

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ НА ХАРАКТЕР ПОСТПРАНДІАЛЬНОЇ ГЛІКЕМІЇ ХОМ'ЯЧКІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Загайко А.Л., Литкін Д.В., Брюханова Т.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Сучасне універсальне визначення метаболічного синдрому (МС) розглядає його як комплекс декількох патологічних станів, серед яких з особливою важливістю виділяють абдомінальне ожиріння й підвищення рівня глюкози в плазмі крові натщесерце, яке з часом перетворюється на стійку інсулінорезистентність. За даними International Diabetes Federation майже 25% дорослого населення світу страждають на метаболічний синдром. Залежно від багатьох факторів в популяції захворюваність на МС в деяких регіонах світу може сягати до 84% [1, 5, 7, 10].

Близько 69% пацієнтів з підвищеною глюкозою в плазмі крові й 86% пацієнтів з цукровим діабетом страждають на метаболічний синдром. При цьому майже у половини всіх осіб, хворих на МС, спостерігається підвищення базального вмісту глюкози (47,1%), решта поділяються на осіб з нормальною толерантністю до глюкози (14,5%), з порушенням толерантності до глюкози (4,5%) та з цукровим діабетом (33,9%). Практично в усіх пацієнтів з метаболічним синдромом спостерігається надмірне значення індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (за рахунок підвищення рівня сироваткової глюкози й інсуліну), збільшення значення якого, в свою чергу, також чітко корелює зі збільшенням індексу маси тіла й вісцеральним ожирінням [1, 4, 12].

Кореляція ризику захворюваності на МС з вищезазначеними критеріями опосередковано співвідноситься зі спостереженням, що одне з центральних місць в патогенезі метаболічного синдрому посідає дисбаланс статевих гормонів, який додатково посилюється на тлі підвищення активності ферменту жирової тканини ароматази й залежить віку, статі й індексу маси тіла. Також існує багато даних щодо безпосереднього взаємозв'язку між дисбалансом статевих гормонів та гіперглікемією. Так, діабет й гіперглікемія асоційовані зі зниженням плазмового рівня тестостерону й підвищенням плазмового рівня естрадіолу. Також наявні данні щодо зв'язку між збільшенням рівня естрогенів й зниженням чутливості клітин до інсуліну. Високий фізіологічний й надфізіологічний рівень естрадіолу у пацієнтів знижує експресію інсулінзалежного транспортеру глюкози GLUT4, що призводить до збільшення вмісту глюкози й інсуліну в плазмі крові й, як наслідок, до збільшення індексу інсулінорезистентності НОМА-IR [1, 6, 8, 12].

Враховуючи вищезазначене можна висунути гіпотезу стосовно ймовірності впливати на основні прояви метаболічного синдрому через корекцію гормонального статусу пацієнта, а саме через зменшення ароматазної активності жирової тканини, що також потенційно може віддзеркалюватися в корекції вуглеводного обміну.

Таким чином, метою даного етапу дослідження стало вивчення впливу інгібіторів ароматази третього покоління (летрозолу, анастрозолу й екземестану) на характер постпрандіальної глікемії хом'ячків молодого віку різної статі на тлі експериментального МС.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 100 сирійських хом'ячках обох статей віком 1 місяць (на момент початку експерименту). Відповідно до статі (самці/самиці) тварини були порівну розподілені на 2 експериментальних кластери. Кожен з кластерів був поділений на 5 експериментальних підгруп по 10 тварин у кожній: група тварин інтактного контролю (ІК); група тварин контрольної патології (КП); група тварин, що отримували екземестан; група тварин, що отримували летрозол; група тварин, що отримували анастрозол.

Моделювання експериментальної патології (аліментарного метаболічного синдрому) здійснювали згідно методичних рекомендацій з використанням висококалорійної дієти з високим вмістом жирів й вуглеводів (з високою часткою фруктози) впродовж 6 тижнів [1]. Тварини, що виступали як група інтактного контролю, утримувалися на збалансованому стандартному раціоні для хом'ячків впродовж всього експерименту [1, 8].

Вплив на перебіг експериментального метаболічного синдрому через зменшення периферійної ароматазної активності жирової тканини тварин здійснювали препаратом з класу стероїдних інгібіторів ароматази екземестаном (Екземестан-ВІСТА®, Румунія) й препаратами з класу триазольних інгібіторів ароматази: летрозолом (Летромара®, Україна) й анастрозолом (Анастрозол САНДОЗ®, Німеччина). Дози препаратів еквівалентні для тварин були розраховані з урахуванням середньотерапевтичних добових доз препаратів для людини, міжвидової різниці маси та площі поверхні тіла, й були встановлені в кількості 3,086 мг/кг екземестану, 0,309 мг/кг летрозолу й 0,126 мг/кг анастрозолу на добу для хом'ячків [1, 9].

Інгібітори ароматази починали вводити після відтворення експериментальної моделі (через 6 тижнів після початку експерименту). Необхідну індивідуальну для тварину дозу препарату зважували, після чого диспергували в одному мілілітрі води очищеної й вводили один раз на добу внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду впродовж трьох тижнів. Тваринам, що не отримували препаратів, замість них вводили отримували лише воду очищену в тому ж об'ємі для відтворення рівних умов експерименту. Після початку лікування раціон тварин всіх експериментальних груп залишався незмінним. Таким чином, режим введення препаратів дає змогу оцінити вплив лише медикаментозного лікування на перебіг експериментального метаболічного синдрому, й екстраполювати отримані результати на пацієнтів у яких дієти не показують ефективних результатів через низьку комплаєнтність та інші фактори [1, 8].

Після курсового введення препаратів впродовж 19-и діб (або еквівалентного часу очкування в разі відсутності лікування) визначали досліджувані параметри. Визначення характеру постпрандіальної глікемії у хом'ячків проводилося непрямим методом із застосуванням перорального глюкозотолерантного

тесту (ПГТТ). За умов проведення тесту тварин позбавляли вільного доступу до їжі за 8 годин, а за 1 годину їм вводилися досліджувані засоби. Вміст глюкози визначали в цільній крові, отриманій з капілярів ясен тварин, натщесерце та через 30, 60, 90 й 120 хвилин після внутрішньо шлункового введення розчину глюкози в дозі 3 г/кг. Вплив препаратів на характер постпрандіальної глікемії оцінювався виходячи зі ступеню зниження загальної площі під кривою «концентрація глюкози – час» (AUC_{Glu}), яку було розраховано за сумою площі трапецій в отриманих інтервалах часу спостереження [2].

Рівень глюкози в сироватці крові визначали електрохімічним експрес-методом за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy[®] (LifeScan, США) із застосуванням тест-смужок One Touch Ultra[®] (LifeScan, США) згідно інструкції до застосування. Отримані результати статистично оброблялися із використанням непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U-Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0 та MS Excel 2007 [1].

Результати та їх обговорення. Визначення характеру постпрандіальної глікемії є необхідним дослідженням для оцінки роботи інсулярного апарату як в клінічній практиці, так і в експериментальному дослідженні [11]. Для оцінки даного параметру у хом'яків з експериментально індукованим метаболічним синдромом був обраний пероральний глюкозотолерантний тест, впродовж якого визначали концентрацію глюкози в цільній крові тварин. Про перебіг постпрандіальної глікемії та адекватність роботи інсулярного апарату судили виходячи з характеру отриманих графіків та загальної площі під кривою «концентрація глюкози – час». Слід зазначити, що згідно отриманим графікам практично в усіх випадках модельна дієта призводила до розвитку у тварин класичної інсулінорезистентності, що виражалось в характерному піці концентрації на 30-у хвилину з уповільненим та неповним зниженням к 2-му часу спостереження. Рівень глікемії в усіх групах тварин під час перебігу ПГТТ дуже сильно залежав від концентрації глюкози в постабсорбтивний період. У здорових тварин чіткий пік концентрації глюкози в період абсорбції та подальше монотонне зниження цього показника на графіку майже до вихідних значень.

У молодих самців хом'яків, що отримували екземестан, під час ПГТТ базальний та кінцевий вміст глюкози не відрізнялися від інтактного ($p \geq 0,05$), а пік концентрації та відрізок 30-90 хвилин вірогідно відрізнявся від значень як ІК, так і КП ($p \leq 0,05$), що свідчить про невеликі залишкові прояви інсулінорезистентності; загальний показник AUC_{Glu} зменшувався на 39,1% (рис. 1). Під впливом летрозолу, значно покращувався базальний рівень глюкози, що вплинуло також й на покращення постпрандіальних концентрацій, які, однак, статистично відрізнялися від значень обох контролів ($p \leq 0,05$), що може вказувати на незначні прояви стійкої толерантності клітин до глюкози; сумарне зниження площі під кривою дорівнювало 32,9% (табл. 1). Вихідний вміст глюкози в крові молодих самців групи Анастрозол вірогідно не відрізнявся від значень КП, проте вірогідно зменшувався пік концентрації на 30-у хвилину після введення розчину глюкози, що може вказувати як на зменшення проявів інсулінорезистентності, так і на активну декомпенсаторну секреторну реакцію підшлункової за-

лози. Загальний показник AUC_{Glu} під дією цього препарату зменшувався на 14,8% у порівнянні з КП.

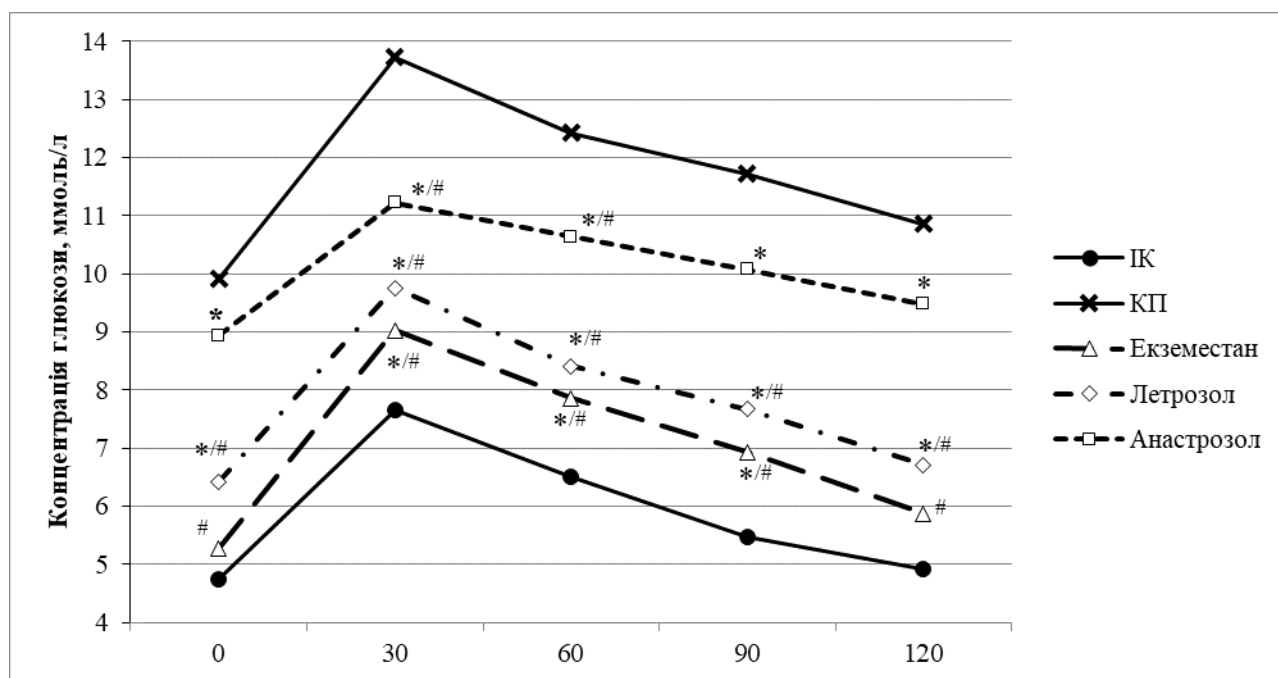


Рис. 1 Динаміка рівня глюкози в крові самців хом'ячків молодого віку під час ПГТТ впродовж 120 хвилин. * – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$); # – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).

У молодих самиць показники постпрандіальної глікемії сильно залежали від впливу досліджуваних інгібіторів ароматази на базальне значення, отримані графіки мали звичайну структуру, а зниження концентрації було монотонним майже в усіх випадках (рис. 2). Досліджувані препарати в різній мірі були здатні зменшувати прояви толерантності до глюкози, що виражалось в вірогідному зниженні піку концентрації глюкози у порівнянні з КП ($p \leq 0,05$), однак найефективніше у молодих самиць показав себе летрозол, під впливом якого вихідна та пікова концентрація глюкози не відрізнялися від аналогічних інтактних показників ($p \geq 0,05$). Варто відзначити, що базальний рівень глюкози в групі Анастрозол не мав статистичної відмінності від даного показнику в групі КП, що вплинуло на положення графіку відносно осі ординат, але показник глікемії на 30-у та 90-у хвилину вірогідно зменшувався ($p \leq 0,05$ проти КП), що може свідчити про ефективну декомпенсацію інсулінорезистентності підшлунковою залозою. Застосування препаратів екземестан, летрозол та анастрозол приводили до зменшення загальної площі під кривою «концентрація глюкози – час» на 20,4%, 28,2% та 12,6% відповідно (табл. 1).

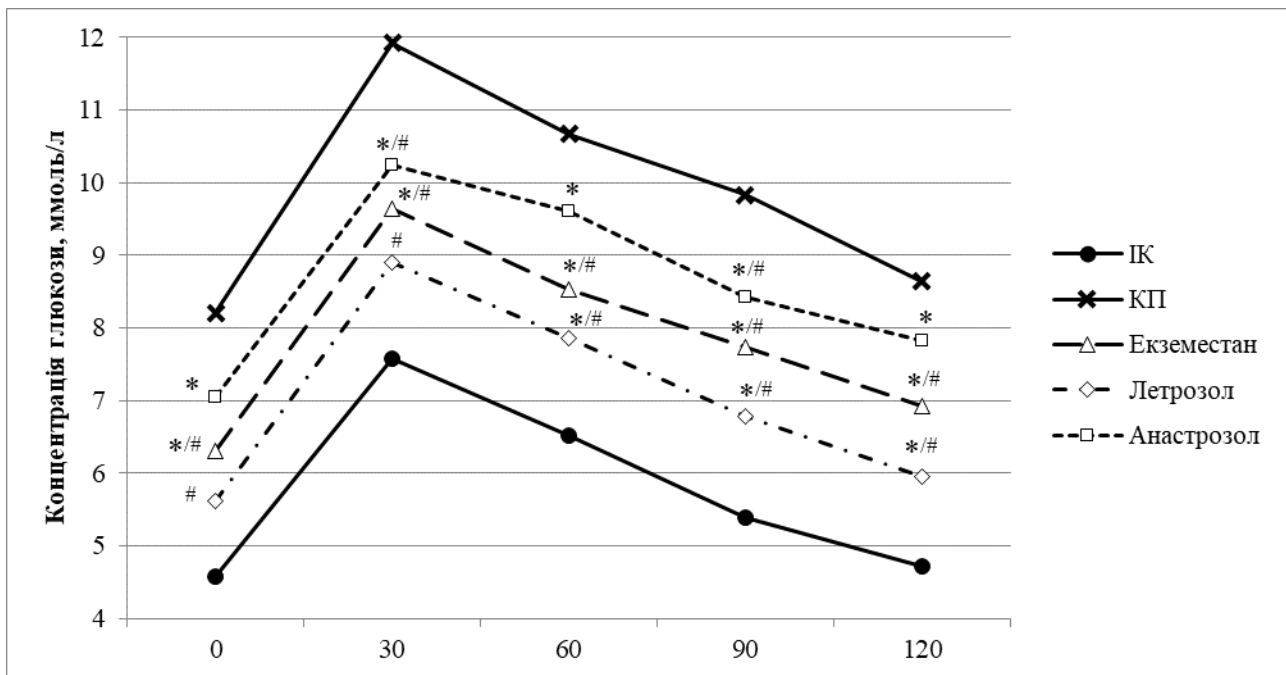


Рис. 2 Динаміка рівня глюкози в крові самиць хом'ячків молодого віку під час ПГТТ впродовж 120 хвилин. * – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$); # – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Таблиця 1

Загальна площа під кривою AUC_{Glu} на графіку динаміки рівня глюкози під час ПГТТ в крові хом'ячків молодого віку різної статі

Експериментальна група	Площа під кривою, ммоль/л*120 хв	
	Самці	Самиці
ІК	733,4 ± 42,7	723,8 ± 33,3
КП	1448,0 ± 95,8*	1225,4 ± 56,2*
Екземестан	887,9 ± 48,3*/#	975,9 ± 70,7*/#
Летрозол	972,2 ± 52,7*/#	879,5 ± 58,8#
Анастрозол	1234,2 ± 73,1*	1071,3 ± 40,6*/#

Примітки:

- 1) * – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
- 2) # – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Висновки

В ході перорального глюкозотолерантного тесту було виявлено, що інгібітори ароматази здатні покращувати перебіг постпрандіальної глікемії у хом'ячків різної статі молодого віку з експериментально індукованим метаболічним синдромом, зменшувати прояви інсулінорезистентності та толерантності клітин до глюкози. В першу чергу, на це вказує здібність досліджуваних препаратів в усіх випадках статистично значуще зменшувати пікові концентрації глюкози у порівнянні з контрольною патологією. Через це всі досліджувані препарати помірно зменшували показник площі під кривою «концентрація глюкози – час» на графіках динаміки рівня глюкози. Слід зазначити, що дослі-

джувані засоби не володіють прямою антигіперглікемічною дією, проте вони можуть мати перспективу використання в терапії коморбідних станів, асоційованих з гіперестрогенемією та розладами вуглеводного обміну, таких як метаболічний синдром.

Література

1. Загайко А.Л. Вплив інгібіторів ароматази третього покоління на окремі компоненти перебігу експериментального метаболічного синдрому / А.Л. Загайко, Д.В. Литкін, А.В. Малоштан // Медична та клінічна хімія. – 2017. – №4(73). – С. 41–50.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова и др. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
3. Animal models of metabolic syndrome: a review / S. K. Wong, K.-Y. Chin, F. H. Suhaimi // *Nutr Metab (Lond)*. – 2016. – 13. – 65.
4. Charles M. A. Metabolic syndrome and hyperglycemia: congruence and divergence / M.A. Charles, P. B. Landsman, S. M. Grundy. // *American Journal of Cardiology*. – 2006. – №98 (7). – P. 982–985.
5. Desroches S. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome / S. Desroches, B. Lamarche. // *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. – 2007. – №32. – P. 23–32.
6. Imbalance in sex hormone levels exacerbates diabetic renal disease / [Q. Xu, C.C. Wells, J.H. Garman et al.]. // *Hypertension*. – 2008. – 51(4). – P. 1218–1224.
7. Kaur J. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome [Published online] / J. Kaur // *Cardiology Research and Practice*, Article ID 943162. – 2014. – Access mode: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2014/943162/>.
8. Lytkin, D. V., Zagayko, A. L., & Briukhanova, T. O. (2018). The effect of third-generation aromatase inhibitors on aromatase activity in visceral adipose tissue. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9(2), 209-215. <https://doi.org/10.15421/021831>
9. Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27-31.
10. The prevalence of metabolic syndrome in various populations / G.Kolovou, K. Anagnostopoulou, K. Salpea, D. Mikhailidis. // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2007. – №333. – P. 362–371.
11. Wopereis, S., Rubingh, C. M., van Erk, M. J., Verheij, E. R., van Vliet, T., Cnubben, N. H. P., Hendriks, H. F. J. (2009). Metabolic Profiling of the Response to an Oral Glucose Tolerance Test Detects Subtle Metabolic Changes. *PLoS ONE*, 4(2), e4525. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0004525>
12. Yin J. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers [Published online] / J. Yin, M. Li, L. Xu. // *Diabetol Metab Syndr*. – 2013. – 5: 71. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833654/>.