

Д. В. Литкін

## Вплив інгібіторів ароматази третього покоління на постпрандіальну глікемію та вміст фруктозаміну в сирійських хом'ячків на тлі експериментального метаболічного синдрому

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*Ключові слова: екземестан, летрозол, анастрозол, постпрандіальна глікемія, фруктозамін, метаболічний синдром*

Сучасне визначення метаболічного синдрому (МС) ідентифікує його як комплекс декількох патологічних станів, серед яких особливо виділяють центральне ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, атерогенну дисліпідемію та стійку інсулінорезистентність (у багатьох випадках разом з підвищенням рівня глюкози в плазмі крові натщесерце), що з часом перетворюється на цукровий діабет (ЦД) 2 типу [1]. За даними International Diabetes Federation майже 25 % дорослого населення світу страждають на МС [2]. Майже в половині всіх осіб, хворих на МС, спостерігається підвищення базального вмісту глюкози (47,1 %), а решта поділяються на осіб з нормальною толерантністю до глюкози (14,5 %), з порушенням толерантності до глюкози (4,5 %) і з ЦД (33,9 %) [3].

У більшості випадків у разі МС реєструється дисбаланс статевих гормонів, асоційований зі зміною активності ароматази, що також впливає на маніфестацію клінічних проявів МС (ожиріння, дисліпідемія, підвищена глюкоза натщесерце, інсулінорезистентність) [4, 5]. У ході посилення росту епідермальної та вісцеральної жирової тканини за МС збільшується її ароматазна активність, що призводить до збільшення продукції естрогенів. У свою чергу, естрогени в жировій тканині посилюють сигнальний шлях, відповідальний за проліферацію й реплікацію преадипоцитів, стимулюють ріст жирової тканини та призводять до посилення

ароматизації андрогенів [5]. Дисбаланс статевих гормонів зі збільшенням плазмового рівня естрогенів асоційований з гіперглікемією й ЦД; негативно впливає на вуглеводний обмін, зменшує чутливість клітин до інсуліну через зниження експресії інсулінзалежного транспортеру глюкози GLUT4 [6]. Таким чином, була висунута гіпотеза щодо можливості фармакокорекції експериментального МС інгібіторами ароматази. Слід також враховувати, що рівень й обмін естрогенів і деякі особливості естрогенового сигналіngu дещо залежить від статі [7], що вплинуло на дизайн даного дослідження.

У багатьох країнах МС та супутні патологічні стани розглядають як маркери преддіабетичного статусу, що передбачає доцільність проведення у таких пацієнтів перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) для визначення інсулінорезистентності або ЦД 2 типу [8, 9]. У свою чергу, МС безпосередньо корелює зі збільшеними концентраціями глюкози в крові під час виконання ПГТТ, що пов'язано з розладами як постпрандіальної, так і базальної глікемії [10]. Крім того, постійне або транзиторне збільшення концентрації глюкози з часом виявляється посиленням перебігу реакцій неферментного глікозилювання білків, що є одним з факторів органотоксичності за МС і ЦД [11].

Сьогодні останні дані акцентують увагу на ймовірному взаємозв'язку між патологічними компонентами МС, гормональним дисбалансом і збільшенням ароматазної активності жирової тканини [12, 13]. *Мета дослідження* – вивчення впливу інгібіторів ароматази третього покоління на окремі показни-

ки вуглеводного обміну на тлі експериментального МС у самців і самок сирійських хом'ячків, а саме на перебіг постпрандіальної глікемії та вміст сироваткового фруктозаміну.

**Матеріали та методи.** Даний фрагмент дослідження репрезентує результати, отримані на 100 аутбредних сирійських хом'ячках (*Mesocricetus auratus*) обох статей віком 2,5 міс на момент початку експерименту, масою 90–130 г. Кожен з етапів дослідження проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою (Страсбург, 1986 р.) [14]. МС у хом'ячків індукували висококалорійною дієтою, багатою на жири та фруктозу, впродовж 6 тижнів. Енергетична цінність модельного раціону в середньому складала 490 Ккал/100 г, приблизно 37 % з якої забезпечували жири, а 29 % – фруктоза [15–17].

Кожний статевий кластер експериментальних тварин поділяли на 5 рівномірних груп по 10 тварин у кожній наступним чином: група № 1 – інтактні тварини (ІК); група № 2 – тварини з експериментальним МС (КП); група № 3 – тварини з експериментальним МС, що отримували екземестан у дозі 3,09 мг/кг; група № 4 – тварини з експериментальним МС, що отримували летрозол у дозі 0,31 мг/кг; група № 5 – тварини з експериментальним МС, що отримували анастрозол у дозі 0,13 мг/кг.

Як досліджувані тест-зразки використовували інгібітори ароматази третього покоління, що зареєстровані на території України: стероїдний інгібітор незворотної дії екземестан («Екземестан-ВІСТА®», S. C. Sindan-Pharma S. R. L., Румунія) і триазольні інгібітори зворотної дії летрозол («Летромара®», ПАТ «Фармак», Україна) та анастрозол («Анастрозол САНДОЗ®», Salutas Pharma GmbH., Німеччина). Тварини починали отримувати досліджувані препарати через 6 тижнів від початку експерименту. Засоби вводили внутрішньошлунково у вигляді дисперсії з водою очищеною (кожну наважку розчиняли в 1 мл розчинника) за допомогою спеціального зонда щодня впро-

довж 21 доби 1 раз на день. Добові дози препаратів для тварин (Animal Equivalent Dose) були перераховані з середньотерапевтичних добових доз людини й міжвидової різниці маси та площі поверхні тіла [18].

Визначення характеру постпрандіальної глікемії в хом'ячків проводили з застосуванням перорального глюкозолерантного тесту за 48 год до проведення евтаназії. Уміст глюкози визначали в цільній крові натщесерце та через 30, 60, 90 і 120 хв після внутрішньошлункового введення розчину глюкози в дозі 3 г/кг. Вплив препаратів на характер постпрандіальної глікемії оцінювали, виходячи зі ступеня зниження загальної площі під кривою «концентрація глюкози – час», яку було розраховано за сумою площі трапецій в отриманих інтервалах часу спостереження [19].

Евтаназію експериментальних тварин проводили наприкінці 9 тижня експерименту, після тритижневого періоду лікування (або еквівалентного часу очікування в разі груп ІК та КП), через 24 год після останнього введення препаратів. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під хлороформним наркозом і відбирали кров для отримання сироватки.

Для оцінки характеру постпрандіальної глікемії в динаміці виконували ПГТТ. Рівень глюкози визначали в цільній крові (отриманої з капілярів ясен тварин) електрохімічним експресметодом за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy® (Life Scan, США) з застосуванням тест-смужок One Touch Ultra® (Life Scan, США) згідно з інструкцією до застосування.

Для оцінки постійної й транзитornoї глікемії впродовж періоду застосування досліджуваних засобів визначали рівень фруктозаміну в сироватці крові, відібраної після декапітації, фотометричним методом за допомогою стандартного набору реактивів «ФРУКТОЗАМІН-кін. «СпЛ»» (ТОВ «СпайнЛаб», Україна) згідно з інструкцією на фотоелектроколометрі КФК-3 за довжини хвилі 540 нм.

Статистичну обробку результатів виконано з використанням базового пакета програм STATISTICA 7.0 та

MS Excel 2007 з розрахунком середнього значення, стандартної похибки середнього та довірчого інтервалу. Для з'ясування міжгрупових відмінностей використовували непараметричні методи аналізу (U-критерій Манна-Вітні) [20].

**Результати та їх обговорення.** Під впливом модельної патології в хом'ячків обох статей зростав рівень базальної та постпрандіальної глікемії, що в підсумку виражалось збільшенням площі під глікемічною кривою. Крім того, в цих тварин значно збільшувався рівень фруктозаміну, що свідчить про тривалу (2–3 тижні) гіперглікемію. У процесі визначення ступеня глікозилювання білків сироватки крові було відзначено, що модельна діета призводить до збільшення рівня сироваткового фруктозаміну на 34,5–39,8 %, що більш ймовірно вказує на постійний високий рівень глюкози в крові, ніж на тимчасові явища гіперглікемії.

У самців хом'ячків на тлі застосування препаратів екземестан і летрозол вихідні рівні глюкози майже не відрізнялися від інтактного контролю ( $p > 0,05$ ), а також відмічалось значне вірогідне зменшення постпрандіальних концентрацій глюкози на всіх етапах ПГТТ порівняно з КП ( $p \leq 0,05$ ); площа під глікемічною кривою в цих тварин зменшувалась на 28,1 і 28,5 % відповідно (рис. 1, таблиця). Однак на графі-

ках концентрації глюкози під час ПГТТ у цих групах спостерігали збільшення піка концентрації глюкози на 30 хв і помірне уповільнення його зменшення порівняно з КК, що може вказувати на залишкове явище резистентності клітин до інсуліну. На графіку постпрандіальної глікемії самців хом'ячків, що отримували анастрозол, спостерігали відрізок схожий на плато, проте пік і більшість поточних концентрацій глюкози були вірогідно меншими за КК ( $p \leq 0,05$ ); це може свідчити про помірне покращання роботи інсулярного апарату та зменшення толерантності клітин до глюкози; показник площі під глікемічною кривою зменшувався на 14,8 %. Разом з цим було показано, що препарат екземестан був здатний вірогідно зменшувати вміст фруктозаміну в сироватці крові на 16,9 %, летрозол – на 21,8 %, анастрозол – на 14,5 % порівняно з групою КК, що може вказувати на помірну поступову корекцію гіперглікемії впродовж періоду застосування досліджуваних лікарських засобів (рис. 2).

За проведення тесту глюкозного навантаження в самок хом'ячків було продемонстровано, що всі досліджувані препарати ефективно зменшували показники глікемії впродовж усього часу спостереження порівняно з відповідними показниками в групі КК ( $p \leq 0,05$ ), що вказує на значне зменшення

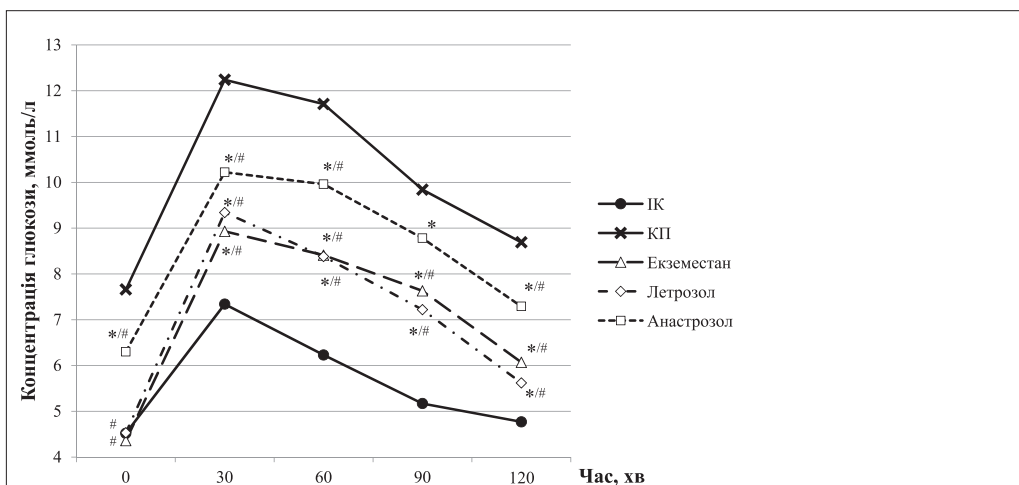


Рис. 1. Динаміка рівня глюкози в крові самців хом'ячків під час перорального глюкозотолерантного тесту впродовж 120 хвилин

Примітка. Тут і на рис. 2–4: \*відмінності вірогідні порівняно з тваринами групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); #відмінності вірогідні порівняно з тваринами групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

*Загальна площа під глікемічною кривою (AUC) на графіку динаміки рівня глюкози під час перорального глюкозотолерантного тесту в крові хом'ячків різної статі (M ± m)*

Експериментальна група	Площа під кривою, ммоль/л* 120 хв	
	Самці	Самки
Інтактний контроль	701,6 ± 27,0	753,8 ± 37,3
Контрольна патологія	1259,0 ± 65,3*	1358,4 ± 71,6*
Контрольна патологія + Екземестан	905,6 ± 35,6*/#	876,8 ± 59,8#
Контрольна патологія + Летрозол	900,5 ± 37,7*/#	976,4 ± 61,5*/#
Контрольна патологія + Анастрозол	1072,7 ± 58,9*/#	916,7 ± 44,7*/#

Примітка. \*Відмінності вірогідні порівняно з тваринами групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); #відмінності вірогідні порівняно з тваринами групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

проявів толерантності до глюкози в цих тварин під впливом інгібіторів ароматази (рис. 3). Найбільший ефект відмічався в групі екземестану, де практично всі показники концентрації глюкози вірогідно не відрізнялися від інтактних ( $p > 0,05$ ), окрім пікової концентрації на 30 хв ПГТТ, яка була дещо більшою, що може вказувати на незначні залишкові прояви інсулінорезистентності. Відповідно до цього препарати вірогідно зменшували загальну площу під глікемічною кривою: екземестан – на 34,7 %, летрозол – на 28,1 % й анастрозол – на 32,5 % (таблиця). У тварин жіночої статі досліджувані інгібітори ароматази виявляли дещо менший протиглікозилуючий ефект, що може бути пов'язано зі зміною балансу естрогени/андрогени в протилежний бік під дією препаратів. У самок, на відміну від самців, найбільшу ефективність продемонстрував препарат анастрозол, що зменшував уміст фруктоза-

міну в крові на 12,6 %, тим часом як екземестан і летрозол були здатні зменшувати цей показник лише на 9,0 і 10,9 % відповідно ( $p \leq 0,05$  проти КП; рис. 4).

Таким чином, у ході ПГТТ було виявлено, що інгібітори ароматази здатні покращувати перебіг постпрандальної глікемії в хом'ячків різної статі з експериментально індукованим МС, зменшувати прояви інсулінорезистентності та толерантності клітин до глюкози. Оскільки не має доказів, що інгібітори ароматази чинять прямий антигіперглікемічний ефект, цілком можливо, що отримані дані пов'язані з їхнім впливом на ароматазну активність жирової тканини та нормалізацією ліпідного й вуглеводного обмінів. Враховуючи, що збільшення ароматазної активності жирової тканини та гіперестрогенемія є факторами ризику маніфестації компонентів МС як у чоловіків, так і в жінок [5], наявність

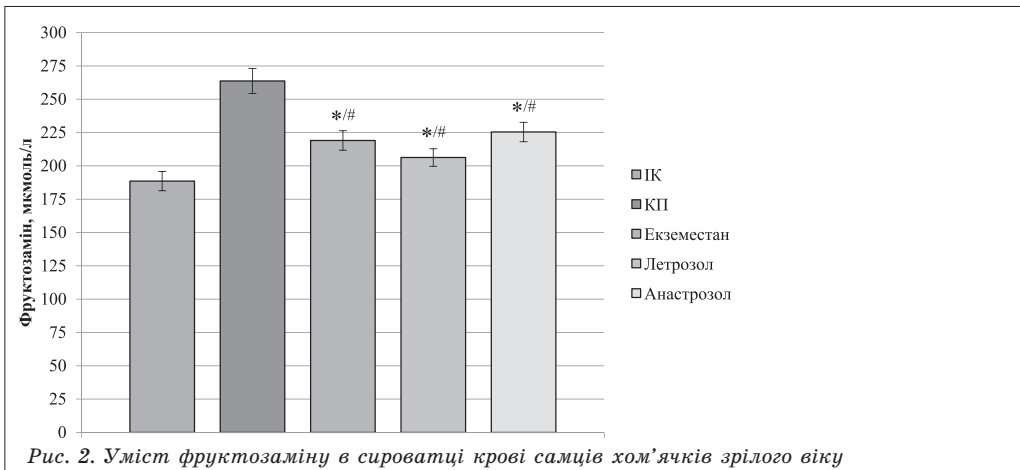
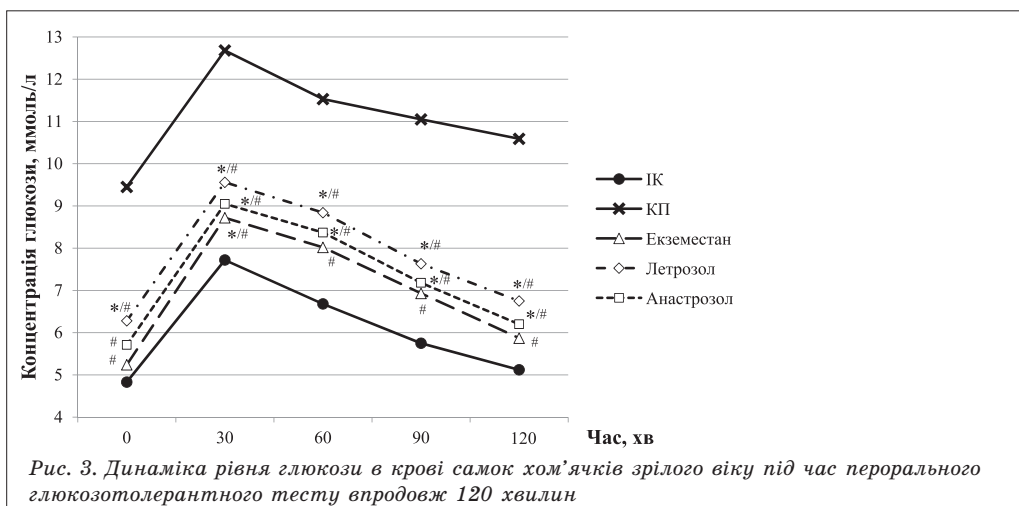


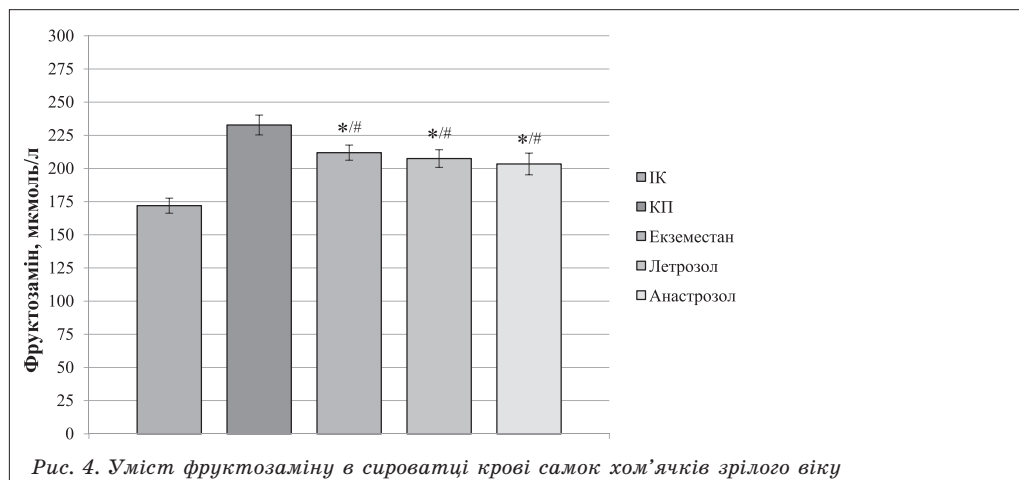
Рис. 2. Уміст фруктозаміну в сироватці крові самців хом'ячків зрілого віку



ефекту в дослідних групах обох статей також вказує на логічність сформуваної гіпотези. У першу чергу, на це вказує здатність досліджуваних препаратів у всіх випадках статистично значуще зменшувати пікові концентрації глюкози порівняно з відповідними в групі КП. Через це всі досліджувані препарати зменшували показник площі під глікемічною кривою на графіках динаміки рівня глюкози в ПГТТ. За результатами дослідження ступеня глікозилювання білків сироватки крові хом'ячків можна зробити висновок, що інгібітори ароматази здатні ефективно зменшувати рівень фруктозаміну в сироватці крові в тварин на тлі аліментарно індукованого МС, що віддзеркалює зменшення постійного рівня глюкози впродовж періоду лікування. Враховуючи те, що вміст фруктозаміну як у самок, так і в самців після курсового

застосування будь-якого з досліджуваних засобів не досягав рівня інтактних показників, доцільно припустити, що зменшення рівня глюкози відбувалося поступово разом з корекцією проявів експериментального МС, що виключає наявність значної прямої антиглікозилюючої дії.

Слід зазначити, що в самок, на відміну від самців хом'ячків, на фоні застосування інгібіторів ароматази більш виразне зменшення площі під глікемічною кривою супроводжувалося менш значним зниженням сироваткового фруктозаміну. Така реакція може мати місце в разі гіперкомпенсації інсулярного апарату, коли у відповідь на вживання глюкози відбувається більше вивільнення інсуліну задля нівелювання інсулінорезистентності та толерантності клітин до глюкози, проте фонові базальні концентрації глюкози



є дещо більшою [21]. Також про це свідчать показники глюкози натщесерце в самців і в самок, що отримували препарати екземестан і летрозол.

Таким чином, інгібітори ароматази можуть стати перспективними лікарськими засобами для фармакокорекції порушень вуглеводного обміну на тлі МС зі стійкою гіперестрогенемією та потребують подальших доклінічних і клінічних досліджень для розширення показань до застосування.

## Висновки

Результати дослідження вуглеводного обміну демонструють, що інгібітори ароматази здатні коригувати базальну та постпрандіальну гіперглікемію, зменшувати прояви толерантності клітин до глюкози, зменшувати вміст продуктів неферментативного глікозилювання білків сироватки. Такий вплив досліджуваних препаратів на вуглеводний обмін може

бути пов'язаний з пригніченням ароматазної активності жирової тканини.

1. Застосування препарату екземестан у дозі 3,09 мг/кг сприяє зменшенню площі під глікемічною кривою на 28,1 % і вмісту сироваткового фруктозаміну на 16,9 % у самців хом'ячків з експериментальним МС і на 34,7 і 9,0 % відповідно – у самок.
2. Застосування препарату летрозол у дозі 0,31 мг/кг сприяє зменшенню площі під глікемічною кривою на 28,5 % і вмісту сироваткового фруктозаміну на 21,8 % у самців хом'ячків з експериментальним МС і на 28,1 і 10,9% відповідно – у самок.
3. Застосування препарату анастрозол у дозі 0,13 мг/кг сприяє зменшенню площі під глікемічною кривою на 14,8 % і вмісту сироваткового фруктозаміну на 14,5 % у самців хом'ячків з експериментальним МС і на 32,5 і 12,6 % відповідно у самок.

1. Drug repurposing: *In-vitro* anti-glycation properties of 18 common drugs / S. Rasheed, S. S. Sánchez, S. Yousuf [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – V. 13 (1). – e0190509.
2. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N. V. Pothineni, S. Kovelamudi [et al.] // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. – 2017. – № 1 (8). – P. 215–225.
3. 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.
4. Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease / V. Guarner-Lans, M. E. Rubio-Ruiz, I. Pérez-Torres [et al.] // Experimental Gerontology. – 2011. – № 46 (7). – P. 517–523.
5. Kim C. Endogenous sex hormones, metabolic syndrome, and diabetes in men and women / C. Kim, J. B. Halter // Current Cardiology Reports. – 2014. – № 16 (4). – P. 467.
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. The many faces of estrogen signaling / P. Vrtačnik, B. Ostanek, S. Mencej-Bedrač [et al.] // Biochemia medica. – 2014. – № 24 (3). – P. 329–342.
8. Metabolic syndrome and the development of type 2 diabetes among professionals living in Beijing / P. Zeng, X. Zhu, Y. Zhang [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2011. – № 94. – P. 299–304.
9. Metabolic syndrome and its components as predictors of incident type 2 diabetes mellitus in an Aboriginal community / S. H. Ley, S. B. Harris, M. Mamakeesick [et al.] // Canadian Medical Association Journal. – 2009. – № 180. – P. 617–624.
10. Metabolic syndrome and the early detection of impaired glucose tolerance among professionals living in Beijing, China: a cross sectional study / P. Zeng, X. Zhu, Y. Zhang [et al.] // Diabetology & metabolic syndrome. – 2013. – V. 5 (1). – P. 65.
11. Using glycosylated hemoglobin to define the metabolic syndrome in United States adults / K. L. Ong, A. W. Tso, K. S. Lam [et al.] // Diabetes care. – 2010. – № 33 (8). – P. 1856–8.
12. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction / S. E. Bulun, D. Chen, I. Moy [et al.] // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 2012. – № 23. – P. 83–89.
13. 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.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
15. 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. – V. 62 (12). – P. 1840–9.

16. Obetic cholic acid raises LDL-cholesterol and reduces HDL-cholesterol in the Diet-Induced NASH (DIN) hamster model / F. Briand, E. Brousseau, M. Quinsat [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2018. – № 5 (818). – P. 449–456.
17. Animal models of metabolic syndrome: a review / S. K. Wong, K. Y. Chin, F. H. Suhaimi [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. – 2016. – V. 13. – P. 65.
18. Nair A. B. A simple practice guide for dose conversion between animals and human / A. B. Nair, S. Jacob // *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. – 2016. – V. 7 (2). – P. 27–31.
19. Jorgensen M. S. Calculation of glucose dose for intraperitoneal glucose tolerance tests in lean and obese mice / M. S. Jorgensen, K. S. Tornqvist, H. Hvid // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. – 2017. – V. 56 (1). – P. 95–97.
20. Manja V. Principles of use of biostatistics in research / V. Manja, S. Lakshminrusimha // *Neo Reviews*. – 2014. – V.15 (4). – P. 133–150.
21. Araújo T. G. Insulin-resistance-associated compensatory mechanisms of pancreatic Betacells: a current opinion / T. G. Araújo, A. G. Oliveira, M. J. Saad // *Frontiers in endocrinology*. – 2013. – № 4. – P. 146.

#### **Д. В. Литкін**

### **Вплив інгібіторів ароматази третього покоління на постпрандіальну глікемію та вміст фруктозаміну в сирійських хом'ячків на тлі експериментального метаболічного синдрому**

Важливим компонентом перебігу метаболічного синдрому є дисбаланс статевих гормонів, що є наслідком посиленої активності ароматази жирової тканини. Разом з цим на тлі метаболічного синдрому досить часто виникають розлади вуглеводного обміну, що зумовлені транзиторним підвищенням глюкози після їжі та толерантністю клітин до глюкози, що також корелює зі збільшенням активності ароматази. Ряд досліджень демонструє, що інгібітори ароматази потенційно здатні поліпшувати перебіг метаболічного синдрому та інших патологій обміну.

*Мета дослідження* – вивчити вплив інгібіторів ароматази третього покоління на перебіг постпрандіальної глікемії та вміст сироваткового фруктозаміну на тлі експериментального метаболічного синдрому в хом'ячків різної статі.

Дослідження проводили на зрілих сирійських хом'ячках різної статі, в яких викликали експериментальний дієтоіндукований метаболічний синдром. Визначення характеру постпрандіальної глікемії в хом'ячків проводили за застосуванням глюкозотолерантного тесту; рівень глюкози в крові визначали електрохімічним експрес-методом. Оцінку ступеня глікозилювання білків проводили за вмістом фруктозаміну, що вимірювали фотометричним методом.

Дослідження продемонстрували, що інгібітори ароматази третього покоління здатні зменшувати загальну площу під кривою «концентрація глюкози – час» на 14,8–34,7 %, а вміст сироваткового фруктозаміну – на 9,0–21,8 % у хом'ячків різної статі з метаболічним синдромом.

Таким чином, курсове застосування (протягом 21 доби) цих засобів приводить до зменшення базальної та постпрандіальної глікемії в тварин упродовж тривалого часу. Отримані дані вказують, що інгібітори ароматази можуть стати перспективними засобами для корекції розладів вуглеводного обміну за метаболічного синдрому.

*Ключові слова:* екземестан, летрозол, анастрозол, постпрандіальна глікемія, фруктозамін, метаболічний синдром

#### **Д. В. Лыткин**

### **Влияние ингибиторов ароматазы третьего поколения на постпрандиальную гликемию и содержание фруктозамина у сирийских хомячков на фоне экспериментального метаболического синдрома**

Важным компонентом метаболического синдрома является дисбаланс половых гормонов вследствие усиленной активности ароматазы жировой ткани. На фоне метаболического синдрома достаточно часто возникают нарушения углеводного обмена, обусловленные транзиторным повышением глюкозы после еды и толерантностью клеток к глюкозе, что также коррелирует с увеличением активности ароматазы. Ряд исследований показывает, что ингибиторы ароматазы потенциально способны улучшать течение метаболического синдрома и других патологий обмена.

*Цель исследования* – изучить влияние ингибиторов ароматазы третьего поколения на течение постпрандиальной гликемии и содержание сывороточного фруктозамина на фоне экспериментального метаболического синдрома у хомячков разного пола.

Исследования проводили на зрелых сирийских хомячках разного пола с экспериментальным диетиндуцированным метаболическим синдромом. Определение характера постпрандиальной гликемии у хомячков проводили с применением глюкозотолерантного теста; уровень глюкозы в крови определяли электрохимическим экспрес-методом. Оценку степени гликозилирования белков проводили по содержанию сывороточного фруктозамина, который определяли фотометрическим методом.

---

Исследования показали, что ингибиторы ароматазы третьего поколения способны уменьшать общую площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» на 14,8–34,7 %, а содержание сывороточного фруктозамина на 9,0–21,8 % у хомячков разного пола с метаболическим синдромом.

Таким образом, курсовое применение (на протяжении 21 суток) этих средств приводит к уменьшению базальной и постпрандиальной гликемии у животных в течение длительного времени. Полученные данные указывают, что ингибиторы ароматазы могут стать перспективными средствами для коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме.

*Ключевые слова: экземестан, летрозол, анастрозол, постпрандиальная гликемия, фруктозамин, метаболический синдром*

**D. V. Lytkin**

### **The influence of third generation aromatase inhibitors on postprandial blood glucose and the content of serum fructosamine in hamsters under experimental metabolic syndrome**

An important component of the metabolic syndrome is the imbalance of sex hormones, which usually is the result of increased adipose aromatase. However, in the context of a metabolic syndrome, carbohydrate metabolism disorders often occur due to transient glucose uptake after food and impaired glucose tolerance, which also correlates with the increase in the aromatase activity. A number of studies have shown that aromatase inhibitors are potentially able to treat the metabolic syndrome and other metabolic pathologies.

*The purpose of the research* was to study the effect of third generation aromatase inhibitors on the progression of postprandial blood glucose and the content of serum fructosamine under an experimental metabolic syndrome in hamsters of different sex.

The research was conducted on adult Syrian hamsters both male and female, which were induced metabolic syndrome by the experimental diet. Determination of postprandial blood glucose in hamsters was carried out using glucose tolerant test; the level of glucose in the blood was measured by the electrochemical express method. Estimation of the proteins glycosylation was carried out by the content of fructosamine, which was measured by photometric method.

Studies have shown that third generation aromatase inhibitors are able to reduce the total area under the curve «glucose concentration – time» by 14,8–34,7 %, and the content of serum fructosamine by 9,0–21,8 % in hamsters of different sexes with metabolic syndrome.

Thus, the course administration (for 21 days) of these agents leads to a decrease in basal and postprandial glycemia in animals for a long term. The data obtained indicate that aromatase inhibitors are promising drugs for the correction of carbohydrate metabolic disorders in metabolic syndrome.

*Key words: exemestane, letrozole, anastrozole, postprandial glycemia, fructosamine, metabolic syndrome*

---

*Надійшла: 28 листопада 2018 р.*

**Контактна особа:** Литкін Дмитро Віталійович, центральна науково-дослідна лабораторія, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002.  
Тел.: + 38 0 50 287 69 71. Електронна пошта: d.v.lytkin@gmail.com