а иногда даже превышает действие препарата сравнения метформина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибитор 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, инсулинорезистентность, ожирение.

## EFFECT OF POTENTIAL INHIBITOR OF 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE OF TYPE 1 ON THE FUNCTIONAL-METABOLIC PARAMETERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS

N. Krasova, A. Gladkih, V. Lipson, Z. Leshchenko, T. Tyzhnenko, Y. Opaleiko, T. Zubatyuk<sup>1</sup>, I. Svidlo, F. Yaremenko, V. Poltorak

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;

<sup>1</sup>SSI «Institute for Single Crystals» of NAS of Ukraine, Kharkiv

nkrasova@mail.ru

It has been established that the intragastric administration within 15 days of the heterocyclic compound AD-1408 — a potential enzyme inhibitor prereceptor exchange corticosteroids — 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 leads to improvement of glucose tolerance, increased of insulin sensitivity, reduced of blood pressure and weight of abdominal fat fractions in sexually mature Wistar male rats with experimental type 2 diabetes and obesity. The studied compound was not inferior and sometimes even exceeded by the effectiveness of influence than the effect of the reference drug metformin.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, insulin resistance, obesity.