

УДК 611.618.26:611.43

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.195>

Д. В. Литкін

*Національний фармацевтичний університет*

## ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ НА ХАРЧОВУ ПОВЕДІНКУ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

**Актуальність.** В останні роки все більше уваги приділяється ролі посилення периферичної ароматазної активності в патогенезі метаболічного синдрому. Пов'язані з цим порушення гормональної регуляції здатні впливати не лише на показники вуглеводного та ліпідного обмінів, а й на харчову поведінку пацієнтів.

**Мета роботи.** Вивчення впливу інгібіторів ароматази третього покоління на показники харчової поведінки та сироватковий вміст лептину у хом'ячків з експериментальним метаболічним синдромом.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконувалося на моделі експериментального дієтоіндукованого метаболічного синдрому у хом'ячків. Для оцінки харчової поведінки реєструвалися кількість актів харчування та середній час харчування тварин. Сироватковий вміст лептину визначався імуноферментним методом.

**Результати та їх обговорення.** Досліджувані інгібітори ароматази приводили до вірогідного зменшення кількості актів харчування, середнього часу харчування та сироваткового вмісту лептину у досліджуваних тварин різного віку та статі. У більшості випадків найбільший ефект продемонстрував летрозол у дозі 0,309 мг/кг.

**Висновки.** Інгібітори ароматази третього покоління здатні зменшувати прояви гіперфагії та лептинорезистентності на тлі метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** *екземестан; летрозол; анастрозол; лептинорезистентність; гіперфагія*

D. Lytkin

### The effect of the third-generation aromatase inhibitors on eating behavior in experimental metabolic syndrome

**Topicality.** In recent years, the increasing attention has been paid to the role of peripheral aromatase reaction enhancement in the pathogenesis of metabolic syndrome. The associated hormonal regulation disorder are able to affect not only the carbohydrate and lipid metabolism but also the patients eating behavior.

**Aim.** Study the influence of third-generation aromatase inhibitors on eating behavior and serum leptin content in hamsters with experimental metabolic syndrome.

**Materials and methods.** The study was carried out on the model of experimental diet induced metabolic syndrome in hamsters. To assess food behavior, the number of meals and meal time of animals were recorded. The serum leptin content was determined by the immune enzyme method.

**Results and discussion.** Tested aromatase inhibitors led to a significant decrease in the number of meals, meal time and serum leptin content in the studied animals of different age and sex. In most cases, the highest effect was demonstrated by letrozole at a dose of 0.309 mg/kg.

**Conclusions.** Third-generation aromatase inhibitors are able to reduce manifestations of hyperphagia and leptin resistance in the conditions of metabolic syndrome.

**Key words:** *exemestane; letrozole; anastrozole; leptin resistance; hyperphagia*

Д. В. Лыткин

### Влияние ингибиторов ароматазы третьего поколения на пищевое поведение на фоне экспериментального метаболического синдрома

**Актуальность.** В последние годы все больше внимания уделяется роли усиления периферической ароматазной активности в патогенезе метаболического синдрома. Связанные с этим нарушения гормональной регуляции способны влиять не только на показатели углеводного и липидного обменов, но и на пищевое поведение пациентов.

**Цель работы.** Изучение влияния ингибиторов ароматазы третьего поколения на показатели пищевого поведения и содержание лептина в сыворотке хомячков с экспериментальным метаболическим синдромом.

**Материалы и методы.** Исследование выполнялось на модели экспериментального диетиндуцированного метаболического синдрома у хомячков. Для оценки пищевого поведения регистрировалось количество актов питания и среднее время питания животных. Сывороточное содержание лептина определялось иммуноферментным методом.

**Результаты и их обсуждение.** Исследуемые ингибиторы ароматазы приводили к достоверному уменьшению количества актов питания, среднего времени питания и сывороточного содержания лептина у исследуемых животных разного возраста и пола. В большинстве случаев наибольший эффект продемонстрировал летрозол в дозе 0,309 мг/кг.

**Выводы.** Ингибиторы ароматазы третьего поколения способны уменьшать проявления гиперфагии и лептинорезистентности на фоне метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** *екземестан; летрозол; анастрозол; лептинорезистентность; гиперфагия*

## ВСТУП

Таблиця 1

Метаболічний синдром є мультифакторною патологією, що, в першу чергу, характеризується розвитком ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпидемії та гіпертонічної хвороби. Разом з тим останні дослідження показують, що на фоні вищезазначених патологічних станів виділяють і мінорні розлади, зокрема дисбаланс статевих гормонів, лептинорезистентність та порушення харчової поведінки [1, 2].

Головним чином гіперфагія та підвищення вмісту лептину в крові хворих на метаболічний синдром та ожиріння викликані збільшенням об'ємів жирових депо, де продукується цей гормон. У свою чергу, за цих умов досить часто виникає лептинорезистентність, пов'язана зі зменшенням активності транспортеру лептину [2]. Крім того, за метаболічного синдрому істотно зростає ароматазна активність жирової тканини, що в багатьох випадках є тригерним фактором посилення метаболічних розладів [3]. До того ж результати клінічних досліджень демонструють, що застосування інгібіторів ароматази приводило до зменшення проявів лептинорезистентності у пацієнтів [4].

Враховуючи вищенаведене, метою дослідження стало вивчення впливу інгібіторів ароматази третього покоління на показники харчової поведінки та сироватковий вміст лептину у хом'ячків з експериментальним метаболічним синдромом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослід виконувався на 200 сирійських хом'ячках, розподілених за статтю та віком. Кожен рандомізований кластер тварин додатково розподілявся на 5 експериментальних груп по 10 тварин у кожній:

- тварини групи інтактного контролю (ІК);
- тварини групи контрольної патології (КП);
- тварини, які отримували препарат екземестан (Екземестан);
- тварини, які отримували препарат летрозол (Летрозол);
- тварини, які отримували препарат анастрозол (Анастрозол).

Експериментальний метаболічний синдром у тварин моделювався за допомогою висококалорійної діє-

## ДОБОВІ ДОЗИ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИСЯ ДЛЯ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ

Досліджувані препарати	Середня терапевтична добова доза для людини	AED для сирійських хом'ячків
Екземестан	25 мг	3,086 мг/кг
Летрозол	2,5 мг	0,309 мг/кг
Анастрозол	1 мг	0,126 мг/кг

ти з високим вмістом жирів та фруктози впродовж 42-ох діб [5, 6]. Через 6 тижнів гіперкалорійного раціону починали застосовуватися досліджувані інгібітори ароматази, що вводилися тваринам щодня внутрішньошлунково впродовж 21-єї доби. Добові дози препаратів, еквівалентні для тварин, були перераховані за допомогою міжвидових коефіцієнтів різниці маси та площі поверхні тіла з середньотерапевтичних добових доз для людини [7]. Перераховані дози препаратів наведені в табл. 1.

Дослідження харчової поведінки проводилися за певний час до евтаназії тварин шляхом реєстрації кількості актів харчування та середнього часу харчування впродовж 6 годин періоду активності тварин [8].

Визначення вмісту лептину в сироватці крові виконувалися імуноферментним методом із застосуванням стандартного набору реактивів Hamster Leptin (LEP) ELISA Kit (MyBioSource Inc., США) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 plus (Awareness Technology, США).

Отримані результати статистично оброблялися з використанням непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U-Test) за допомогою стандартного пакету комп'ютерної програми STATISTICA 7.0 та MS Excel 2007 [9].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хом'ячків контрольної патології всіх досліджуваних гендерно-вікових груп зазначалося вірогідне збільшення середньої кількості епізодів харчування

Таблиця 2

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ПОКАЗНИКИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У САМЦІВ ХОМ'ЯЧКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ( $x \pm SD$ ,  $n = 10$ )

Експериментальна група	Кількість актів харчування, разів	Тривалість акту харчування, с	Вміст лептину в сироватці крові, нг/мл
ІК	7,1 $\pm$ 0,78	310,5 $\pm$ 14,49	14,22 $\pm$ 0,48
КП	11,1 $\pm$ 0,97*	624,7 $\pm$ 38,69*	18,82 $\pm$ 0,61*
Екземестан	8,2 $\pm$ 0,53**	435,4 $\pm$ 22,14*/**	15,91 $\pm$ 0,53*/**
Летрозол	7,6 $\pm$ 0,79**	380,0 $\pm$ 25,93*/**	15,60 $\pm$ 0,55**
Анастрозол	9,0 $\pm$ 0,80	496,8 $\pm$ 26,89*/**	16,43 $\pm$ 0,55*/**

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 3

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ПОКАЗНИКИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У САМЦІВ ХОМ'ЯЧКІВ ЗРІЛОГО ВІКУ ( $\bar{x} \pm SD$ , n=10)**

Експериментальна група	Кількість актів харчування, разів	Тривалість акту харчування, с	Вміст лептину в сироватці крові, нг/мл
КК	5,5 ± 0,54	349,2 ± 23,32	16,01 ± 0,44
КП	9,5 ± 0,72*	684,5 ± 36,76*	21,23 ± 0,84*
Екземестан	6,8 ± 0,59**	489,6 ± 22,99*/**	17,37 ± 0,55**
Летрозол	7,3 ± 0,63*/**	497,9 ± 25,42*/**	18,74 ± 0,44*/**
Анастрозол	7,4 ± 0,70*/**	531,3 ± 26,43*/**	18,40 ± 0,55*/**

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

та середнього часу одного приймання їжі у порівнянні з інтактним контролем, а також відмічалось значуще збільшення рівня сироваткового лептину.

Застосування препарату Екземестан у дозі 3,086 мг/кг впродовж курсу лікування дозволяло ефективно зменшувати показник середньої кількості актів переїдання у молодих хом'ячків чоловічої статі у порівнянні з КП, що статистично не відрізнявся від інтактного контролю. Найбільшу ефективність у молодих самців показало застосування летрозолу в дозі 0,309 мг/кг впродовж 21-ї доби, що приводило до зменшення показників кількості актів вживання їжі та рівня лептину майже до інтактних значень. У молодих самців, які отримували анастрозол у дозі 0,126 мг/кг, показник кількості епізодів харчування не відрізнявся ні від позитивного, ні від негативного контролю та знаходився на пограничному рівні, проте середній час акту харчування та вміст лептину вірогідно зменшувалися у порівнянні з аналогічними показниками в групі КП (табл. 2).

У зрілих самців найефективнішим показав себе препарат Екземестан, що статистично зменшував середню кількість разів вживання їжі, середню тривалість прийому їжі та рівень сироваткового лептину практично до інтактних значень. У самців зрілого ві-

ку, які отримували нестероїдні інгібітори ароматази летрозол та анастрозол, відмічалось помірне вірогідне зменшення всіх досліджуваних показників у порівнянні з КП (табл. 3).

У молодих самиць хом'ячків, яким внутрішньошлунково вводили екземестан впродовж 3-х тижнів, кількість разів харчування впродовж періоду активності зменшувалась практично до рівня інтактного контролю, середня тривалість одного харчування знижувалась, а вміст лептину також був вірогідно нижче за аналогічні показники в групі КП. Під впливом препарату Летрозол кількість прийомів їжі, час харчування та рівень лептину у молодих самиць також вірогідно зменшувалися у порівнянні з відповідними показниками контрольної патології. Найбільший ефект у молодих самиць з метаболічним синдромом виявляв препарат Анастрозол у дозі 0,126 мг/кг, під впливом якого показники кількості актів харчування і рівня лептину досягали рівня інтактного контролю. Середня тривалість одного акту харчування у цих тварин також значно зменшувалась (табл. 4).

Майже аналогічна картина спостерігалась і при застосуванні інгібіторів ароматази у самиць хом'ячків зрілого віку – всі досліджувані препарати поліпшували прояви лептинорезистентності та розладів

Таблиця 4

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ПОКАЗНИКИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У САМИЦЬ ХОМ'ЯЧКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ( $\bar{x} \pm SD$ , n=10)**

Експериментальна група	Кількість актів харчування, разів	Тривалість акту харчування, с	Вміст лептину в сироватці крові, нг/мл
КК	6,0 ± 0,42	287,4 ± 17,05	17,06 ± 0,50
КП	9,9 ± 0,80*	583,1 ± 23,91*	22,30 ± 0,73*
Екземестан	7,4 ± 0,62**	408,5 ± 15,18*/**	19,14 ± 0,51*/**
Летрозол	7,6 ± 0,45*/**	403,6 ± 13,90*/**	18,78 ± 0,51*/**
Анастрозол	6,9 ± 0,38**	351,9 ± 13,82*/**	18,13 ± 0,44**

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ПОКАЗНИКИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У САМИЦЬ  
ХОМ'ЯЧКІВ ЗРІЛОГО ВІКУ ( $x \pm SD$ ,  $n=10$ )**

Експериментальна група	Кількість актів харчування, разів	Тривалість акту харчування, с	Вміст лептину в сироватці крові, нг/мл
ІК	5,0 ± 0,42	315,5 ± 14,72	19,16 ± 0,37
КП	8,9 ± 0,67*	644,4 ± 31,33*	24,10 ± 0,56*
Екземестан	6,8 ± 0,55**/**	476,0 ± 25,72**/**	20,63 ± 0,54**/**
Летрозол	6,3 ± 0,37**/**	433,4 ± 18,46**/**	19,96 ± 0,62**/**
Анастрозол	6,6 ± 0,50**/**	469,3 ± 14,37**/**	20,35 ± 0,54**/**

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

харчової поведінки. Слід відзначити, що найбільший ефект у цій гендерно-віковій групі продемонстрував препарат Летрозол (табл. 5).

### ВИСНОВКИ

1. Інгібітори ароматази третього покоління при курсовому застосуванні впродовж 21-ї доби були здатні ефективно впливати на показники харчової поведінки, зменшуючи прояви систематичної гіперфагії у хом'ячків з експериментальним метаболічним

синдромом, що виражалося у зменшенні кількості актів харчування та середнього часу одного епізоду харчування впродовж періоду активності.

2. Досліджувані інгібітори ароматази (екземестан, летрозол, анастрозол) у відповідному режимі застосування приводили до зменшення проявів лептинорезистентності у всіх експериментальних тварин, на що вказувало вірогідне зниження рівня лептину в сироватці крові.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Kim, C. Endogenous sex hormones, metabolic syndrome, and diabetes in men and women / C. Kim, J. B. Halter // *Current Cardiol. Reports.* – 2014. – № 16 (4). – P. 476. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0467-6>
- Banks, W. A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity / W. A. Banks // *Current Pharmaceutical Design.* – 2001. – № 7 (2). – P. 125–133. <https://doi.org/10.2174/1381612013398310>
- Lytkin, D. V. The effect of third-generation aromatase inhibitors on aromatase activity in visceral adipose tissue / D. V. Lytkin, A. L. Zagayko, T. O. Briukhanova // *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* – 2018. – № 9 (2). – P. 209–215. <https://doi.org/10.15421/021831>
- Short-term aromatase inhibition: effects on glucose metabolism and serum leptin levels in young and elderly men / B. Lapauw, G. T'Sjoen, A. Mahmoud et al. // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2009. – № 160 (3). – P. 397–402. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0881>
- The high-fat high-fructose hamster as an animal model for niacin's biological activities in humans / B. A. Connolly, D. P. O'Connell, S. Lamon-Fava et al. // *Metabolism.* – 2013. – № 62 (12). – P. 1840–1849. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.001>
- Animal models of metabolic syndrome: a review / S. K. Wong, K.-Y. Chin, F. H. Suhaimi et al. // *Nutrition & Metabolism.* – 2016. – № 13 (1). – P. 65. <http://doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>
- Nair, A. B. A simple practice guide for dose conversion between animals and human / A. B. Nair, S. Jacob // *J. of Basic and Clin. Pharmacy.* – 2016. – № 7 (2). – P. 27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
- Golden hamsters are nocturnal in captivity but diurnal in nature / R. Gattermann, R. E. Johnston, N. Yigit et al. // *Biol. Lett.* – 2008. – № 23, 4 (3). – P. 253–255.
- Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

### REFERENCES

- Kim, C., & Halter, J. B. (2014). Endogenous Sex Hormones, Metabolic Syndrome, and Diabetes in Men and Women. *Current Cardiology Reports*, 16 (4), 467. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0467-6>
- Banks, B. S. P. (2001). Leptin Transport Across the Blood-Brain Barrier: Implications for the Cause and Treatment of Obesity. *Current Pharmaceutical Design*, 7 (2), 125–133. <https://doi.org/10.2174/1381612013398310>
- 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>
- Lapauw, B., T'Sjoen, G., Mahmoud, A., Kaufman, J. M., & Ruige, J. B. (2009). Short-term aromatase inhibition: effects on glucose metabolism and serum leptin levels in young and elderly men. *European Journal of Endocrinology*, 160 (3), 397–402. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0881>
- Connolly, B. A., O'Connell, D. P., Lamon-Fava, S., LeBlanc, D. F., Kuang, Y.-L., Schaefer, E. J., ... Bachovchin, W. W. (2013). The high-fat high-fructose hamster as an animal model for niacin's biological activities in humans. *Metabolism*, 62 (12), 1840–1849. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.001>
- Wong, S. K., Chin, K.-Y., Suhaimi, F. H., Fairus, A., Ima-Nirwana, S. (2016). Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutrition & Metabolism*, 13 (1), 65. <http://doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>
- Nair, A., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7 (2), 27. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
- Gattermann, R., Johnston, R. E., Yigit, N., Fritzsche, P., Larimer, S., Ozkurt, S., ... McPhee, M. E. (2008). Golden hamsters are nocturnal in captivity but diurnal in nature. *Biology Letters*, 4 (3), 253–255. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2008.0066>
- Rebrova O. U. (2006). *Statisticheskii analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow: MediaSphere, 312.

#### Відомості про авторів:

Литкін Д. В., асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

#### Information about authors:

Lytkin D., assistant of the biological chemistry department, National University of Pharmacy. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

#### Сведения об авторах:

Лыткин Д. В., ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Надійшла до редакції 16.11.2018 р.