

УДК 575.224+577.125:599.9

А. Л. ЗАГАЙКО, Т. О. БРЮХАНОВА

Національний фармацевтичний університет

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ВМІСТУ ПРООПІОМЕЛАНКОРТИНУ ТА АГУТІПОДІБНОГО ПЕПТИДУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

*Представлені результати експериментального дослідження змін вмісту центральних регуляторів харчової поведінки та енергетичного балансу організму – проопіомеланокортину та агутіподібного пептиду. Вивчено динаміку змін зазначених речовин під дією 1-(4-хлорофеніл)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропіл) циклобутанметанаміну (сIBUTРАМІНУ).*

*Ключові слова:* проопіомеланокортин; агутіподібний пептид; метаболічний синдром; ожиріння

### ВСТУП

Маса тіла визначається балансом між споживанням та витратами енергії. Енергетичний обмін регулюється за участі центральних та периферичних механізмів. Центральний контроль включає в себе ефекторні системи головного мозку, а периферичний забезпечується гормонами (лептином, інсуліном, греліном, глюкагоноподібним пептидом-1 та ін.) та нутрієнтами [1, 6].

У реалізації енергетичного гомеостазу визначна роль належить дугоподібним ядрам гіпоталамусу, що містять два дискретних пули нейронів: один продукує НПУ та агутіподібний пептид (АПП), інший – проопіомеланокортин (ПОМК) та кокаїн-амфетамінрегульований транскрипт (КАРТ). НПУ та АПП стимулюють апетит, реалізуючи анаболічну дію, у той час як ПОМК та КАРТ проявляють протилежну активність, пригнічуючи апетит, тобто мають катаболічний ефект [3, 5, 8]. Стимулюючи нейрони, що продукують ПОМК та КАРТ, можна ефективно впливати на харчову поведінку, нормалізуючи її. На продукцію дугоподібними ядрами ПОМК та АПП впливає взаємодія з рядом біологічних регуляторів – інсуліном, лептином, греліном, серотоніном, гамма-аміномасляною кислотою та ін. ПОМК є попередником ряду гормонів – адренкортикотропного гормону,  $\beta$ - та  $\gamma$ -ліпотропних гормонів,  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -меланоцитстимулюючих гормонів (МСГ),  $\beta$ -ендорфіну. Синтез  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -МСГ стимулюється лептином та здійснюється у нейронах гіпоталамусу [1, 4, 9].

Відомо, що сIBUTРАМІН відноситься до анорексигенних препаратів, що впливають на центральні лан-

ки формування ожиріння, проте точні механізми реалізації його ефектів потребують уточнення.

Метою даної роботи було дослідження впливу 1-(4-хлорофеніл)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропіл) циклобутанметанаміну (сIBUTРАМІНУ) на вміст ПОМК та АПП у гіпоталамусі сирійських золотавих хом'ячків за умов експериментального метаболічного синдрому.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У якості дослідних тварин використовували сирійських золотавих хом'ячків-самців. МС моделювали утриманням тварин протягом 5 тижнів на дієті, збагаченій джерелами енергії (переважно насичені ліпіди) та фруктозою (1 г на добу на 100 г маси тіла тварин). Всіх тварин декапітували під хлоралозоуретановим наркозом. У декапітованих тварин обережно відкривали черепну коробку та виділяли гіпоталамус. Вилучений гіпоталамус зважували і поміщали в 0,25 мл 0,1 М оцтової кислоти, кип'ятили і диспергували тканину за допомогою ультразвуку. Гомогенати тканини нейтралізували за допомогою 100 мМ Тріса (рН 7,0) і центрифугували при 14000 обертів за 10 хвилин. Вміст АПП і ПОМК визначали в гомогенаті за допомогою наборів для радіоімунного аналізу (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Mountain View, CA, USA).

Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», (Україна, 2001), узгоджених з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та Етичним Кодексом Всесвітньої Медичної асоціації (Гельсінська декларація, 1964).

© Загайко А. Л., Брюханова Т. О., 2015

Таблиця

**ВПЛИВ 1-(4-ХЛОРОФЕНІЛ)-N,N-ДИМЕТИЛ-АЛЬФА-(2-МЕТИЛПРОПІЛ)ЦИКЛОБУТАНМЕТАНАМІНУ  
(СИБУТРАМІНУ) НА ВМІСТ ПРООПІОМЕЛАНКОРТИНУ ТА АГУТІПОДІБНОГО ПЕПТИДУ  
У ГІПОТАЛАМУСІ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ  
У СИРІЙСЬКИХ ЗОЛОТАВИХ ХОМ'ЯЧКІВ, n = 10**

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Сибутрамін
ПОМК, пг/мг сирової тканини	3,2 ± 0,1	1,9 ± 0,05*	2,8 ± 0,02**
АПП, пг/мг сирової тканини	6,1 ± 0,5	12,6 ± 0,2*	7,3 ± 0,2**

Примітки:

- 1) \* – зміни достовірні відносно показників інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );  
2) \*\* – зміни достовірні відносно показників контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );  
3) n – кількість тварин у групі.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA (StatSoft Inc., США, версія 6.0). Значимість міжгрупових відмінностей оцінювали з використанням однофакторного дисперсійного аналізу для кількох незалежних груп (ANOVA).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів групи модельної патології утримання на висококалорійній дієті супроводжувалося формуванням ряду патологічних змін, характерних для МС. За умов наших експериментів ми спостерігали достовірне зростання вмісту АПП (у 2,1 рази у порівнянні зі здоровими тваринами) при одночасному достовірному зниженні показника ПОМК у гіпоталамусі (див. табл.).

Отримані нами дані свідчать про розвиток гіперінсулінемії, що є характерною для МС та тісно корелює зі зменшенням вмісту адипонектину на тлі зростання концентрації кортизолу. Інсулінорезистентність, що розвивається за таких умов, призводить до збільшення продукції лептину та формування лептинорезистентності. Як відомо, у нормі інсулін та лептин інгібують активність НПУ-АПП-вмісних нейронів та стимулюють продукцію їх ендогенних антагоністів – ПОМК та КАРТ. Проте формування інсуліно- та лептинорезистентності за умов експериментального МС створювало передумови для збільшення продукції греліну, який підвищує апетит шляхом блокади нейронів, які продукують ПОМК та КАРТ.

Введення досліджуваного препарату сибутраміну у значній мірі нівелювало патологічні зміни вмісту ПОМК, які достовірно не відрізнялися від показника здорових тварин. Лікувальний ефект сибутраміну реалізувався, головним чином, за рахунок впливу на зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну. Серотонін, як відомо, проявляє активуючий вплив на ПОМК-продукуючі нейрони гіпоталамусу [10]. Крім того, у ряді досліджень було продемонстровано пригнічуючий вплив сибутраміну на ефекти НПУ, що опосередковано впливає на ефекти ПОМК, оскільки ці речовини є антагоністами [2, 7].

Нівелювання патологічних змін вмісту АПП можна пояснити пригнічуючим впливом препарату на

ефекти НПУ, який є природним синергістом АПП. Крім того, усунення негативних змін гуморальних факторів харчової поведінки на тлі терапії сибутраміном опосередковує його позитивний терапевтичний ефект у відношенні АПП.

Слід зазначити, що нормалізація рівнів ПОМК та АПП у гіпоталамусі під дією сибутраміну є важливим фактором, що дозволяє не лише ефективно корегувати харчову поведінку при ожирінні, але і на більш ранньому етапі попереджати переїдання, яке за даними численних досліджень є провідною причиною розвитку ожиріння, яке, у свою чергу є однією з провідних тригерних причин розвитку МС.

### ВИСНОВКИ

Проведене дослідження свідчить про здатність сибутраміну реалізовувати свій терапевтичний ефект шляхом впливу на вміст ПОМК та АПП – центральні регулятори харчової поведінки. Останнє має важливе значення для попередження надмірного споживання їжі, що за даними ряду авторів є провідною причиною розвитку ожиріння та метаболічних порушень, характерних для метаболічного синдрому.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Begg D. P. The endocrinology of food intake / D. P. Begg, S. C. Woods // *Nature Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 584-597.
2. Berthoud H. R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? / H. R. Berthoud // *Current opinion in neurobiol.* – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 888-896.
3. Ebling F. J. P. Hypothalamic control of seasonal changes in food intake and body weight / F. J. P. Ebling // *Frontiers in neuroendocrinol.* – 2015. – Vol. 37. – P. 97-107.
4. Garfield A. S. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite / A. S. Garfield // *Nature neurosci.* – 2015. – Vol. 18, № 6. – P. 863-871.
5. Gautron L. Neural Control of Energy Balance: Translating Circuits to Therapies / L. Gautron, J. K. Elmquist, K. W. Williams // *Cell.* – 2015. – Vol. 161, № 1. – P. 133-145.

6. Guyenet S. J. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity / S. J. Guyenet, M. W. Schwartz // J. of Clin. Endocrinol. & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 745-755.
7. Hirschberg A. L. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women / A. L. Hirschberg // Maturitas. – 2012. – Vol. 71, № 3. – P. 248-256.
8. Hussain S. S. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity / S. S. Hussain, S. R. Bloom // Intern. J. of obesity. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 625-633.
9. Koch M. Molecular and cellular regulation of hypothalamic melanocortin neurons controlling food intake and energy metabolism / M. Koch, T. L. Horvath // Molecular psychiatry. – 2014. – Vol. 19, № 7. – P. 752-761.
10. Morton G. J. Neurobiology of food intake in health and disease / G. J. Morton, T. H. Meek, M. W. Schwartz // Nature Rev. Neurosci. – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 367-378.

**УДК 575.224 + 577.125: 599.9**

**А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ПРООПИОМЕЛАНКОРТИНА И АГУТИПОДОБНОГО ПЕПТИДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Представлены результаты экспериментального исследования изменений содержания центральных регуляторов пищевого поведения и энергетического баланса организма – проопиомеланокортина и агутиподобного пептида. Изучена динамика изменений указанных веществ под действием 1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропил)циклобутанметанамин (сIBUTРАМИНА).

**Ключові слова:** проопиомеланокортин; агутиподібний пептид; метаболічний синдром; ожирення

**UDC 575.224 + 577.125: 599.9**

**A. L. Zagayko, T. A. Brukhanova**

**THE RESEARCH OF CHANGES OF THE PROOPIOMELANOCORTIN AND AGOUTI SIMILAR PEPTIDES CONTENT UNDER THE EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME**

The article presents the results of an experimental study of changes in the content of the central regulators of feeding behavior and energy balance of the body – and proopiomelanocortin and agouti similar peptide. The dynamics of the changes of the mentioned substances has been studied under the influence of the following substances 1-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl – alpha-(2-methylpropyl) cyclobutane methanamine (sibutramine).

**Key words:** proopiomelanocortin; agouti similar peptide; metabolic syndrome

*Адреса для листування:*  
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
E-mail: andrey.zagayko@gmail.com.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.08.2015 р.