



СТЕРОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ: МОДЕЛЬ МУЛЬТИЛИГАНДНОГО СВЯЗЫВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ РЕПРОДУКЦИИ

ИГОРЬ ИВАНОВИЧ ГУЗОВ,
К. М. Н.

ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ И
РЕПРОДУКЦИИ

ТРАДИЦИОННАЯ МОДЕЛЬ

- Предложена Ан Фермейлен – профессор биохимии Гентского университета (Бельгия)
- 1 лиганд – 2 белка



МОДЕЛЬ ФЕРМЕЙЛЕН

- 1 лиганд: тестостерон
- 2 белка: SHBG + альбумин
- На выходе: концентрация свободного тестостерона



МОДЕЛЬ ФЕРМЕЙЛЕН

- Важность модели: получаем возможность оценить концентрацию активного тестостерона, оказывающего физиологическое действие на организм
- Концентрация свободного тестостерона выводится простыми методами, доступными в большинстве лабораторий, где есть возможность ИФА
- Хорошая корреляция с прямыми методами определения свободного тестостерона

ЗАЧЕМ НУЖЕН СВОБОДНЫЙ ТЕСТОСТЕРОН

- Для оценки гиперандрогении
- 1-5 пг/мл – норма
- 5-10 пг/мл – мягкая гиперандрогения
- >10 пг/мл – выраженная гиперандрогения

СВОБОДНЫЙ ТЕСТОСТЕРОН

- Не связанный с белками
- SHBG – высокая степень аффинности
- Альбумин – более низкая степень аффинности
- Тестостерон, не связанный с белками = свободный тестостерон
- Тестостерон, не связанный с альбумином = биодоступный тестостерон

НЕДОСТАТКИ МОДЕЛИ ФЕРМЕЙЛЕН

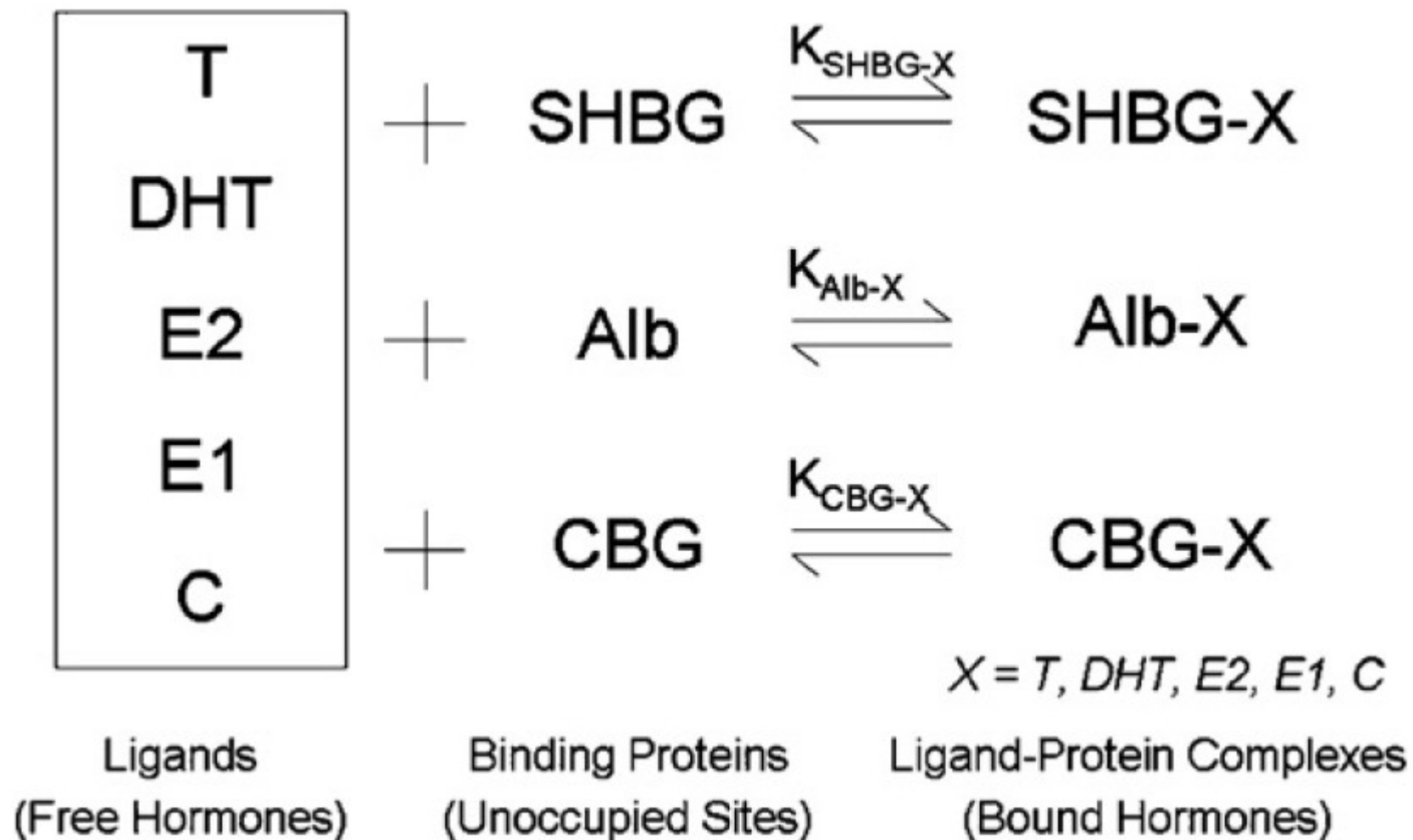
- Не учитывается конкуренция других лигандов за сайты связывания транспортных белков
- Нет возможности получения информации о свободных и биодоступных концентрациях других важных лигандов (=стероидных гормонов: эстрогена, эстрадиола, дигидротестостерона, кортизола)
- И в связи с этим резко затруднена клиническая интерпретация полученных результатов
- Итог: урезаются лечебные возможности врача



МОДЕЛЬ МУЛЬТИЛИГАНДНОГО СВЯЗЫВАНИЯ

- Автор модели: американский биохимик, специалист по обмену стероидных гормонов Норман Мейзер.

5-Ligand / 3-Protein Binding Model





5 ЛИГАНДОВ

- Эстрадиол
- Эстрон
- Тестостерон
- Дигидротестостерон
- Кортизол



3 ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКА

- SHBG
- Альбумин
- Транскортин (=CBG Cortisol Binding Globulin)



МОДЕЛЬ МУЛЬТИЛИГАНДНОГО СВЯЗЫВАНИЯ

- У каждого лиганда есть константа ассоциации с каждым из трех транспортных белков при температуре 37°C
- Компьютер позволяет рассчитать свободные и биодоступные концентрации всех 5 лигандов, если известны их общие концентрации и концентрации всех трех транспортных белков



МОДЕЛЬ МУЛЬТИЛИГАНДНОГО СВЯЗЫВАНИЯ

- Модель была проверена с помощью метода эквilibрационного диализа, и получена приемлемая сходимость результатов



КОГДА ЭТО НУЖНО? ВСЕГДА

- СПКЯ
- Андрогенный дефицит у мужчин
- Снижение овариального резерва
- Надпочечниковые гиперандрогении
- Мониторинг терапии
- Рак яичка
- Рак простаты
- Эректильная дисфункция
- Остеопороз
- ...

Экспертный андрогенный профиль. Модель мультилигандного связывания.

Иванова Мария Ивановна	15.02.2023	705999
23.01.1989		ПМ 08.02.2023
Показатель	Результат	Референсный интервал
Гормональные исследования		
[00110] Андрогенный профиль - сыворотка		
Эстрадиол, пг/мл	61,30	Фолликулярная фаза: 22,4 - 115,0 Фаза овуляции: 32,1 - 517,0 Лютеиновая фаза: 36,5 - 246,0 Менопауза: <25,1 Беременность I тр.: 38,0 - 3175 Беременность II тр.: 678,0 - 16633 Беременность III тр.: 43,0 - 33781
Свободный эстрадиол, пг/мл	1,17	0,6-7,1
Процент свободного эстрадиола, %	1,91%	
Биодоступный эстрадиол, пг/мл	37,00	
Процент биодоступного эстрадиола	60,35%	
Эстрон, пг/мл	20,00	Взрослые женщины до менопаузы: 15-350 Взрослые женщины после менопаузы: <10
Свободный эстрон, пг/мл	0,69	
Процент свободного эстрогена, %	3,43%	
Биодоступный эстрон, пг/мл	17,30	
Процент биодоступного эстрогена, %	86,52%	
Эстрон/Эстрадиол (г/г=моль/моль)	0.33	

Эстрон, пг/мл	20,00	Взрослые женщины до менопаузы: 15-350 Взрослые женщины после менопаузы: <10
Свободный эстрон, пг/мл	0,69	
Процент свободного эстрона, %	3,43%	
Биодоступный эстрон, пг/мл	17,30	
Процент биодоступного эстрона, %	86,52%	
Эстрон/Эстрадиол (г/г=моль/моль)	0,33	
Тестостерон общий, нг/дл	38,04	Женщины: 0 - 73 Беременность I тр.: 30 - 230 Беременность II тр.: 30 - 200 Беременность III тр.: 30 - 190
Свободный тестостерон, Free Testosterone, пг/мл (модель мультилигандного связывания)	5,56	Женщины: 1-5; >5-<10 мягкая гиперандрогения; >10 выраженная гиперандрогения
Свободный тестостерон по модели Фермейлен	5,64	
Процент свободного тестостерона, Free Testosterone, %	1,46%	Женщины: 0.76 - 2.06
Биодоступный тестостерон, Bioavailable Testosterone, нг/дл	14,01	Женщины: 2 - 24.8 Постменопауза: 1.73 - 25.3
Процент биодоступного тестостерона, Bioavailable Testosterone, %	36,82%	Женщины: 17.8 - 48.3 Постменопауза: 25.5 - 62.7
Free Androgen Index (FAI), индекс свободных андрогенов, %	3,01	Женщины: 0 - 6 Постменопауза: 0 - 7.44

Testosterone, %		Постменопауза: 25.5 - 62.7
Free Androgen Index (FAI), индекс свободных андрогенов, %	3,01	Женщины: 0 - 6 Постменопауза: 0 - 7.44
Андростендион, нмоль/л	7,74	1-11,5
Дигидротестостерон, нг/дл	19,415	Женщины: 2,4 - 36,8 Постменопауза: 0,1 - 18,1
Свободный дигидротестостерон, пг/мл	1,24	0,09-1,02
Процент свободного дигидротестостерона	6,39%	
Биодоступный дигидротестостерон, нг/мл	5,43	
Процент биодоступного дигидротестостерона	27,98%	
Дигидротестостерон/Тестостерон	0,51	
Андростандиол-глюкуронид, нг/мл	6,25	Пубертатный возраст: 0.51 - 4.03 Репродуктивный возраст: 0.22 - 4.64 Постменопауза: 0.61 - 3.71
17-ОН-прогестерон (17-гидроксипрогестерон), нмоль/л	1,3	Подростки 11-14 лет: 0.2 - 4.2 Подростки 15-18 лет: 1.2 - 7.1 Женщины: Фолликулярная фаза 0.3 - 2.4 Овуляция 1.0 - 4.2 Лютеиновая фаза 1.8 - 7.0 Третий триместр 6.1 - 36.4 Постменопауза 0.4 - 1.5
ДЭА-сульфат (ДЭАС, ДЭА-SO4), мкг/дл	363	Женщины репродуктивного возраста: 35 - 430 Женщины постменопауза: 10 - 190

17-ОН-прогестерон (17-гидроксипрогестерон), нмоль/л	1,3	постменопауза: 0.01 - 5.71 Подростки 11-14 лет: 0.2 - 4.2 Подростки 15-18 лет: 1.2 - 7.1 Женщины: Фолликулярная фаза 0.3 - 2.4 Овуляция 1.0 - 4.2 Лютеиновая фаза 1.8 - 7.0 Третий триместр 6.1 - 36.4 Постменопауза 0.4 - 1.5
ДЭА-сульфат (ДЭАС, ДЭА-SO4), мкг/дл	363	Женщины репродуктивного возраста: 35 - 430 Женщины постменопауза: 10 - 190 Беременность I тр.: 115 - 460 Беременность II тр.: 65 - 260 Беременность III тр.: 32,5 - 130
Кортизол, мкг/дл	11,9	Взрослые: 5 - 25
Свободный кортизол, нг/мл	4,61	8:00 1,21-10,05
Процент свободного кортизола	3,88%	
SHBG (глобулин, связывающий половые стероиды), нмоль/л	43,8	Небеременные женщины: 18.2 - 135.5 Беременность I тр.: 26 - 241 Беременность II и III тр.: 85 - 491
Альбумин, г/л	46,4	35 - 52
Транскортин, мг/дл	3,8	1,9-4,5