

УДК 611.618.26:611.43

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.127>

А. Л. ЗАГАЙКО, Д. В. ЛИТКІН, К. В. СТРЕЛЬЧЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ВМІСТ ЗАГАЛЬНОГО БІЛКА ВІСЦЕРАЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ У ХОМ'ЯЧКІВ

Актуальність. В останні роки все більше уваги приділяється ролі посилення периферичної ароматазної реакції в патогенезі розвитку ожиріння і метаболічного синдрому. Близько 39 % чоловіків та 40 % жінок старше 18-и років по всьому світу страждають від надмірної ваги (ІМТ > 25) і у таких пацієнтів майже в усіх випадках відмічається дисбаланс статевих гормонів, який є наслідком посилення ароматазної активності жирової тканини.

Мета роботи. Дослідити вплив інгібіторів ароматази на показники загальної маси тіла, вмісту білка в жировій тканині та їх кореляцію у хом'ячків з експериментальним метаболічним синдромом.

Матеріали та методи. Вміст білка в гомогенаті вісцеральної жирової тканини визначали за методом Лоурі в модифікації Хартрі. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням непараметричних методів аналізу, взаємозв'язки між ознаками визначали за коефіцієнтом лінійної кореляції Пірсона.

Результати та їх обговорення. Найефективнішим препаратом з групи інгібіторів ароматази при зменшенні гіпертрофічного росту жирової тканини у всіх тварин незалежно від статі і віку показав себе летрозол. Анастрозол і екземестан показали дещо меншу ефективність і краще впливали на тварин молодого віку.

Висновки. Введення летрозолу в дозі 0,309 мг/кг призводив до вірогідного зменшення середньої маси тіла на 24-35 % і відповідного збільшення вмісту білка в вісцеральній жировій тканині на 12-46 % з високим коефіцієнтом кореляції.

Ключові слова: ароматаза; інгібітори; метаболічний синдром; летрозол; анастрозол; екземестан

A. Zagayko, D. Lytkin, K. Strelchenko

Aromatase inhibitors effect on the total protein content of visceral adipose tissue in hamsters with metabolic syndrome

Topicality. Recently, more attention has been paid to the role of the peripheral aromatase reaction enhancement in pathogenesis of obesity and metabolic syndrome. About 39 % of men and 40 % of women over 18 around the world are overweight (BMI > 25) and in almost all cases they have an imbalance of sex hormones, which is caused by increased aromatase activity of adipose tissue.

Aim. To study the effect of aromatase inhibitors on the parameters of total body weight, protein content in adipose tissue and their correlation in hamsters with experimental metabolic syndrome.

Materials and methods. Protein content in the visceral adipose tissue homogenate was detected by the Lowry method in the Hartree modification. Statistical processing of the results was carried out by variational statistics methods using nonparametric methods of analysis, the interrelations between the signs were determined by the Pearson linear correlation coefficient.

Results and discussion. The most effective drug from the group of aromatase inhibitors which reduced hypertrophic growth of adipose tissue in all animals both sexes and ages was letrozole. Anastrozole and exemestane showed less efficacy, and had a better effect on young animals.

Conclusions. The letrozole administration at a dose of 0.309 mg/kg resulted in a significant decrease in the average body weight by 24-35 % and a corresponding increase in protein content of visceral adipose tissue by 12-46 % with a high correlation coefficient.

Key words: aromatase; inhibitors; metabolic syndrome; letrozole; anastrozole; exemestane

А. Л. Загайко, Д. В. Лыткин, К. В. Стрельченко

Влияние ингибиторов ароматазы на содержание общего белка висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме у хомяков

Актуальность. В последнее время все больше внимания уделяется роли усиления периферической ароматазной реакции в патогенезе развития ожирения и метаболического синдрома. Около 39 % мужчин и 40 % женщин старше 18-и лет по всему миру страдают от избыточного веса (ИМТ > 25) и у таких пациентов почти во всех случаях отмечается дисбаланс половых гормонов, который является следствием усиления ароматазной активности жировой ткани.

Цель работы. Исследовать влияние ингибиторов ароматазы на показатели общей массы тела, содержание белка в жировой ткани и их корреляцию у хомячков с экспериментальным метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Содержание белка в гомогенате висцеральной жировой ткани определяли по методу Лоури в модификации Хартри. Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием непараметрических методов анализа, взаимосвязи между признаками определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Наиболее эффективным препаратом из группы ингибиторов ароматазы в уменьшении гипертрофического роста жировой ткани у всех животных независимо от пола и возраста показал себя летрозол. Анастрозол и экземестан показали несколько меньшую эффективность и лучше влияли на животных молодого возраста.

Выводы. Введение летрозола в дозе 0,309 мг/кг приводило к достоверному уменьшению средней массы тела на 24-35 % и соответствующего увеличения содержания белка в висцеральной жировой ткани на 12-46 % с высоким коэффициентом корреляции.

Ключевые слова: ароматаза; ингибиторы; метаболический синдром; летрозол; анастрозол; экземестан

ВСТУП

В останні роки все більше уваги приділяється ролі посилення периферичної ароматазної реакції в патогенезі розвитку ожиріння і метаболічного синдрому. Механізм цього явища поки що недостатньо вивчений, і з кожним роком нові дослідження доповнюють і приносять нові елементи в загальний пул знань щодо кореляції активності периферичної жирової ароматази і зайвої ваги. Зараз цей процес розглядають як комплексне порушення метаболізму, де всі патогенетичні компоненти пов'язані і потенціюють один одного. З одного боку, саме збільшення жирової тканини в організмі може надмірно посилювати сигнальні шляхи, що збільшують експресію ароматази жирової тканини. З іншого боку, збільшення продуктів ароматизації ендogenous субстратів ферменту – естрогенів призводить до пригнічення ліполізу, сприяє ростовій стимуляції жирової тканини та індукує реплікацію і проліферацію преадипоцитів, що посідає центральне положення при термінальних морбідних формах ожиріння [2, 3].

Інгібітори ароматази здатні оборотно чи необоротно (в залежності від хімічної структури) інгібувати ароматизацію андрогенів, тим самим зменшуючи загальну кількість її продуктів. Зараз інгібітори ароматази застосовуються лише при терапії естрогенозалежного раку молочної залози у жінок і не мають прямого показання при застосуванні при ожирінні, метаболічному синдромі, а також інших захворювань, у патогенезі яких відмічається вторинний або первинний дисбаланс статевих гормонів, пов'язаний зі зміною ароматазної активності жирової тканини. Однак роботи, де досліджувалися взаємовідносини раку молочної залози, ожиріння і метаболічного синдрому та застосування інгібіторів ароматази, можуть стати важливим джерелом інформації для прогнозування ефективності застосування інгібіторів ароматази у пацієнтів з надлишковим індексом маси тіла (ІМТ) з метою лікування проявів метаболічного синдрому.

Близько 39 % чоловіків та 40 % жінок старше 18-и років по всьому світу страждають від надмірної ваги (ІМТ > 25) [4]. У жінок, які мають надмірну вагу або страждають на ожиріння, ризик виникнення раку молочної залози є в три рази більшим, ніж у жінок з нормальною вагою, що є суттєвою різницею. Багато серйозних досліджень вказує на вагомий взаємозв'язок та вірогідну кореляцію зайвої ваги

(та інших компонентів метаболічного синдрому, таких як інсулінорезистентність) з підвищеною частотою виникнення раку молочної залози у жінок, окрім того, з 60-х років минулого століття ожиріння було офіційно признане фактором ризику виникнення онкологічних захворювань молочної залози [6-8]. В першу чергу, це пов'язують з гіперпродукцією естрогенів, лептину та інших тканинних гормонів при ожирінні, що, в свою чергу, впливають на розвиток та ріст новоутворення через вплив на ключові для індукції раку гени (рецептор прогестерону, рецептор естрогену, аденозин-А1-рецептор та ін.) [9-11]. А збільшення продукції естрогенів (за рахунок збільшення кількості фібробластів) та інших регуляторних сполук стимулює збільшення жирової маси тіла, в тому числі й жирової тканини грудей у жінок, і по механізму зворотної регуляції провокує розвиток онкології [7, 9].

Враховуючи вищезазначене й те, що рак виникає не в 100 % випадків у жінок з ожирінням і підвищеною ароматазною активністю жирової тканини, можна припустити, що ожиріння та активність ароматази корелюють безпосередньо, тому зменшенням ароматазної активності і продуктів її реакції можна впливати на масу тіла пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом. Слід відмітити, що у таких пацієнтів майже в усіх випадках відмічається дисбаланс статевих гормонів, який є наслідком посилення ароматазної активності жирової тканини і не є компенсаторним механізмом, а ще більше посилює патологічний стан [12, 13].

Однією з головних морфологічних і біохімічних характеристик жирової тканини є вміст загального білка. Доведено, що вміст загального білка на одиницю маси жирової тканини при ожирінні зменшується як у гризунів, так і у людей. В першу чергу, це пов'язано зі збільшенням об'єму адипоцитів за рахунок більшої кількості ліпідних відкладень, що й зумовлює зменшення частки білка до ліпідів [13]. При цьому загальна кількість білка жирової тканини в організмі зростає через збільшення загальної маси жирової тканини, що є важливим для розуміння шляху збільшення ароматазної активності при збільшенні ІМТ. Деякі автори навіть повідомляють про збільшення кількості загального білка з розрахунком на одну клітину при збільшенні загальної і жирової ваги, але все ж таки зазначають, що на одиницю маси жирової тканини загальний білок все ж-таки зменшувався [15]. Існують дані щодо можливої наявності ліній-

Таблиця 1

**ПОКАЗНИК КІЛЬКОСТІ БІЛКА В 100 г ЖИРОВОЇ
ТКАНИНИ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ ВАГОЮ
В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ
LORETTE W. THOMAS [14]**

Вага пацієнтів, кг	Середній вміст білка в 100 г жирової тканини, г
70-79	3,2
80-89	3,3
90-99	2,6
100-109	2,1
110-119	2,7
120-160	2,0

ної кореляції між загальною вагою пацієнтів і кількістю білка в 100 г жирової тканини (табл. 1).

Оскільки показник вмісту загального білка є досить інформативним, демонструє істотний ступінь ожиріння вісцеральної тканини і співвідноситься з загальною масою тіла у людей і гризунів, що робить інтерпретацію наших результатів на людей релевантною, метою цього сегменту дослідження стало вивчення показників загальної маси тіла, вмісту білка в жировій тканині та їх залежності у хом'ячків з експериментальним метаболічним синдромом, впливу інгібіторів ароматази різної структури на ці показники.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проводили на 200 сирійських хом'ячках (*Mesocricetus auratus*) обох статей віком 1 і 2,5 місяці. Піддослідні тварини утримувались у віварії ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами та рекомендованими умовами на необхідному харчовому раціоні [16, 17]. Усі дослідження проводились у відповідності до директиви Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 року про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [18, 19].

Відтворення експериментального метаболічного синдрому у хом'ячків індукували модельною висококалорійною дієтою, багатою на жири та фруктозу впродовж 6 тижнів [20, 21]. Тварини, які були в групі інтактного контролю, утримувались впродовж 6 тижнів на збалансованому стандартному раціоні для хом'яків.

Об'єктом дослідження виступали препарати з групи інгібіторів ароматази 3 покоління, зареєстровані на ринку України: екземестан (Екземестан-ВІСТА®, табл. 25 мг, № 30, № UA/14554/01/01), летрозол (Летромара®, табл. 2,5 мг, № 30№, UA/4698/01/01) та анастрозол (Анастрозол САНДОЗ®, табл. 1 мг, № 28, № UA/13575/01/01).

Еквівалентні дози для тварин (AED) були розраховані з урахуванням середньотерапевтичних до-

Таблиця 2

**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

бових доз препаратів для людини і міжвидової різниці маси та площі поверхні тіла та відображені в табл. 2 [22].

Досліджувані препарати в лікувальному режимі вивчали після 6-ого тижня моделювання патології. Досліджувані фармакологічні засоби в індивідуальній для кожної тварини дозі диспергували з 1 мл води очищеної і вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду один раз на добу о 12.00 впродовж 21-ї доби. Тварини груп інтактного контролю та контрольної патології замість препаратів отримували 1 мл води очищеної для відтворення рівних умов експерименту. Після початку лікування раціон тварин усіх експериментальних груп залишався незмінним.

Наприкінці 9-го тижня експерименту (3-ого тижня лікування) тварин зважували і виводили з експерименту під хлороформним наркозом шляхом декапітації. За 6 годин до проведення евтаназії тварин позбавляли вільного доступу до їжі. Декапітованих тварин препарували задля вилучення вісцерально-го мезентерального жиру [23].

Перед експериментом усіх тварин (200 особин) було розподілено на 5 дослідних груп по 40 тварин, які поділялися ще на 4 підгрупи (по 10 тварин) в залежності від статі і віку (самці, самиці/молоді, зрілі):

- група тварин інтактного контролю (ІК);
- група тварин, у яких індукували експериментальний метаболічний синдром, контрольна патологія (КП);
- тварини, які отримували екземестан внутрішньошлунково в дозі 3,086 мг/кг впродовж 21-ї доби (Екземестан);
- тварини, які отримували летрозол внутрішньошлунково в дозі 0,309 мг/кг впродовж 21-ї доби (Летрозол);
- тварини, які отримували анастрозол внутрішньошлунково в дозі 0,126 мг/кг впродовж 21-ї доби (Анастрозол).

Контроль маси тіла тварин проводили щотижня впродовж всього експерименту о 9.00 натщесерце на лабораторних електронних вагах (EJ-6100, AnD, Японія).

Таблиця 3

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МАСОЮ ТІЛА І ВМІСТОМ БІЛКА
В ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ У САМЦІВ ХОМ'ЯЧКІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Експериментальна група (n = 10)	Середня маса тіла, г	Вміст білка в вісцеральній жировій тканині, мг/г	Коефіцієнт кореляції R_{xy}
ІК	107,3 ± 2,7	161,4 ± 3,3	-0,918
КП	143,2 ± 3,1*	138,8 ± 5,2*	-0,881
Екземестан	119,0 ± 4,8**/**	145,2 ± 2,9*	-0,659
Летрозол	105,3 ± 3,9**	154,7 ± 3,5**	-0,729
Анастрозол	106,3 ± 4,5**	151,4 ± 3,6**/**	-0,778

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

Із вісцеральної жирової тканини отримували гомогенат, який готували з 1 г вісцеральної жирової тканини та 3 мл калію фосфатного буфера. Після чого білки з гомогенату осаджували центрифугуванням з трихлороцетовою кислотою і перерозчиняли в 0,1 Н розчині натрію гідроксиду. Вміст білка визначали за методом Лоурі в модифікації Хартрі (метод Міллера в модифікації Хартрі). Метод відноситься до колориметричних методів кількісного визначення білків у розчині і базується на двох реакціях: утворення біуретового мідного комплексу та взаємодії реактиву Фоліна з тирозином і цистеїном у пептидних ланцюгах. Після проведення реакцій інтенсивність забарвлення виміряли проти бланка при 650 нм.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U-Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0 та MS Excel 2007, взаємозв'язки між ознаками визначали за показником коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона та оцінювали їх силу за шкалою Чеддока [25, 26].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після відтворення експериментального метаболічного синдрому маси тіла всіх тварин були на одному рівні (всередині своєї підгрупи) і були вірогідно більше за середню масу тварин відповідного інтактного контролю. Після 21-денного курсу лікування інгібіторами ароматази проводили контрольне зважування тварин і визначали вміст загального білка в вісцеральній жировій тканині. Середні значення всіх показників тварин груп інтактного контролю знаходилися в межах фізіологічної і вікової норми [27]. Дослідження показали наявність високої і надзвичайно високої зворотної кореляції між цими показниками в інтактних тварин всіх підгруп, що вказує на те, що в нормі ці параметри мають сильну залежність один від одного. У тварин з експериментально індукованим метаболічним синдромом на відміну від інтактних параметр середньої маси тіла силь-

но зростав, а масова кількість білка в вісцеральній жировій тканині зменшувалася, при цьому рівень зворотної лінійної кореляції за шкалою Чеддока залишався високим. Це пов'язано перш за все з тим, що на початковому етапі метаболічному синдрому (у відсутності термінальних стадій ожиріння) частіше за все притаманний гіпертрофічний, а не гіперпластичний характер росту жирової тканини [28].

У молодих самців з експериментальним метаболічним синдромом групи контрольної патології відмічалось вірогідне збільшення середньої маси тіла на 35,9 г та зниження вмісту загального білка у вісцеральній жировій тканині на 22,6 мг/г (табл. 3).

Під впливом 21-денного введення екземестану в дозі 3,086 мг/кг у молодих самців з метаболічним синдромом було відмічене вірогідне зменшення маси тіла до середнього показника в 119 г і статистично незначуще збільшення вмісту білка в жировій тканині 22,6 мг/г, а зв'язок між ознаками був на помітному, але невисокому рівні (табл. 3).

Внутрішньошлункове введення молодим хом'ячкам летрозолу в дозі 0,309 мг/кг протягом 3-х тижнів привело до нормалізації обох показників, які не мали вірогідних відмінностей від аналогічних показників з групи ІК. У групі, де тваринам вводили анастрозол, маса тіла теж приходила до норми, але вміст білка в жировій тканині був трохи нижчим і вірогідно відрізнявся як від показників інтактного контролю, так і від показників групи контрольної патології. Зворотна кореляція досліджуваних показників за шкалою Чеддока в даній групі була високою (табл. 3).

Під впливом висококалорійної модельної дієти середня маса зрілих самців хом'ячків вірогідно збільшилася майже на 50 г відносно інтакту, а вміст білка на грам вісцерального жиру зменшився на 41,5 мг (табл. 4).

Застосування екземестану та анастрозолу в цій когорті тварин вірогідно зменшувало середню масу тіла на 43,9 й 35,5 г відповідно, але майже не вплинуло на вміст білка в мезентеральному жирі. При цьому взаємозв'язок досліджуваних параметрів в обох випадках був високим (табл. 4).

Таблиця 4

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МАСОЮ ТІЛА І ВМІСТОМ БІЛКА
В ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ У САМЦІВ ХОМ'ЯЧКІВ ЗРІЛОГО ВІКУ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Експериментальна група (n = 10)	Середня маса тіла, г	Вміст білка в вісцеральній жировій тканині, мг/г	Коефіцієнт кореляції R _{xy}
ІК	127,6 ± 3,9	145,1 ± 3,9	-0,848
КП	176,3 ± 4,7*	103,6 ± 3,3*	-0,904
Екземестан	132,4 ± 4,2**	109,9 ± 3,7*	-0,782
Летрозол	132,3 ± 3,2**	151,3 ± 4,0**	-0,841
Анастрозол	140,8 ± 4,0**/*	106,6 ± 3,3*	-0,795

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

У зрілих самців, яких впродовж 3-х тижнів лікували летрозолом у дозі 0,309 мг/кг, як у молодих відмічалось вірогідне зменшення середньої маси тіла і збільшення вмісту білка в вісцеральній жировій тканині до рівнів фізіологічної норми із збереженням високої кореляції двох ознак (табл. 4).

У умовах експериментального метаболічного синдрому середня маса тіла самиць хом'ячків молодого віку збільшилася майже в 1,5 рази, а вміст білка в вісцеральній жировій тканині зменшився аж на 40 % (табл. 5).

У цій когорті тварин найефективнішим показав себе препарат екземестан у дозі 3,086 мг/кг, після курсового застосування якого у самиць хом'ячків не відмічалось статистично значущих відмінностей від інтактних значень за обома параметрами, але спостерігалось зниження сили зворотного зв'язку ознак до помітного рівня (табл. 5).

Завдяки отриманню препаратів з групи нестероїдних інгібіторів ароматази летрозолу та анастрозолу у молодих самиць хом'ячків відмічалась нормалізація загальної маси тіла; вміст білка в жировій тканині вірогідно збільшувався на 27,6 і 35,6 мг/г, але ці значення також статистично значуще відрізнялися від показників групи інтактного контролю (p ≤ 0,05) (табл. 5).

У зрілих самиць хом'ячків з групи контрольної патології відмічалось вірогідне збільшення середньої маси тіла майже на 50 г і зменшення масового вмісту загального білка в вісцеральному жирі на 48 мг/г (табл. 6).

У тварин, які приймали екземестан, спостерігалась невелика тенденція до покращення стану, однак обидва параметри в цій групі не мали вірогідних відмінностей від аналогічних показників групи контрольної патології. Крім того, відмічалось сильне зниження коефіцієнта зворотної лінійної кореляції (табл. 6).

Після лікування летрозолом у дозі 0,309 мг/кг у самиць хом'ячків відмічалось вірогідне зменшення загальної маси тіла на 41,5 г і збільшення вмісту білка в вісцеральній жировій тканині на 34,1 мг/г з високим показником кореляції цих параметрів (табл. 6).

Середня маса тварин, яким впродовж 3-х тижнів вводили анастрозол у дозі 0,126 мг/кг, вірогідно зменшувалась на 23,1 г, але вірогідних змін проценту білка в вісцеральному жирі помічено не було, а кореляція ознак була помітною (табл. 6).

Отримані дані можуть свідчити про те, що ефективним препаратом, здатним зменшувати ступінь вісцерального ожиріння, може стати препарат летрозол. Його вплив на зменшення загальної маси тіла і на збільшення вмісту білка в вісцеральній жировій тканині при збереженні високого коефіцієнта кореляції

Таблиця 5

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МАСОЮ ТІЛА І ВМІСТОМ БІЛКА
В ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ У САМИЦЬ ХОМ'ЯЧКІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Експериментальна група (n = 10)	Середня маса тіла, г	Вміст білка в вісцеральній жировій тканині, мг/г	Коефіцієнт кореляції R _{xy}
ІК	102,6 ± 2,8	134,5 ± 4,6	-0,769
КП	151,7 ± 3,3*	82,5 ± 1,6*	-0,809
Екземестан	112,0 ± 3,4**	127,7 ± 6,6**	-0,533
Летрозол	99,3 ± 3,547**	110,1 ± 4,1*/*	-0,760
Анастрозол	100,3 ± 3,801**	118,1 ± 4,3*/*	-0,723

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

Таблиця 6

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ НА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МАСОЮ ТІЛА І ВМІСТОМ БІЛКА
В ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ У САМИЦЬ ХОМ'ЯЧКІВ ЗРІЛОГО ВІКУ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Експериментальна група (n = 10)	Середня маса тіла, г	Вміст білка в вісцеральній жировій тканині, мг/г	Коефіцієнт кореляції R_{xy}
ІК	123,4 ± 3,3	123,2 ± 3,6	-0,742
КП	172,8 ± 6,4*	75,4 ± 4,4*	-0,730
Екземестан	156,5 ± 4,2*	80,6 ± 3,9*	-0,370
Летрозол	131,3 ± 2,8**/**	109,5 ± 2,6**/**	-0,852
Анастрозол	149,7 ± 2,9**/**	78,4 ± 3,9*	-0,581

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

ляції прямо вказує на зменшення об'єму вісцеральних жирових клітин, зменшення в них ліпідної частки і, в цілому, на схуднення тварин через зменшення гіпертрофії вісцеральної жирової тканини.

З отриманих експериментальних даних помітно, що препарат анастрозол теж чинить вплив на корекцію маси тіла при експериментальному метаболічному синдромі у хом'яків, але його вплив на відновлення масової частки білка в вісцеральному жирі був менш помітним, ніж у летрозолу, але при цьому висока кореляція показників зберігалася. Можливо це пов'язано з тим, що препарат також впливав на ліполітичні процеси в епідермальному жирі, який в даному дослідженні не розглядався. Слід також відмітити, що найбільшу ефективність при зменшенні гіпертрофії вісцеральних жирових клітин препарат чинив у тварин молодого віку.

Дані щодо ефективності застосування екземестану для зменшення гіпертрофії вісцеральної жирової тканини є досить суперечливими, до того ж вагоме зменшення залежності цих показників один від одного можуть свідчити про розвиток процесів, які пливають лише на один з показників: наприклад, порушення обміну мінералокортекоїдів із затримкою рідини в організмі або перерозподіл жирових депо організму тощо. Цікавим є той факт, що у молодих самиць хом'яків екземестан навпаки впливав на зменшення гіпертрофії жирової тканини краще за летрозол та анастрозол. Можливо це якимось пов'язано з високою центральною ароматазною активністю в яєчниках молодих самиць свавців і з особливостями тканинного розподілу досліджуваних фармакологічних засобів.

ВИСНОВКИ

Під впливом внутрішньошлункового введення досліджуваних інгібіторів ароматази в еквівалентних

для тварин дозах впродовж 21-ї доби хом'якам різної статі та віку з експериментально індукованим метаболічним синдромом відбувалися наступні зміни:

- під впливом екземестану в дозі 3,086 мг/кг середня маса тіла вірогідно знижувалася у молодих самців на 16,9 %, у зрілих самців на 24,9 %, і у молодих самиць на 26,2 %, а масова частка білка в вісцеральній жировій тканині збільшувалася лише у молодих самиць на 54,8 %, в усіх інших випадках зміна показників була статистично незначущою. Коефіцієнт кореляції обох показників між собою у тварин, які отримували екземестан, був нижчим, ніж в інших експериментальних підгрупах;
- лікування тварин летрозолом у дозі 0,309 мг/кг призводило до вірогідного зменшення середньої маси тіла в усіх підгрупах (у молодих самців – на 26,5 %, у зрілих самців – на 24,9 %, у молодих самиць – на 34,5 %, у зрілих самиць – на 24,0 %) і відповідного збільшення вмісту білка в вісцеральній жировій тканині (у молодих самців – на 11,5 %, у зрілих самців – на 46,0 %, у молодих самиць – на 33,5 %, у зрілих самиць – на 44,8 %) з високим коефіцієнтом кореляції;
- щоденне введення тваринам анастрозолу в дозі 0,126 мг/кг вплинуло на зменшення середньої маси тіла молодих самців на 25,8 %, зрілих самців – на 20,1 %, молодих самиць – на 33,9 % і зрілих самиць – на 13,4 % ($p \leq 0,05$), а статистично значуще збільшення вмісту білка в вісцеральній жировій тканині збільшувалося лише у молодих тварин на 9,1 і на 43,2 у зрілих самиць відповідно ($p \leq 0,05$). Коефіцієнт кореляції цих ознак був високим в усіх тварин цієї групи, окрім зрілих самиць, де він був помітним ($0,5 < R_{xy} < 0,7$).

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Aromatase, breast cancer and obesity : a complex interaction / S. E. Bulun, D. Chen, I. Moy et al. // Trends Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 23, Issue 2. – P. 83–89. doi: 10.1016/j.tem.2011.10.003
2. Changes in testosterone levels and sex hormone-binding globulin levels in extremely obese men after bariatric surgery / P. Boonchaya-anant, N. Laichuthai, P. Suwannasrisuk et al. // Intern. J. of Endocrinol. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–5. doi: 10.1155/2016/1416503
3. Correlation between sex hormone levels and obesity in the elderly male / J. Cao, T. M. Chen, W. J. Hao et al. // Aging Male. – 2012. – Vol. 15, Issue 2. – P. 85–89. doi: 10.3109/13685538.2012.666585

4. Overweight and obesity // Global Health Observatory (GHO) data. – 2014. – Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/
5. Reproductive hormones and obesity : 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation / K. Sutton-Tyrrell, X. Zhao, N. Santoro et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171, Issue 11. – P. 1203–1213. doi: 10.1093/aje/kwq049
6. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women / M. J. Gunter, D. R. Hoover, H. Yu et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101. – P. 48–60.
7. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer : the Women's Health Initiative (United States) / L. M. Morimoto, E. White, Z. Chen et al. // *Cancer Causes Control.* – 2002. – Vol. 13. – P. 741–751.
8. De Waars, F. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma : evidence for the existence of 2 types of human breast cancer / F. de Waars, E. A. Baanders-Van Halewijn, J. Huizinga // *Cancer.* – 1964. – Vol. 17, Issue 2. – P. 141–151. doi: 10.1002/1097-0142(196402)17:2<141::aid-cncr2820170202>3.0.co;2-z
9. Bulun, S. E. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease : from bench to treatment / S. E. Bulun // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – Vol. 57, Issue 3. – P. 359–383. doi: 10.1124/pr.57.3.6
10. Adenosine A1 receptor, a target and regulator of estrogen receptoralpha action, mediates the proliferative effects of estradiol in breast cancer / Z. Lin, P. Yin, S. Reierstad et al. // *Oncogene.* – 2010. – Vol. 29, Issue 8. – P. 1114–1122. doi: 10.1038/onc.2009.409
11. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women / R. T. Chlebowski, G. L. Anderson, M. Gass et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 1684–1692.
12. Pasquali, R. Obesity and reproductive disorders in women / R. Pasquali // *Human Reproduction Update.* – 2003. – Vol. 9, Issue 4. – P. 359–372. doi: 10.1093/humupd/dmg024
13. Pasquali, R. Obesity and androgens : facts and perspectives / R. Pasquali // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 85, Issue 5. – P. 1319–1340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.054
14. Thomas, L. W. The chemical composition of adipose tissue of man and mice / L. W. Thomas // *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* – 1962. – Vol. 47, Issue 2. – P. 179–188. doi: 10.1113/expphysiol.1962.sp001589
15. Gersch, I. Blood vessels in fat tissue. Relation to problems of gas exchange / I. Gersch // *J. Exp. Med.* – 1945. – Vol. 81, Issue 2. – P. 219–232. doi: 10.1084/jem.81.2.219
16. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 155 с.
17. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
18. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
19. Good Laboratory Practice/OECD principles and guidance for compliance monitoring. – OECD, 2005.
20. Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters / S. E. Kasim-Karakas, H. Vriend, R. Almario et al. // *J. Lab. Clin. Med.* – 1996. – Vol. 128, Issue 2. – P. 208–213. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90013-x
21. Animal models of metabolic syndrome : a review / S. K. Wong, K.-Y. Chin, F. H. Suhaimi et al. // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2016. – Vol. 13, Issue 1. – 65 p. doi: 10.1186/s12986-016-0123-9
22. Anroop, B. N. A simple practice guide for dose conversion between animals and human / B. N. Anroop, J. Shery // *J. Basic Clin. Pharm.* – 2016. – Vol. 7, Issue 2. – P. 27–31. doi: 10.4103/0976-0105.177703
23. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
24. Шабанова, Н. А. Методические указания к лабораторным занятиям спецкурса «Обмен аминокислот» / Н. А. Шабанова. – Х. : Ротапринт ХГУ, 1984. – 74 с.
25. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морин, 2000. – 320 с.
26. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
27. Laboratory Animal Medicine / Lynn C. Anderson, Glen Otto, Kathleen R. Pritchett-Corning, Mark T. Whary Elsevier. – 2015. – 1746 p.
28. Klötting, N. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome / N. Klötting, M. Blüher // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2014. – Vol. 15, Issue 4. – P. 277–287. doi: 10.1007/s11154-014-9301-0

REFERENCES

1. Bulun, S. E., Chen, D., Moy, I., Brooks, D. C., Zhao, H. (2012). Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23 (2), 83–89. doi: 10.1016/j.tem.2011.10.003
2. Boonchaya-anant, P., Laichuthai, N., Suwannarisuk, P., Hounngam, N., Udomsawaengsup, S., Snaboon, T. (2016). Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 1–5. doi: 10.1155/2016/1416503
3. Cao, J., Chen, T., Hao, W., Li, J., Liu, L., Zhu, B., Li, X. (2012). Correlation between sex hormone levels and obesity in the elderly male. *The Aging Male*, 15 (2), 85–89. doi: 10.3109/13685538.2012.666585
4. Overweight and obesity (2014). *Global Health Observatory (GHO) data*. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/
5. Sutton-Tyrrell K., Zhao X., Santoro N. et al. (2010). Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am. J. Epidemiol.*, 171 (11), 1203–1213. doi: 10.1093/aje/kwq049
6. Gunter, M. J., Hoover, D. R., Yu, H. et al. (2009). Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101, 48–60.
7. Morimoto, L. M., White, E., Chen, Z. et al. (2002). Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*, 13, 741–751.
8. De Waars, F., Baanders-Van Halewijn, E. A., Huizinga, J. (1964). The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma: evidence for the existence of 2 types of human breast cancer. *Cancer*, 17 (2), 141–151. doi: 10.1002/1097-0142(196402)17:2<141::aid-cncr2820170202>3.0.co;2-z
9. Bulun, S. E. (2005). Regulation of Aromatase Expression in Estrogen-Responsive Breast and Uterine Disease: From Bench to Treatment. *Pharmacological Reviews*, 57 (3), 359–383. doi: 10.1124/pr.57.3.6
10. Lin, Z., Yin, P., Reierstad, S., O'Halloran, M., Coon V, J. S., Pearson, E. K., Bulun, S. E. (2009). Adenosine A1 receptor, a target and regulator of estrogen receptor action, mediates the proliferative effects of estradiol in breast cancer. *Oncogene*, 29 (8), 1114–1122. doi: 10.1038/onc.2009.409
11. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. et al. (2010). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 304, 1684–1692.
12. Pasquali, R. (2003). Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*, 9 (4), 359–372. doi: 10.1093/humupd/dmg024
13. Pasquali, R. (2006). Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility*, 85 (5), 1319–1340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.054
14. Thomas, L. W. (1962). The chemical composition of adipose tissue of man and mice. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 47 (2), 179–188. doi: 10.1113/expphysiol.1962.sp001589
15. Gersh, I. (1945). Blood vessels in fat tissue. Relation to problems of gas exchange. *Journal of Experimental Medicine*, 81 (2), 219–232. doi: 10.1084/jem.81.2.219

16. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdinova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Derzhavnyi farmakolohichnyi tsentr MOZ Ukrainy, 155.
17. *Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition*. (2011). Washington : The National Academies Press, 246.
18. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* (1986). Strasbourg, 52.
19. Good Laboratory Practice. (2005). *OECD principles and guidance for compliance monitoring*. OECD.
20. Kasim-Karakas, S. E., Vriend, H., Almario, R., Chow, L.-C., Goodman, M. N. (1996). Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 128 (2), 208–213. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90013-x
21. 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). doi: 10.1186/s12986-016-0123-9
22. 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. doi: 10.4103/0976-0105.177703
23. Stefanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avicenna, 528.
24. Shabanova, N. A. (1984). *Metodicheskie ukazaniia k laboratornym zaniatiiam spetskursa «Obmen aminokislot»*. Kharkov: Rotary Prints of KhGU, 74.
25. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2000). *Statisticheskie metody v medico-biologicheskikh issledovaniiax s ispolzovaniim Excel*. Kiev: Morion, 320.
26. Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA, 3rd ed*. Moscow: MediaSfera, 312.
27. Anderson, L. C., Otto, G., Pritchett-Corning, K. R., Whary Elsevier, M. T. (2015). *Laboratory Animal Medicine*, 1746.
28. Klötting, N., Blüher, M. (2014). Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15 (4), 277–287. doi: 10.1007/s11154-014-9301-0

Відомості про авторів:

Загайко А. Л., д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. orcid – orcid.org/0000-0002-2226-976X

Литкін Д. В., аспірант з відривом від виробництва кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Стрельченко К. В., канд. біол. наук, доцент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: biochem@nuph.edu.ua

Information about authors:

Zagayko A. L., Doctor of Biological Sciences, professor, Head of the department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Lytkin D. V., post-graduate student of the biological chemistry department, National University of Pharmacy.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Strelchenko K. V., c. biol. s., docent of the biological chemistry department, National University of Pharmacy. E-mail: biochem@nuph.edu.ua

Сведения об авторах:

Загайко А. Л., д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Лыткин Д. В., аспирант с отрывом от производства кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Стрельченко К. В., канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: biochem@nuph.edu.ua

Рекомендовано д. мед. н., професором Н. М. Кононенко

Надійшла до редакції 05.06.2017 р.