

©Коллектив авторов

## ГИПЕРКОРТИЦИЗМ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ И ВВЕДЕНИИ МИФЕПРИСТОНА: РОЛЬ ЦИКЛИЧЕСКОГО АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТА

В.Г. Селятицкая\*, Е.Д. Афонникова, Н.А. Пальчикова, О.И. Кузьмина

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,  
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; \*эл. почта: csem@centercem.ru

Изучали базальную и стимулированную продукцию циклического аденозинмонофосфата (сАМР) и кортикостероидных гормонов (прогестерона и кортикостерона) надпочечниками крыс *in vitro* при стрептозотоциновом диабете в условиях введения мифепристона, а также при введении мифепристона животным со стрептозотоциновым диабетом. Показано, что при стрептозотоциновом диабете у животных были значительно повышены как базальная, так и стимулированная аденокортикотропным гормоном (АКТГ) продукция сАМР, что сопровождалось усилением базальной и АКТГ-стимулированной продукции прогестерона и кортикостерона надпочечниками крыс *in vitro*. Многократное введение мифепристона как здоровым крысам, так и крысам со стрептозотоциновым диабетом вызывало усиление преимущественно АКТГ-стимулированной продукции основного глюкокортикоидного гормона кортикостерона без дополнительного изменения уровня продукции сАМР. Полученные результаты свидетельствуют об активации двух механизмов усиления стероидогенеза у экспериментальных животных. У крыс со стрептозотоциновым диабетом повышенное образование вторичного посредника в действии АКТГ на аденокортикальные клетки – сАМР, способствует увеличению как базальной, так и АКТГ-стимулированной активности всех этапов стероидогенеза. После длительного введения мифепристона как у здоровых крыс, так и у животных со стрептозотоциновым диабетом усиливается активность поздних этапов стероидогенеза с преимущественным повышением синтеза физиологически активного гормона кортикостерона без дополнительного изменения уровня продукции сАМР.

**Ключевые слова:** стрептозотоциновый диабет; мифепристон; аденокортикотропный гормон; циклический АМР; прогестерон; кортикостерон

**DOI:** 10.18097/PBMC20196504311

### ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов выявляют активацию гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы, повышение концентрации кортизола в крови, что может приводить к усугублению диабетической гипергликемии и развитию осложнений заболевания [1-3]. При моделировании сахарного диабета, в частности, введением стрептозотина, у экспериментальных животных обнаруживают гиперактивацию гипоталамо-аденокортикальной оси и увеличение содержания кортикостерона в сыворотке крови [4], волосах [5], а также повышение экскреции неметаболизированного кортикостерона с мочой [6]. Ранее нами было показано, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом (СтД) также усиливается продукция кортикостерона надпочечниками *in vitro* [7].

Одним из способов предотвращения стероидогенной гипергликемии, в том числе и при сахарном диабете, является применение синтетического стероидного препарата мифепристона (МИФ), антагониста прогестерона и глюкокортикоидных гормонов, обладающего высоким сродством к рецепторам этих гормонов [8]. Благодаря свойствам блокатора глюкокортикоидных рецепторов, МИФ рекомендован к применению в качестве альтернативной медикаментозной терапии для лечения клинических и метаболических

расстройств, ассоциированных с гиперкортицизмом, введён в клиническую практику как препарат длительной терапии синдрома Кушинга и рекомендован для пациентов с вторичной стероидной гипергликемией [9]. Однако введение МИФ во многих случаях сопровождается повышением уровней АКТГ и кортизола в сыворотке крови, что, вероятно, обусловлено наличием механизмов обратной связи между периферическими тканями, надпочечниками и центральным звеном гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы [10].

Ранее было показано, что при введении МИФ здоровым экспериментальным животным – крысам породы Вистар, или при введении этого препарата крысам на фоне СтД повышается содержание кортикостерона в крови и усиливается экскреция неметаболизированного гормона с мочой [6, 11]. Однако клеточные механизмы длительного усиления стероидогенеза у крыс при введении МИФ здоровым животным, также как и при СтД, изучены недостаточно.

Известно, что основную роль в регуляции синтеза глюкокортикоидных гормонов в клетках надпочечников играет АКТГ, который через активацию аденилатциклазы увеличивает образование циклического аденозинмонофосфата (сАМР) с последующей активацией сАМР-зависимой протеинкиназы А (ПКА), отвечающей за фосфорилирование специфических транскрипционных факторов [12]. Сигнальная

система сАМР/ПКА участвует в активации синтеза StAR белка, переносящего молекулу холестерина с внешней на внутреннюю мембрану митохондрий, где из него образуется прегненолон – ранний предшественник в синтезе кортикостероидных гормонов. Этот начальный этап является лимитирующим в биосинтезе кортикостероидных гормонов [13]. При хроническом воздействии АКТГ, помимо гиперплазии коры надпочечников, увеличивается также транскрипция генов, кодирующих ферменты поздних этапов синтеза глюкокортикоидных гормонов, включая 21-гидроксилазу и 11 $\beta$ -гидроксилазу, осуществляющих превращение прегненолона в кортикостерон через образование прогестерона в клетках коры надпочечников [12, 14]. Возникает вопрос, на каких этапах стероидогенеза и за счёт каких механизмов может происходить усиление синтеза глюкокортикоидных гормонов при диабете и при действии блокатора глюкокортикоидных рецепторов МИФ, и есть ли какие-либо особенности в этих механизмах?

Целью исследования было изучить базальную и АКТГ-стимулированную продукцию сАМР и кортикостероидных гормонов надпочечниками экспериментальных животных *in vitro* при СтД, в условиях введения МИФ, а также при введении МИФ животным со СтД.

## МЕТОДИКА

В работе использовали половозрелых самцов крыс породы Вистар (n=48). Крыс содержали в одиночных клетках со свободным доступом к корму и воде. Были сформированы 4 группы по 12 животных: группа 1 – контрольная, здоровым животным ежедневно в течение 10 дней вводили *per os* с использованием дозатора по 0,4 мл воды; группа 2 – здоровые животные, которым ежедневно в течение 10 дней вводили *per os* 0,4 мл водной суспензии МИФ, приготовленной из таблетированного фармацевтического препарата “Гинестрил 0,05”, из расчёта действующего вещества МИФ – 20 мг/кг массы тела; группа 3 – животные со СтД, которым однократно интраперитонеально после 18-ти часового голодания вводили раствор стрептозотцина (“Sigma”, США) в 0,04 М цитратном буфере (рН 4,2) в дозе 50 мг/кг массы тела, а на 8 сутки после введения стрептозотцина аналогично группе 1 начинали вводить *per os* воду; группа 4 – животные со СтД, которым на 8-е сутки после инициации заболевания начинали вводить *per os* водную суспензию МИФ аналогично группе 2. На следующие сутки после последнего введения воды или МИФ крыс выводили из эксперимента декапитацией.

Надпочечники извлекали на лёд, очищали от жировой ткани, взвешивали и разрезали на 4 части. Из надпочечников от двух крыс каждой группы готовили по две параллельные пробы. Всего по каждой группе животных было подготовлено 6 пар параллельных проб. Каждую пробу взвешивали и инкубировали два раза при 37°C в 2 мл стандартного

Кребс-Рингер бикарбонатного буфера (рН 7,4), содержащего глюкозу, в атмосфере 5% (по объёму) CO<sub>2</sub>. Первая инкубация продолжалась 15 мин, затем инкубационную среду сливали, в пробы наливали свежую порцию (2 мл) инкубационной среды, добавляли в одну из параллельных проб АКТГ (“Sigma”) из расчёта 25 нг/мл среды инкубации, и проводили инкубацию в течение 2 ч.

Сразу после инкубации для последующего определения содержания сАМР в инкубационной среде в её аликвоту (0,2 мл) добавляли равный объём 0,2 М HCl и замораживали при -20°C. Содержание сАМР в инкубационной среде измеряли с использованием наборов для иммуноферментного анализа сАМР ELISA Kit (“Enzo Life Sciences”, США). В соответствии с описанием набора соляная кислота в конечной концентрации 0,1 М используется для ингибирования активности эндогенных фосфодиэстераз и стабилизации образовавшегося сАМР.

Для определения прогестерона и кортикостерона две аликвоты инкубационной среды по 0,5 мл сразу после инкубации быстро замораживали при -20°C.

Определение в инкубационной среде прогестерона и кортикостерона проводили иммуноферментным методом с использованием наборов Прогестерон-ИФА (“ХЕМА”, Россия) и Rat Corticosterone ELISA Kit (“Enzo Life Sciences”) соответственно. Перед определением прогестерона проводили его экстракцию из инкубационной среды этилацетатом как описано ранее [7]. Для определения кортикостерона инкубационную среду разводили в 200 раз буфером для иммуноферментного определения содержания гормона.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (“Statsoft”, США); критерий Краскела-Уоллиса применяли для множественных сравнений, для парных сравнений использовали критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Результаты представлены в тексте и таблицах в виде выборочного среднего (М) и стандартной ошибки (m). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базальная продукция сАМР надпочечниками *in vitro* (табл. 1) оказалась значительно выше у крыс со СтД (группы 3 и 4) по сравнению со здоровыми крысами (группы 1 и 2 соответственно). И у здоровых животных, и у крыс со СтД была выявлена выраженная реакция надпочечников по продукции сАМР на добавление в среду инкубации АКТГ.

Влияния введения МИФ на величину продукции сАМР надпочечниками ни у здоровых крыс, ни у животных со СтД выявлено не было (табл. 1). Чувствительность надпочечников к АКТГ по продукции сАМР *in vitro* относительно базальной продукции сАМР не различалась у крыс групп 1, 3 и 4

(кратность повышения при добавлении АКТГ составила 10,0; 9,4 и 9,1), но была снижена у здоровых крыс группы 2 после введения МИФ (кратность повышения составила 6,9).

Базальная продукция прогестерона (табл. 2) и кортикостерона (табл. 3) надпочечниками крыс со СтД оказалась выше относительно величины соответствующего показателя у крыс контрольной группы в 1,6 и 1,8 раза соответственно.

При добавлении в среду инкубации АКТГ продукция прогестерона и кортикостерона надпочечниками здоровых крыс и животных со СтД увеличилась. Кратность повышения продукции

прогестерона при добавлении АКТГ у здоровых крыс составила 1,4; у крыс со СтД – 1,7; кратность повышения продукции кортикостерона – 2,2 и 4,3 соответственно (табл. 2, 3). Таким образом, у крыс со СтД чувствительность надпочечников к АКТГ по продукции кортикостерона оказалась выше практически в два раза по сравнению со здоровыми животными.

Известно, что в основе формирующихся метаболических нарушений при сахарном диабете 1 и 2 типов лежит окислительный стресс, который вызывает нарушения активности мембраносвязанных ферментов [15]. В работе [16]

Таблица 1. Влияние АКТГ на продукцию сАМР надпочечниками экспериментальных животных *in vitro*

Показатель (число проб на инкубацию)	Группа животных (число животных в группе)				p
	1 – контроль (n=12)	2 – МИФ (n=12)	3 – СтД (n=12)	4 – СтД + МИФ (n=12)	
Базальная продукция сАМР, пмоль/мг ткани (n=6)	38,5±8,4	58,5±11,1	98,6±15,7	109,1±7,9	1-2=0,2298 <b>1-3=0,0358</b> <b>2-4=0,0131</b> 3-4=0,7842
Продукция сАМР при добавлении в среду инкубации АКТГ, пмоль/мг ткани (n=6)	386,7±32,0	405,8±45,9	931,5±157,5	994,9±71,0	1-2=0,9362 <b>1-3=0,0131</b> <b>2-4=0,0051</b> 3-4=1,0000
p	<b>0,0051</b>	<b>0,0051</b>	<b>0,0081</b>	<b>0,0051</b>	

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3: СтД – стрептозотоциновый диабет; МИФ – мифепристон.

Таблица 2. Влияние АКТГ на продукцию прогестерона надпочечниками экспериментальных животных *in vitro*

Показатель (число проб на инкубацию)	Группа животных (число животных в группе)				p
	1 – контроль (n=12)	2 – МИФ (n=12)	3 – СтД (n=12)	4 – СтД + МИФ (n=12)	
Базальная продукция прогестерона, пмоль/мг ткани (n=6)	0,095±0,015	0,108±0,025	0,153±0,015	0,080±0,009	1-2=0,5282 <b>1-3=0,0453</b> 2-4=0,2306 <b>3-4=0,0050</b>
Продукция прогестерона при добавлении в среду инкубации АКТГ, пмоль/мг ткани (n=6)	0,137±0,012	0,162±0,015	0,258±0,015	0,156±0,012	1-2=0,5751 <b>1-3=0,0050</b> 2-4=0,8101 <b>3-4=0,0202</b>
p	0,0927	0,5751	<b>0,0131</b>	<b>0,0051</b>	

Таблица 3. Влияние АКТГ на продукцию кортикостерона надпочечниками экспериментальных животных *in vitro*

Показатель (число проб на инкубацию)	Группа животных (число животных в группе)				p
	1 – контроль (n=12)	2 – МИФ (n=12)	3 – СтД (n=12)	4 – СтД + МИФ (n=12)	
Базальная продукция кортикостерона, пмоль/мг ткани (n=6)	58,6±14,1	61,8±15,0	108,2±16,7	151,0±28,6	1-2=0,8941 1-3=0,1994 2-4=0,0606 3-4=0,5403
Продукция кортикостерона при добавлении в среду инкубации АКТГ, пмоль/мг ткани (n=6)	127,0±26,5	307,4±50,2	465,3±139,1	1526,3±223,3	<b>1-2=0,0252</b> <b>1-3=0,0453</b> <b>2-4=0,0142</b> <b>3-4=0,0202</b>
p	<b>0,0358</b>	<b>0,0304</b>	<b>0,0225</b>	<b>0,0122</b>	

было показано, что у крыс со СтД выявляются изменения в аденилатциклазных сигнальных каскадах и меняется их чувствительность к гормонам в мозге, миокарде и семенниках крыс. Сопоставление имеющихся сведений с полученными нами результатами позволило предположить, что у крыс со СтД может меняться активность аденилатциклазы и в кортикоцитах, при этом повышение образования сАМР сопряжено с усилением как базального, так и АКТГ-стимулированного синтеза кортикостероидных гормонов.

На сегодняшний день ингибиторы аденилатциклазы исследуются в качестве терапевтических агентов при хроническом болевом синдроме, реактивном психозе и других заболеваниях [17, 18]. Полученные нами результаты указывают, что эти ингибиторы могут быть перспективными агентами также для патогенетической терапии и гиперкортицизма, как одного из факторов утяжеления диабетической гипергликемии.

Важную роль в контроле сАМР-зависимых каскадов в клетке также играют фосфодиэстеразы, которые гидролизуют сАМР, снижая таким образом уровень гормонального сигнала, а также ряд протеинкиназ и регуляторных белков, которые нарушают передачу гормонального сигнала через гормональный рецептор и G-белок, являющиеся компонентами аденилатциклазной сигнальной системы [19]. Таким образом, в проведенном эксперименте продукция сАМР *in vitro* надпочечниками отражает активность не только образования, но и деградации сАМР, показывая суммарный итог по изменению содержания этого соединения в инкубационной среде.

У здоровых крыс многократное введение МИФ не вызвало изменений базальной продукции прогестерона и кортикостерона надпочечниками (табл. 2, 3), однако АКТГ-стимулированная продукция кортикостерона после введения крысам МИФ оказалась выше относительно соответствующей величины у контрольных животных. У крыс со СтД введение МИФ привело к снижению базальной продукции прогестерона и к повышению базальной продукции кортикостерона. В ответ на АКТГ кратность повышения продукции прогестерона надпочечниками крыс группы 4 составила 1,9; при этом величина продукции прогестерона осталась меньше, чем у крыс группы 3 в аналогичных условиях (табл. 2). В то же время АКТГ-стимулированная продукция кортикостерона надпочечниками крыс группы 4 увеличилась в значительно большей степени относительно величины продукции гормона в пробах без добавки АКТГ (кратность повышения составила 10) и оказалась по величине более, чем в три раза выше, чем у крыс группы 3 в аналогичных условиях (табл. 3).

Тот факт, что многократное введение МИФ как здоровым крысам, так и крысам со СтД, вызвало усиление преимущественно АКТГ-стимулированной продукции основного глюкокортикоидного гормона кортикостерона без дополнительного изменения уровня продукции сАМР, позволил предположить,

что это повышение продукции может быть обусловлено усилением экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов 21-гидроксилазы и/или 11 $\beta$ -гидроксилазы, осуществляющих превращение прогестерона через дезоксикортикостерон в кортикостерон [14]. В пользу этого предположения также говорят результаты, указывающие на снижение продукции прогестерона надпочечниками животных со СтД в условиях введения МИФ (табл. 2). Как было показано нами ранее [20], у крыс со СтД при разных сроках введения МИФ также уменьшалась АКТГ-стимулированная продукция раннего предшественника в синтезе кортикостероидов прегненолона. Такое снижение продукции предшественников в стероидогенезе (прегненолона и прогестерона) может быть связано с перераспределением ресурсов в пользу синтеза в надпочечниках крыс на фоне введения МИФ именно кортикостерона.

Механизмы усиления синтеза в коре надпочечников преимущественно глюкокортикоидного гормона кортикостерона под влиянием многократного введения крысам МИФ могут быть связаны с наличием в адренокортикальных клетках глюкокортикоидных рецепторов, через которые осуществляются негативные эффекты глюкокортикоидов на стероидогенез [10]. Связывание МИФ с глюкокортикоидными рецепторами с высоким сродством может препятствовать реализации этих негативных эффектов и стимулировать синтез кортикостерона. Именно этим может быть обусловлена высокая чувствительность надпочечников крыс со СтД и введением МИФ к АКТГ, поскольку механизмы обратной связи играют определяющую роль в регуляции активности эндокринных желез.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

Полученные результаты свидетельствуют об активации разных механизмов усиления надпочечникового стероидогенеза при СтД и многократном введении экспериментальным животным МИФ.

У крыс со СтД повышается как базальная, так и АКТГ-стимулированная активность всех этапов стероидогенеза, что опосредовано повышенным образованием вторичного посредника в действии АКТГ на адренокортикальные клетки – сАМР.

После длительного введения МИФ у здоровых крыс и животных со СтД усиливается активность поздних этапов стероидогенеза с повышением синтеза физиологически активного гормона кортикостерона.

## **СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ**

Эксперимент выполнен в соответствии с правилами лабораторной практики с использованием экспериментальных животных, утверждёнными приказом Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 г., и этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (1986 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

- Chiodini I., Adda G., Scillitani A., Coletti F., Morelli V., di Lembo S., Epaminonda P., Masserini B., Beck-Peccoz P., Orsi E., Ambrosi B., Arosio M. (2007) *Diabetes Care*, **30**(1), 83-88.
- Torres R.C., Prevatto J.P., Silva P.M.R., Martinsand M.A., Carvalho V.F. (2013) *J. Diabetes Metab.*, **12**, S12, 8p. DOI: 10.4172/2155-6156.S12-002.
- Van Raalte D.H., Ouwens D.M., Diamant M. (2009) *Eur. J. Clin. Invest.*, **39**(2), 81-93.
- Chan O., Inouye K., Vranic M., Matthews S.G. (2002) *Endocrinology*, **143**(5), 1761-1768.
- Erickson R.L., Browne C.A., Lucki I. (2017) *Physiology Behavior*, **178**, 166-171.
- Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Селятицкая В.Г. (2014) Фундаментальные исследования, №8, 100-104. [Pal'chikova N.A., Kuznetsova N.V., Selyatitskaya V.G. (2014) *Fundamental research*, №8, 100-104].
- Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А., Кузьминова О.А., Селятицкая В.Г. (2014) Бюл. exper. биол., **157**(1), 34-38. [Kuznetsova N.V., Pal'chikova N.A., Kuz'minova O.I., Selyatitskaya V.G. (2014) *Bull. Exp. Biol. Med.*, **157**(1), 28-31.]
- Fleseriu M., Biller B.M.K., Findling J.W., Molitch M.E., Schteingart D.E., Gross C. (2012) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97**(6), 2039-2049.
- Katznelson L., Loriaux D.L., Feldman D., Braunstein G.D., Schteingart D.E., Gross C. (2014) *Clin. Endocrinol.*, **80**(4), 562-569.
- Briassoulis G., Damjanovic S., Xekouki P., Lefebvre H., Stratakis C.A. (2011) *Endocr. Pract.*, **17**(6), 941-948.
- Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Гербек Ю.Э., Кузнецова Н.В. (2013) Бюл. exper. биол. **156**(8), 140-143. [Selyatitskaya V.G., Pal'chikova N.A., Gerbek Yu.E., Kuznetsova N.V. (2013) *Bull. Exp. Biol. Med.*, **156**(2), 177-180.]
- Ruggiero C., Lalli E. (2016) *Frontiers Endocrinol.*, **7**, Art. 24. DOI: 10.3389/fendo.2016.00024.
- Manna P.R., Dyson M.T., Stocco D.M. (2009) *Mol. Human Reprod.*, **15**(6), 321-333.
- Xing Y., Parker C.R., Edwards M., Rainey W.E. (2010) *J. Mol. Endocrinol.*, **45**(1), 59-68.
- Kenneth M., Simona D.M., Zhao Z.C. (2007) *Curr. Neurovasc. Res.*, **4**(1), 63-71.
- Шпаков А.О., Деркач К.В., Чистякова О.В., Мойсеюк И.В., Бондарева В.М. (2013) Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, №6, 42-49. [Shpakov A.O., Derkach K.V., Chistyakova O.V., Moyseyuk I.V., Bondareva V.M. (2013) *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*, №6, 42-49.]
- Moen S.T., Blumentritt C.A., Slater T.M., Patel S.D., Tutt C.B., Estrella-Jimenez M.E., Pawlik J., Sower L., Popov V.L., Schein C.H., Gilbertson S.R., Peterson J.W., Torres A.G. (2010) *Infection Immunity*, **78**(4), 1740-1749.
- Zhou M. (2012) *Drug Discovery Today*, **17**(11-12), 573-582.
- Шпаков А.О. (2016) Аденилатциклазная сигнальная система в норме и при диабетической патологии, Из-во Политехнического Университета, Санкт-Петербург. [Shpakov A.O. (2016) *Adenylate cyclase signal system in normal and diabetic pathology*, Polytechnic University Press, St. Petersburg]
- Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Кузьминова О.И. (2016) Бюл. exper. биол., **162**(9), 308-312. [Kuznetsova N.V., Pal'chikova N.A., Selyatitskaya V.G., Kuz'minova O.I. (2017) *Bull. Exp. Biol. Med.*, **162**(3), 327-330.]

Поступила в редакцию: 12. 02. 2019.  
После доработки: 20. 05. 2019.  
Принята к печати: 21. 05. 2019.

# HYPERCORTICISM DURING STREPTOZOTOCIN DIABETES AND MIFEPRISTONE ADMINISTRATION: THE ROLE OF CYCLIC ADENOSINE MONOPHOSPHATE

V.G. Selyatitskaya\*, E.D. Afonnikova, N.A. Pal'chikova, O.I. Kuz'minova

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine,  
2 Timakova str., Novosibirsk, 630117 Russia; \*e-mail: ccem@centercem.ru

It was studied basal and ACTH-stimulated production of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and corticosteroid hormones (progesterone and corticosterone) in rat adrenals *in vitro* under streptozotocin diabetes, in conditions of mifepristone administration and their combination. It was shown that in streptozotocin diabetes animals, both the basal and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulated cAMP production significantly increased; this was accompanied by the increase in basal and ACTH-stimulated progesterone and corticosterone production in rat adrenals *in vitro*. Repeated administration of mifepristone to control and diabetic rats caused an increase mainly in ACTH-stimulated production of the main glucocorticoid hormone, corticosterone, without additional changes in the cAMP level. The results obtained suggest activation of two mechanisms of steroidogenesis enhancement in experimental animals. In rats with streptozotocin diabetes, both basal and ACTH-stimulated activity of all stages of steroidogenesis increase, which is mediated by the increased formation of cAMP as second messenger mediating the ACTH action on adrenocortical cells. Prolonged administration of mifepristone to control and diabetic rats resulted in increased activity of only late stages of steroidogenesis with predominant elevation of synthesis of physiologically active hormone corticosterone without additional changes in cAMP production level.

**Key words:** streptozotocin diabetes; mifepristone; adrenocorticotrophic hormone; cyclic adenosine monophosphate; progesterone; corticosterone

Received: 12.02.2019, revised: 20.05.2019, accepted: 21.05.2019.