

Снижение аппетита при лечении фенофибратом крыс популяции Long-Evans Tokushima ассоциировано с секрецией холецистокинина

Reduction of food intake by fenofibrate is associated with cholecystokinin release in long-evanstokushima rats

Park MK, Han Y, Kim MS, Seo E, Kang S, Park SY, Koh H, Kim DK, Lee HJ.

Korean J Physiol Pharmacol Vol 16: 181-186, June, 2012

В настоящее время фенофибрат используется в практической медицине для коррекции дислипидемии и представляет собой лиганд рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR α). Механизм действия препарата заключается в регуляции экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов. В ряде недавних исследований на грызунах, являющихся моделями ожирения, было показано, что агонисты PPAR α оказывают влияние на аппетит, вес и жировую ткань. Несмотря на то, что истинный механизм снижения потребления пищи под влиянием фенофибрата до сих пор не выявлен, в ряде публикаций было продемонстрировано, что анорексигенный эффект агонистов PPAR α реализуется путем усиления кетогенеза. Ранее в литературе указывалось, что высокие дозы фенофибрата (от 100 до 300 мг/кг) способствуют повышению уровня β -кетонов и снижают аппетит. Однако японские ученые предположили, что действие агонистов PPAR α обусловлено в большей мере модуляцией продукции гормона холецистокинина (ССК). Исследователи основывались на данных об отсутствии повышения продукции кетонов при использовании малых доз фенофибрата и одновременном сохранении его анорексигенного эффекта. Необходимо отметить, что ССК, секретируемый клетками слизистой двенадцатиперстной и тощей кишок в ответ на поступление в пищеварительный тракт белков и жиров, обладает рядом физиологических свойств, в том числе, ответственен за снижение аппетита. Ряд авторов указывают, что постпрандиальное насыщение в большей мере обусловлено воздействием холецистокинина на клетки пищевода и активацией центра насыщения путем ваго-вагального рефлекса. В организме отмечено наличие 2 рецепторов к холецистокинину: рецептор к холецистокинину-А (ССК-А) и В (ССК-В). С целью изучения взаимоотношений между фенофибратом и ССК японские ученые решили провести исследование на 2 экспериментальных моделях крыс: популяция LETO (Long-EvansTokushima) и популяция OLETF (OtsukaLong-EvansTokushimaFatty), последняя характеризуется дефектом рецептора ССК-А. OLETF крысы отличаются значительно большим потреблением пищи и выраженной резистентностью к ингибиторным эффектам экзогенного ССК, как при гастральном, так и при интестинальном введении. В качестве изучаемых параметров использовались следующие показатели: гликемия натощак, уровень лептина, кетонов, мРНК ССК и PPAR α

клеток тонкого кишечника обеих популяций крыс и экспериментальной модели человеческих клеток кишечника Caco-2.

В исследовании были использованы десятидневные крысы OLETF и LETO. В 17 недель крысы LETO были разделены на две группы — пятеро получали стандартное питание, пятерым к пище был добавлен фенофибрат в дозе 30 мг/кг/день в течение 11 недель. Крысы OLETF были разделены по аналогичному принципу. Ежедневное потребление пищи оценивалось путем взвешивания контейнеров с едой и крысиных клеток через определенные временные интервалы. Спустя 18 часов после приема пищи у животных производили забор крови из хвостовой вены для измерения уровня глюкозы плазмы, лептина и β -кетонов. В возрасте 28 недель все крысы были препарированы с целью дальнейшего исследования.

По данным исследования были получены следующие результаты. Низкие дозы фенофибрата значительно уменьшали потребление пищи среди мышей LETO через 4 недели от начала терапии (24 ± 1 г/день в сравнении с группой контроля 27 ± 1 г/день). В то же время среди крыс OLETF с гиперфагией значимой разницы в пищевом поведении при применении фенофибрата не отмечалось (35 ± 1 г/день в сравнении с контролем 35 ± 2 г/день). Спустя 11 недель наблюдения прибавка в весе среди крыс LETO и OLETF, получающих фенофибрат, составила от 457 ± 21 г до 512 ± 30 г и от 455 ± 19 г до 690 ± 36 г соответственно, в группах контроля от 455 ± 19 г до 517 ± 31 г и от 527 ± 28 г до 700 ± 33 г соответственно.

При анализе тощакового уровня глюкозы отмечено, что достоверных различий в группах крыс LETO не получено, однако в популяции OLETF наблюдалось умеренное снижение уровня глюкозы в группе получающей фенофибрат (153 ± 23 мг/дл в сравнении с контролем 162 ± 16 мг/дл), хотя полученные результаты оказались статистически не достоверными. По уровню β -кетонов, лептина различий в группах не получено. При этом в обеих популяциях крыс, получающих фенофибрат, вес печени достоверно превышал таковой в группах контроля (в LETO $16,0 \pm 1,6$ г по сравнению с $13,0 \pm 1,2$ г, в OLETF $25,7 \pm 1,3$ г по сравнению с $22,2 \pm 4,0$ г).

При изучении эффектов фенофибрата на клетки тонкого кишечника крыс обеих популяций было показано, что экспрессия мРНК ССК и PPAR α у крыс популяции LETO значительно возрастала при лечении фенофибратом. При исследовании влияния препарата на клетки популяции Caco-2 также на-

блюдалось дозозависимое повышение экспрессии ССК и PPAR α .

Таким образом, в данном исследовании показано, что при использовании фенофибрата в низких дозах у популяции крыс LETO не отмечалось значительных различий в уровне β -кетонов по сравнению с контрольной группой, хотя среди крыс популяции OLETF данный показатель умеренно преобладал над контролем. При этом ежедневное назначение препарата в дозе 30 мг/кг/день вызывало снижение аппетита у физиологически здоровой модели крыс, в то время как у популяции крыс с дефектом рецептора холецистокинина-A (OLETF) изменения пищевого поведения не наблюдалось. Ученые также продемонстрировали возрастание экспрессии ССК и PPAR α как на крысиных моделях, так и на куль-

туре клеток человека. На основании этих данных ученые предположили, что анорексигенный механизм фенофибрата обусловлен, прежде всего, повышением секреции ССК в клетках двенадцатиперстной кишки путем активации PPAR α .

В данном исследовании впервые сообщается о повышении экспрессии ССК при лечении фенофибратом. К сожалению, однозначного ответа о механизме анорексигенного эффекта препарата не получено ввиду использования в исследовании крыс определенных популяций. Необходимо дальнейшее изучение эффектов агонистов PPAR α на физиологических моделях. Тем не менее, полученные на данный момент результаты позволяют рассматривать фенофибрат как потенциально новый подход в лечении ожирения.

Перевод С.Ю. Воротниковой