

Тестирование низкомолекулярного модулятора рецептора тиреотропного гормона ТП-051 на клетках линии FRTL-5

Научный руководитель – Захарова Ирина Олеговна

Кижаева Людмила Романовна

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: K101091998@yandex.ru

Щитовидная железа (ЩЖ) играет важную роль в регуляции обменных процессов у млекопитающих. В этой связи различные патологии, возникающие в ЩЖ, имеют серьезные последствия для организма в целом [1]. Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) - одно из наиболее распространенных заболеваний ЩЖ, для лечения которого помимо радиойодтерапии, используются хирургические и медикаментозные методы. Среди препаратов, рекомендованных при лечении тиреотоксикозов, чаще всего используются тиреостатики, блокирующие синтез тиреоидных гормонов трийодтиронина и тироксина (Т3 и Т4 соответственно). Однако их длительное использование сопровождается побочными эффектами, заставляющими в конечном итоге отказаться от подобного рода терапии. В качестве альтернативы тиреостатикам предлагается использование низкомолекулярных соединений, обладающих свойствами инверсионных агонистов и нейтральных антагонистов рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) [2].

Вновь разработанные низкомолекулярные регуляторы рецептора ТТГ являются производными тиенопиримидинов. Для тестирования их способности быть селективными ингибиторами стимулированной и базальной активности рецептора ТТГ *in vitro* удобной моделью являются клетки тироцитов линии FRTL-5, полученные из ЩЖ 5-6 недельных крыс линии Fischer, не имеющих злокачественных образований. При стимуляции ТТГ тироцитов линии FRTL-5 активируются основные сигнальные каскады Akt и ERk1/2, что приводит к повышению уровня фосфорилированной формы транскрипционного фактора CREB. Препарат ТП-051 в концентрациях 20 и 30 мкМ ингибировал активность рецептора, увеличенную при добавлении 6 мЕд/мл ТТГ, что оценивалось по степени активации нижележащих сигнальных путей Akt и ERk1/2 методом иммуноблоттинга. Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени использовался для оценки уровня экспрессии генов, кодирующих не только рецептор ТТГ, но ферменты синтеза тиреотропных гормонов (дейодиназу 2-го типа, тироксинпероксидазу) и основного субстрата для синтеза Т3 и Т4 тиреоглобулина. Изменения содержания мРНК данных генов является следствием модулирования активности CREB в присутствии ТП-051. Таким образом, препарат ТП-051, обладающий биологической активностью по отношению к рецептору ТТГ *in vitro*, может быть рекомендован для дальнейшего тестирования *in vivo*.

Источники и литература

- 1) Бирюкова Е.В., Платонова Н.М. Болезнь Грейвса: современные подходы к лечению// Эффективная фармакотерапия. 2018. № 36. С. 50- 58.
- 2) Neumann S. et al. A low-molecular-weight antagonist for the human thyrotropin receptor with therapeutic potential for hyperthyroidism// Endocrinology. V.149. № 12. P.5945-5950.