

Снижение аппетита при лечении фенофибратом крыс популяции Long-EvansTokushima ассоциировано с секрецией холецистокинина Воротникова С.Ю.

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 холецистокинин (ССК), секретлируемый 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 к холецистокинину-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 527 ± 28 г до 700 ± 33 г.

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 недостоверными. 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 наблюдалось 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 отме-

чалось 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. В обеих популяциях крыс, получающих препарат, отмечено развитие гепатомегалии. Ученые также продемонстрировали возрастание экспрессии ССК и PPAR α как на крысиных моделях, так и на культуре 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 данную группу препаратов как потенциально новый подход в лечении ожирения.

Реферат по статье: Park MK, Han Y, Kim MS, Seo E, Kang S, Park SY, Koh H, Kim DK, Lee HJ. Reduction of Food Intake by Fenofibrate is Associated with Cholecystokinin Release in Long-Evans Tokushima Rats. Korean J Physiol Pharmacol. 2012 Jun;16(3):181-6.