

## МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МОДЕЛІ

**М. Нагалєвська, Н. Сибірна**

*Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна  
e-mail: mariia.nagalievaska@lnu.edu.ua*

Метаболічний синдром – це стан, якому властиві інсулінорезистентність і наявність двох із таких факторів ризику: ожиріння, гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія, зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності), гіпертонія або мікроальбумінурія. Багатофакторна природа метаболічного синдрому ускладнює створення адекватної експериментальної моделі, яка би найкраще представляла весь спектр патофізіології цього стану. Огляд має на меті узагальнити сучасні літературні дані щодо патофізіологічних механізмів виникнення метаболічного синдрому в контексті розвитку інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози та запалення. Також у статті підсумовано сучасні підходи до індукції метаболічного синдрому у гризунів, серед яких найпоширенішими є маніпуляції з дієтою, генетичні модифікації та використання фармацевтичних препаратів. Як генетичні моделі метаболічного синдрому найчастіше використовують гризунів із дефіцитом лептину або рецептора до лептину, зокрема, лептин-дефіцитні миші (ob/ob), миші, дефіцитні за рецептором до лептину (db/db), щурі лінії Цукер з ожирінням (ZF), діабетичні щурі лінії Цукер з ожирінням (ZDF) та інші. До фармацевтичних препаратів, які можуть бути використані для індукції метаболічного синдрому, належать ендогенні глюкокортикоїди й антипсихотичні препарати. Цілу низку маніпуляцій з дієтою використовують для індукції метаболічного синдрому у лабораторних тварин. Зокрема, застосовують один тип дієти або комбінацію дієт, наприклад, дієти з високим вмістом фруктози, сахарози та жиру, або дієту з високим вмістом як фруктози, так і жирів, чи сахарози та жирів. Маніпуляції зі складом продуктів, які вживають піддослідні тварини, дають можливість змодельовати розвиток метаболічного синдрому, оскільки дієта впливає на метаболізм усього організму, метаболізм глюкози та шляхи ліпідного обміну, а також опосередковує розвиток резистентності до інсуліну.

*Ключові слова:* метаболічний синдром, дієта, тваринні моделі, інсулінорезистентність, дисліпідемія, запалення

Метаболічний синдром (MetS) – це кластер метаболічних аномалій, який включає гіпертонію, центральне ожиріння (відкладання жирової клітковини в абдомінальній ділянці), інсулінорезистентність і атерогенну дисліпідемію. MetS тісно асоційований з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [5]. Останніми роками в усьому світі MetS набуває дедалі більшої актуальності, що обумовлено експоненціальним збільшенням кількості людей, які страждають на ожиріння. MetS страждає одна п'ята або й більше населення США та близько чверті населення Європи [19].

Концепція метаболічного синдрому існує щонайменше 80 років. Ця сукупність порушень обміну речовин, усіх факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, вперше описана у 1920-х роках шведським лікарем Е. Кулін як стан зі сукупним перебігом гіпертонії, гіперглікемії та подагри. Пізніше, в 1947 р., J. Vague описав, що ожиріння верх-

ньої частини тіла (андроїдний, або чоловічий тип ожиріння) як загальний фенотип ожиріння пов'язане з порушеннями обміну речовин, що асоційоване з цукровим діабетом 2 типу і серцево-судинними захворюваннями [7].

Хоча концепція метаболічного синдрому була прийнята й активно обговорювалася дослідниками та клініцистами, лише в 1998 р. було висунуто ініціативу розробити визначення цього синдрому. Щоб досягнути певної уніфікації, а також забезпечити інструменти для клініцистів і дослідників, ВООЗ запропонувала набір критеріїв для діагностування MetS. Після цього Національна освітня програма з холестеролу: лікувальна панель III для дорослих (National Cholesterol Education Program's: Adult Treatment Panel III, NCEP: ATP III) та Європейська група з вивчення резистентності до інсуліну сформулювали визначення MetS. Ці визначення узгоджуються за важливими ключовими компонентами – порушення толерантності до глюкози, ожиріння, гіпертонічна хвороба і дисліпідемія, але відрізняються у деяких деталях та критеріях (табл. 1) [7].

Таблиця 1

## Порівняння визначень метаболічного синдрому [7]

ВООЗ, 1999	Діабет / порушення глікемії натще / порушення толерантності до глюкози / інсулінорезистентність (гіперінсулінемія) Плюс 2 або більше з таких: Ожиріння: індекс маси тіла >30 або відношення об'єму талії до об'єму стегна >0,9 (чол.) або >0,85 (жін.) Дисліпідемія: тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л або холестерол ліпопротеїнів високої щільності <0,9 (чол.) або <1,0 (жін.) ммоль/л Гіпертонія: артеріальний тиск >140 / 90 мм рт. ст. Мікроальбумінурія: екскреція альбуміну >20 мкг/хв
Європейська група з вивчення інсулінової резистентності, 1999	Резистентність до інсуліну – гіперінсулінемія Плюс 2 або більше з таких: Ожиріння: окружність талії $\geq 94$ см (чол.) або $\geq 80$ см (жін.) Дисліпідемія: тригліцериди >2,0 ммоль/л або холестерол ліпопротеїнів високої щільності <1,0 ммоль/л Гіпертонія: артеріальний тиск $\geq 140 / 90$ мм рт. ст. Глюкоза плазми натще $\geq 6,1$ ммоль/л
ATP III, 2001	3 або більше з таких: Ожиріння: окружність талії >102 см (чол.), >88 см (жін.) Дисліпідемія: гіпертригліцеридемія: тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерол ліпопротеїнів високої щільності: <1,0 ммоль/л (чол.), <1,3 ммоль/л (жін.) Гіпертонія: артеріальний тиск $\geq 135 / 85$ мм рт. ст. Глюкоза плазми натще $\geq 6,1$ ммоль/л

Цілу низку додаткових діагностичних критеріїв MetS, які можна використати у клінічній практиці, було запропоновано такими дослідницькими групами: Американська асоціація ендокринологів (American Association of Endocrinologists – AACE), Європейська група з вивчення інсулінової резистентності (European Group for the Study of Insulin Resistance – EGIR), Американська Асоціація Серця / Національний Інститут Серця, Легенів та Крові (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute - AHA / NHLBI), Турецька асоціація ендокринології і метаболізму (Turkish Association of Endocrinology and Metabolism – TEMD) та ін. [2, 3].

Проте найбільшого поширення набуло визначення ВООЗ, згідно з яким MetS – це стан, що характеризується інсулінорезистентністю (зростання концентрації глюкози натще, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2 типу) та наявністю двох із таких факторів ризику: ожиріння (відношення талія/стегно або індекс маси тіла),

дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності), гіпертонія або мікроальбумінурія [22].

#### **Патофізіологічні механізми розвитку метаболічного синдрому**

Механізми розвитку MetS є складними і залишаються не повністю з'ясованими. На сьогодні все ще відкрите питання про те, чи ключові порушення метаболізму за MetS є окремими патологіями, чи всі вони разом є проявами загального патологічного механізму. Незважаючи на велику увагу до визначення різних аспектів розвитку MetS, до теперішнього часу остаточно не вирішено проблему його патогенетичної основи.

Географічна поширеність цього захворювання, а також тенденція до збільшення кількості хворих на метаболічний синдром у країнах, що розвиваються, підкреслюють важливість впливу якості життя на розвиток цього патологічного стану. Припускають, що такі фактори, як споживання надмірних калорій і відсутність фізичної активності є основними причинами виникнення метаболічного синдрому. Продемонстровано, що інсулінорезистентність і вісцеральне ожиріння є основними тригерами більшості патологічних шляхів, залучених у розвиток MetS [22].

Найбільш прийнятна й уніфікована гіпотеза, яку на сьогодні пропонують для опису патофізіології метаболічного синдрому, – *інсулінорезистентність*. Традиційно визначення інсулінорезистентності дають із глюкозоцентричної точки зору, тобто в результаті дефекту функціонування інсуліну натще виникає гіперінсулінемія, спрямована на підтримку еуглікемії. Проте поруч із розвитком гіперінсулінемії спостерігають ще й постпрандіальну гіперінсулінемію.

Основний внесок у розвиток інсулінорезистентності робить надлишок циркулюючих жирних кислот. У кров жирні кислоти, де вони зв'язані з альбуміном, надходять, головним чином, з тригліцеридів жирової тканини під контролем гормоночутливого цАМФ-залежного ферменту ліпази. Джерелом жирних кислот також може бути активація ліполізу, за рахунок функціонування ліпопротеїнової ліпази у багатих на тригліцериди тканинах. Інсулін важливий як для антиліполізу, так і для стимуляції ліпопротеїнової ліпази. Варто наголосити, що найчутливішим шляхом дії інсуліну є інгібування ліполізу в жировій тканині. Таким чином, коли розвивається інсулінова резистентність, відбувається посилення ліполізу тригліцеридів жирової тканини, з відповідним продукуванням більшої кількості жирних кислот, які також можуть додатково пригнічувати антиліполітичну дію інсуліну, з подальшим посиленням ліполізу.

У чутливих до інсуліну тканинах надлишкова кількість жирних кислот зумовлює розвиток резистентності до інсуліну шляхом появи додаткового метаболічного субстрату і зміни внутрішньоклітинного сигналювання. У м'язових клітинах жирні кислоти порушують активацію протеїнкінази С- $\lambda$  і протеїнкінази С- $\zeta$  [13]. Крім того, утворення надлишку ацил-КоА або похідних ацил-КоА, таких як керамід, може зумовлювати пригнічення активації Akt1 [6]. У сукупності ці зміни призводять до зниження поглинання глюкози м'язовими клітинами [22]. У печінці щурів, які перебували на дієті з високим вмістом жирів, інсулінова резистентність може бути зумовлена дефектом інсуліностимульованого субстрату інсулінового рецептора-1 і фосфорилуванням тирозину субстрату інсулінового рецептора-2. Ці порушення призводять до активації протеїнкінази С- $\epsilon$  і c-Jun N-термінальної кінази-1 [12, 23]. Посилення активації протеїнкіназ у печінці призводить до активації глюконеогенезу та ліпогенезу. Вільні жирні кислоти також є ліпотоксичними щодо бета-клітин підшлункової залози, зумовлюючи зниження секреції інсуліну [22]. У сумі всі ці зміни призводять до виникнення гіперінсулінемічного стану, спрямованого на підтримання

еуглікемії. Зрештою, компенсаторний механізм вичерпує свій потенціал, що призводить до зниження секреції інсуліну.

Аналіз патологічних змін у людей з ожирінням та/або цукровим діабетом 2 типу, зі встановленою резистентністю до інсуліну, а також у людей похилого віку, виявив дефекти у мітохондріальному окисному фосфорилуванні, що призводить до накопичення тригліцеридів та інших ліпідів у м'язах. Більш того, на мишах з ожирінням було встановлено, що ендоплазматичний ретикулум може бути залучений у розвиток інсулінорезистентності. Так, у мишей, дефіцитних по ХВР1 (X-box binding protein 1) ендоплазматичного ретикулуму, встановлено гіперактивацію c-Jun N-термінальної кінази-1, посилення фосфорилування серину субстрату інсулінового рецептора-1 і, відповідно, резистентність до інсуліну [20]. Ці біохімічні зміни, що відбуваються в інсулін-опосередкованих сигнальних шляхах, призводять до пригнічення транспорту глюкози і порушення метаболізму за MetS [7].

Значна частина фахівців вважає, що головна причина розвитку MetS – *ожиріння*. Хоча перший опис метаболічного синдрому датується початком XX ст., епідемія ожиріння у всьому світі стала найважливішою рушійною силою в поширенні цього синдрому [7]. Між ризиком розвитку MetS і поширеністю ожиріння є чіткий кореляційний зв'язок: зростання індексу маси тіла до 35 кг/м<sup>2</sup> підвищує ризик MetS у 42 рази в чоловіків і у 92 рази – в жінок. Жировій тканині властива виражена ендокринна активність, і адипокіни, які вона продукує, залучені у всі процеси, котрі формують основні компоненти синдрому [1]. Незважаючи на важливість ожиріння в розвитку MetS, варто наголосити, що у людей із вагою тіла у межах норми також може розвиватись інсулінорезистентність.

Особлива роль у розвитку MetS належить вісцеральному ожирінню та накопиченню жирових клітин у ектопічних зонах: інтраперикардіально, навколо судин, у печінці та скелетних м'язах [1]. Збільшення маси інтраабдомінальної або вісцеральної жирової тканини призводить до зростання швидкості потоку вільних жирних кислот із жирової тканини до печінки за рахунок інтенсифікації їхньої вісцеральної циркуляції. Водночас збільшення кількості підшкірного абдомінального жиру призводить до посиленого вивільнення продуктів ліполізу в системний кровообіг, таким чином уникається прямий вплив на їхній метаболізм у печінці (тобто на продукцію глюкози, синтез ліпідів і секрецію протромботичних білків, таких як фібриноген та інгібітор активатора плазміногену 1).

Незважаючи на ці потенційні відмінності в механізмах впливу різної за локалізацією жирової тканини на розвиток MetS, під час встановлення клінічного діагнозу цієї патології найчастіше різницю впливу підшкірного та вісцерального жиру не враховують [7].

Адипоцити вісцеральної жирової тканини мають підвищену ліполітичну здатність, унаслідок чого масивний потік вільних жирних кислот і адипокінів через порталну систему потрапляє у печінку з подальшим розвитком інсулінорезистентності й дисліпідемії [1]. Збільшення рівня вільних жирних кислот призводить до посилення синтезу тригліцеридів і утворення аполіпротеїн-В-вмісних, багатих на тригліцериди ліпопротеїнів дуже низької щільності в печінці. Збільшення вмісту холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та зниження холестеролу ліпопротеїнів високої щільності – це непрямі ефекти інсулінорезистентності, викликані порушенням ліпідного обміну в печінці [22].

За умов вираженої гіпертрофії вісцеральної жирової тканини спостерігають її інфільтрацію макрофагами, що супроводжується підвищеним виділенням прозапальних цитокінів.

Контроль цих процесів у нормі відбувається завдяки рецептору активації проліферації пероксисом  $\gamma$  (PPRA- $\gamma$ ), який міститься, головним чином, у жировій тканині

та регулює проліферацію і диференціацію адипоцитів, виступаючи основним чинником розвитку їхньої гіперплазії та гіпертрофії. Крім того, в абдомінальному жировому депо утворюється значно менше адипонектину – природного регулятора ожиріння та чутливості до інсуліну [1].

Вісцеральна жирова тканина також є метаболічно активнішою і синтезує більш високі концентрації біоактивних секреторних білків, наприклад, інгібітор активатора плазміногену, який сприяє розвитку протромботичного стану, і HBEGF (heparin binding epidermal growth factor like growth factor) фактор росту, який сприяє проліферації гладеньких м'язових клітин і ремоделюванню судин [22].

Деякі експериментальні й епідеміологічні дослідження вказують на генетичну основу розвитку синдрому, серед яких одиничні дефекти генів рецептора активації проліферації пероксисом  $\gamma$ , ламіну A/C, 1-ацилгліцерол-3-фосфату, O-ацилтрансферази, сейпіну,  $\beta$ 2-адренергічного рецептора й адипонектину [10].

Абдомінальне ожиріння пов'язане з розвитком *дисліпідемії*, що супроводжується зростанням концентрації атерогенних ліпопротеїнів із великою молекулярною масою, які призводять до підвищення в'язкості крові та зумовлюють зростання артеріального тиску. В умовах гіперінсулінемії та зниження чутливості до інсуліну в жировій тканині, особливо у вісцеральній, відбувається посилення ліполізу та збільшення надходження вільних жирних кислот у печінку, що веде до збільшення продукції холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, гіпертригліцеридемії та зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.

Посилене надходження вільних жирних кислот із периферії до печінки в умовах інсулінорезистентності стимулює печінковий синтез тригліцеридів, що, у свою чергу, призводить до збирання та секреції тригліцеридвмісних ліпопротеїнів дуже низької щільності й посилення продукції аполіпопротеїну-V (apo-V) білка в печінці. У людини за нормоліпідемічних умов на секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності впливає доступність тригліцеридів і холестеролу, а останні дослідження свідчать про зв'язок між синтезом холестеролу й утворенням дрібних часток ліпопротеїнів дуже низької щільності. При цьому інсулін пригнічує утворення великих часток ліпопротеїнів дуже низької щільності. За умов резистентності до інсуліну висока концентрація цього гормону робить печінку стійкою до інгібуючого впливу інсуліну на секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності [14].

Інсулін також має ліпогенні властивості, зумовлюючи посилення транскрипції багатьох генів і активності ферментів, які беруть участь у біосинтезі тригліцеридів [8]. Крім цього, розвиток резистентності до інсуліну може зумовлювати зниження вмісту ліпопротеїнліпаз у периферичних тканинах. Зміна вмісту ліпопротеїнліпаз також робить внесок у розвиток гіпертригліцеридемії, хоч і менш вагомий порівняно з надпродукцією ліпопротеїнів дуже низької щільності. Гіпертригліцеридемія є чітким відображенням розвитку резистентності до інсуліну й одним із важливих критеріїв діагностики метаболічного синдрому.

Важливим проявом дисліпідемії за метаболічного синдрому є зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, що обумовлено змінами у складі й метаболізмі ліпопротеїнів низької щільності. За гіпертригліцеридемії зменшення вмісту холестеролу ліпопротеїнів дуже високої щільності виникає внаслідок зниження концентрації ефіру холестеролу та збільшення вмісту тригліцеридів у внутрішньому ядрі ліпопротеїну. Такий перерозподіл ліпідів робить ліпідні частки малими і щільними та супроводжується

відповідним порушенням транспортування ефірів холестеролу. Зміна ліпопротеїнової композиції також призводить до збільшення кліренсу ліпопротеїнів високої щільності з циркуляції. Припускають, що такі зміни вмісту ліпопротеїнів високої щільності, ймовірно, не є прямим наслідком розвитку інсулінорезистентності, а виникають унаслідок змін метаболізму багатих на тригліцериди ліпопротеїнів.

За інсулінорезистентності рівень ліпопротеїнів низької щільності зазвичай перебуває у межах нормальних значень, проте їхній компонентний склад модифікується аналогічним до ліпопротеїнів високої щільності чином [14]. Такі зміни ліпопротеїнів низької щільності пояснюють відносним виснаженням вмісту неетерифікованого й етерифікованого холестеролу і фосфоліпідів, при цьому концентрація тригліцеридів ліпопротеїнів низької щільності залишається на сталому рівні або зростає [15]. Малі щільні ліпопротеїни низької щільності є більш атерогенними, порівняно з більшими, немодифікованими ліпопротеїнами низької щільності. Це зумовлено їхньою вищою токсичністю щодо ендотелію та кращою здатністю до транзиту крізь ендотеліальну базальну мембрану, а також ці ліпопротеїни добре прикріплюються до глікозаміногліканів. Крім цього, модифіковані ліпопротеїни низької щільності більше схильні до окиснення та / або більш селективно зв'язуються з фагоцитарними рецепторами на макрофагах. Таким чином, змінені за композиційним складом ліпопротеїни є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань [7].

Ще одним критерієм розвитку MetS є *порушення толерантності до глюкози*. Дефектне функціонування інсуліну щодо метаболізму глюкози зумовлює пригнічення здатності гормону до інгібування синтезу глюкози печінкою та нирками, а також пригнічення опосередкованого інсуліном поглинання і метаболізму глюкози в інсуліночутливих тканинах (м'язовій і жировій тканині). Для компенсації такого стану та підтримки еуглікемії необхідною є реалізація певних модифікацій у секреції та / або кліренсі інсуліну. Якщо такі компенсаторні механізми вичерпують свій потенціал, розвивається резистентність до інсуліну та порушується його секреція.

Інсулінова резистентність у  $\beta$ -клітинах острівців підшлункової залози зумовлює пригнічення внутрішньоклітинних сигнальних мереж, що опосередковують глюкозозалежну секрецію інсуліну. Встановлено, що основними речовинами, які можуть зумовлювати розвиток такого стану, є вільні жирні кислоти. У фізіологічно нормальних концентраціях вільні жирні кислоти можуть стимулювати секрецію інсуліну, проте збільшена та пролонгована експозиція високих концентрацій жирних кислот призводить до пригнічення секреції інсуліну [7].

Очевидно, що порушення функцій  $\beta$ -клітин за умов хронічної гіперліпідемії обумовлена ліпотоксичністю. Механізми, які опосередковують ці зміни, залишаються остаточно не з'ясованими, але є численні гіпотези, що продовжують вивчатися. Зокрема, припускають, що може відбуватися активація циклу Рендла (цикл глюкози-жирних кислот, метаболічний процес залучений у конкуренцію глюкози та жирних кислот за субстрати) або можуть виникати дефекти у функціонуванні критичних ферментів (гормоночутлива ліпаза, карнітинпальмітоїл трансфераза 1 і ацил-КоА карбоксилаза). Рецептор, що активується проліфераторами пероксисом (PPAR), і мітохондріальний білок UCP2 (Uncoupling protein 2) можуть здійснювати негативний вплив на  $\beta$ -клітини, аналогічним чином, як і підвищений вміст тригліцеридів у острівцевих клітинах, що, можливо, призводить до їхнього апоптозу. Крім того, інгібування експресії генів інсуліну за рахунок підвищеного вмісту вільних жирних кислот також робить вагомий внесок у розвиток метаболічного синдрому, опосередкованого інсулінорезистентністю. Однак на сьогодні переважає

думка, що ці фактори не є взаємовиключними і що деякі або всі вищезгадані механізми реалізуються одночасно та призводять до порушення секреції інсуліну [26].

Добре встановленим є факт взаємозв'язку між резистентністю до інсуліну та *гіпертонією*, і це обумовлено кількома механізмами. Важливо зазначити, що інсулін є вазодилататором під час внутрішньовенного введення людям з нормальною масою тіла, крім цього, він опосередковано впливає на реабсорбцію натрію в нирках. За умов інсулінорезистентності вазодилатуючий ефект інсуліну втрачається, але вплив на реабсорбцію натрію у нирках зберігається. Жирні кислоти, кількість яких зростає за умов інсулінорезистентності, також можуть опосередковувати відносну вазоконстрикцію. Інсулін також підвищує активність симпатичної нервової системи [7]. Інсулінорезистентність викликає збільшення в'язкості сироватки, індукцію протромботичного стану і вивільнення прозапальних цитокінів із жирової тканини, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань [22].

Активация різних проатерогенних шляхів за MetS завершується спільним шляхом *запалення*, що врешті призводить до клінічних проявів цього патологічного стану. Підвищення рівня вільних жирних кислот у крові провокує розвиток системного запалення. Запалення відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, а рівень цілої низки прозапальних маркерів підвищується у пацієнтів з MetS. На сьогодні залишається нез'ясованим, чи зростання рівня прозапальних маркерів відбувається внаслідок розвитку MetS, чи вони надпродуковуються вже під час маніфестації захворювання [22].

Зокрема, за MetS встановлено збільшення вмісту таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкіни, резистин, фактор некрозу пухлин (TNF) і С-реактивний білок [7].

Макрофаги жирової тканини секретують фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), і його утворення зростає зі збільшенням маси жирової тканини. Надлишок вільних жирних кислот здатний активувати макрофаги й адипоцити через toll-like рецептори (TLR4), що супроводжується зростанням синтезу в них TNF- $\alpha$ , який реалізує свій вплив опосередковано через активацію ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  з подальшою експресією генів, відповідальних за розвиток запалення. TNF- $\alpha$  пригнічує експонування GLUT-4 транспортера глюкози на мембрані інсулінозалежних клітин, що є головною причиною розвитку їхньої інсулінорезистентності [1]. TNF- $\alpha$  зумовлює фосфорилування й інактивацію інсулінових рецепторів як у клітинах жирової тканини, так і в клітинах гладеньких м'язів. У цих клітинах TNF- $\alpha$  індукує ліполіз із подальшим зростанням вмісту вільних жирних кислот, які інгібують вивільнення адипонектину [22]. Адипонектин – це протизапальний цитокін, що продукується виключно адипоцитами. Адипонектин підвищує чутливість до інсуліну і пригнічує багато етапів запального процесу. У печінці адипонектин пригнічує експресію ферментів глюконеогенезу і швидкість утворення ендогенної глюкози. У м'язах він збільшує транспорт глюкози та посилює окиснення жирних кислот, ефекти, які частково обумовлені активацією AMP-кінази [7]. TNF- $\alpha$  також є потужним індуктором синтезу основного прозапального цитокіну – інтерлейкіну 6 (IL-6) [1]. IL-6 є цитокіном, що синтезується адипоцитами й імунними клітинами та опосередковує складні регуляторні механізми. Синтез IL-6 зростає зі збільшенням об'єму жирової тканини та з посиленням інсулінорезистентності [22]. IL-6 порушує дію інсуліну в жировій тканині, знижуючи здатність адипоцитів захоплювати й депонувати жирні кислоти і, навпаки, сприяє ліполізу та вивільненню вільних жирних кислот у циркуляцію [1]. Цей цитокін, впливаючи на печінку, кістковий мозок і ендотелій, зумовлює збільшення кількості білків гострої фази запалення в печінці, до головних із яких належить С-реактивний білок. Також IL-6 індукує

підвищення рівня фібриногену, що призводить до розвитку протромботичного стану. IL-6 також сприяє експресії молекул адгезії ендотеліальних клітин і активації локальних RAS шляхів [22].

У тканинах печінки TNF- $\alpha$  та IL-6 активують ліпогенез і блокують окиснення вільних жирних кислот. У результаті посилюється продукція білка apo-B і секреція ліпопротеїнів дуже низької щільності. Паралельно з цим TNF- $\alpha$  та IL-6 пригнічують активність ліпопротеїнової ліпази, затримують катаболізм хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності, що призводить до розвитку значної гіпертригліцеридемії [1].

Отже, за надмірного накопичення жирової тканини відбувається її посиленна інфільтрація макрофагами, які, своєю чергою, спричинюють хронічну активацію імунної системи шляхом продукції прозапальних сполук, таких як TNF- $\alpha$ , IL-6, індуцибельна синтаза оксиду нітрогену та C-реактивний білок, що зумовлюють розвиток інсулінорезистентності, як безпосередньо, так і через порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів з розвитком вираженої дисліпідемії, зокрема, гіпертригліцеридемії [1]. Крім того, в гіпертрофованих адипоцитах, переважаних тригліцеридами, активується мембранна НАДФ-оксидаза і внаслідок цього посилюється продукція активних форм кисню. Підвищення концентрації вільних радикалів кисню активує ядерний фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) у макрофагах, який індукуює активацію більше 400 генів, відповідальних за розвиток запальної відповіді, з подальшим розвитком інсулінорезистентності й додатковою активацією ліполізу [11].

Відкриття ендокринних та імунних властивостей адипоцитів дало змогу зрозуміти механістичний характер розвитку MetS. Адипокіни, що вивільняються з вісцеральної жирової тканини, безпосередньо пов'язані з розвитком MetS і з розвитком серцево-судинних захворювань. Лептин є адипокіном, який контролює енергетичний гомеостаз, опосередкований гіпоталамусом, і стимулює активацію імунних клітин. За умов ожиріння збільшується рівень лептину, і його високі концентрації безпосередньо корелюють з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Адипонектин є протизапальним і антиатерогенним адипокіном, а його ефекти частково протилежні до ефектів лептину. Збільшення маси жирової тканини корелює зі зниженням рівня адипонектину і зі зростанням рівня лептину, що врешті призводить до підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Активация ренін-ангіотензинової системи також слугує важливим нейрогуморальним шляхом, який опосередковує розвиток MetS [24]. Ангіотензин II (Ang II) утворюється в результаті активації ангіотензин-перетворюючого ферменту в жировій тканині. Ожиріння і резистентність до інсуліну корелюють з підвищеним рівнем Ang II. Ang II через активацію рецептора типу 1 активує нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидази, що призводить до генерування активних форм кисню (ROS). Зростання рівня ROS провокує цілу низку ефектів, серед яких окиснення ліпопротеїнів низької щільності, пошкодження ендотелію, посилення агрегації тромбоцитів, посилення експресії NF- $\kappa\text{B}$ , і LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) на ендотелії та клітинах гладеньких м'язів судин. ROS і LOX-1 мають зворотний зв'язок, який ініціює порочне коло запалення, ендотеліального ушкодження і проліферації фібробластів, що сприяє розвитку гіпертензії, дисліпідемії, діабету й серцево-судинних захворювань [18, 22].

#### **Тваринні моделі метаболічного синдрому**

Зростаюча кількість людей, що страждають на MetS, потребує пошуків ефективної профілактики і лікування цього патологічного стану. Багатофакторна природа MetS ускладнює створення адекватної експериментальної моделі, яка би найкраще представляла



весь спектр патофізіології цього стану. Щурі та миші є найпоширенішими модельними тваринами, яких використовують у дослідженні MetS. На сьогодні є кілька підходів для індукції MetS у гризунів, серед яких насамперед варто назвати маніпуляції з дієтою, генетичні модифікації та використання фармацевтичних препаратів.

*Генетичні моделі MetS.* Ці тваринні моделі часто використовують для дослідження патогенезу MetS, спричиненого генетичними факторами. Використання таких модельних об'єктів забезпечує економію часу, оскільки тривалість розвитку MetS у них значно коротша порівняно з MetS, викликаним модифікаціями дієти. Такими модельними об'єктами є гризуни з дефіцитом лептину або рецептора до лептину. Часто такі моделі також використовують для дослідження генетичного ожиріння і цукрового діабету. Найчастіше як генетичні моделі MetS застосовують лептин-дефіцитних мишей (ob/ob), мишей, дефіцитних за рецептором до лептину (db/db), щурів лінії Цукер з ожирінням (ZF), діабетичних щурів лінії Цукер з ожирінням (ZDF), DahlS.Z-Leprfa / Leprfa (DS/ожиріння) щурів, щурів Goto-Kakizaki (GK), щурів з ожирінням, що страждають на спонтанну гіпертонію (Koletsky), та мишей POUND (C57BL/6NCrl-Leprdb-lb/Crl).

Лептин є гормоном антиожиріння, функція якого реалізується за рахунок його зв'язування з рецептором до лептину. Він секретується зрілими адипоцитами пропорційно до маси жирових депо. Циркулюючий лептин надходить у гіпоталамус і стимулює сигнали, спрямовані на зниження апетиту, споживання їжі та збільшення енергетичних витрат. Таким чином, виникнення ожиріння в цих моделях в основному обумовлено аномаліями сигналювання за участі лептину, що призводить до гіперфагії (нестримного бажання споживати їжу), неконтрольованого апетиту і зменшення енергетичних витрат. Усі генетичні моделі, в яких порушений синтез лептину, чи сигналювання за його участі є хорошими моделями MetS, оскільки у них виникають усі ознаки MetS [23].

*Використання фармацевтичних препаратів для індукції MetS.* Одними з фармацевтичних препаратів, що можуть бути використані для індукції метаболічного синдрому, є ендогенні глюкокортикоїди. Це природні гормони стресу, що виділяються наднирниками. Глюкокортикоїди зв'язуються з відповідними рецепторами (рецептори до глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів) та реалізують свій ефект на різні тканини. Крім цього, екзогенні глюкокортикоїди використовують у лікуванні широкого спектру хвороб людини, серед яких аутоімунні й онкологічні захворювання. Їх також застосовують, щоб запобігти відторгненню трансплантованих органів. Поряд із цим, глюкокортикоїди індукують небажані побічні ефекти: збільшення маси тіла, непереносимість глюкози, порушення гомеостазу кальцію, остеопороз, катаракту і системні порушення з боку центральної нервової системи.

Глюкокортикоїди викликають MetS, впливаючи безпосередньо на різні тканини й органи (жирову тканину, печінку, м'язи та нирки). Розвиток патології опосередковує кілька механізмів: (1) глюкокортикоїди стимулюють диференціювання пре-адипоцитів у зрілі адипоцити; (2) глюкокортикоїди посилюють ліполіз із вивільнення вільних жирних кислот; (3) глюкокортикоїди посилюють протеоліз у м'язових клітинах, що супроводжується зростанням кількості вільних амінокислот, які активують mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex-1), що зумовлює фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1) з подальшим виникненням інсулінорезистентності; (4) глюкокортикоїди посилюють глюконеогенез у печінці й викликають гіперглікемію; (5) неспецифічне зв'язування глюкокортикоїдів із рецепторами в нирках посилює затримку натрію та екскрецію калію, затримку води і, відповідно, зростання об'єму плазми з підвищенням артеріального тиску.

Для індукції глюкокортикоїдами MetS у лабораторних тварин використовують кілька різних підходів, таких як їхнє пероральне введення, щоденні внутрішньочеревні ін'єкції або хірургічно імплантовані глюкокортикоїдні гранули. Усі ці способи введення глюкокортикоїдів зумовлюють подібні ефекти. Зростання рівня кортикостерону зумовлює посилене споживання їжі, збільшення ваги, абдомінальне накопичення жиру, сильну гіперглікемію натще, резистентність до інсуліну, порушення толерантності до глюкози, гіпертензію, дисліпідемію, а також відкладання ліпідів у вісцеральній жировій тканині, тканинах печінки та скелетних м'язів у тварин [4, 23].

До фармацевтичних препаратів, що зумовлюють розвиток метаболічного синдрому, також належать антипсихотичні препарати, тобто речовини, які застосовують у лікуванні нейропсихіатричних розладів, наприклад, шизофренії, депресії та біполярного розладу. Застосування антипсихотичних препаратів часто супроводжується розвитком MetS, на що вказує зростання маси тіла, збільшення кількості вісцерального жиру, порушення толерантності до глюкози й інсулінорезистентність. Однак точний механізм, що лежить в основі таких порушень метаболічних шляхів, усе ще залишається нез'ясованим. Припускають, що зростання маси тіла, викликане антипсихотичним лікуванням, сприяє розвитку діабету і дисліпідемії. Останніми дослідженнями встановлено, що застосування препарату другого покоління оланзапіну зумовлює у щурів і мишей збільшення маси тіла, зростання вмісту вільних жирних кислот у плазмі, інфільтрацію макрофагів у жирову тканину і відкладення вісцерального жиру [23].

Часто для індукції MetS на тваринних об'єктах поєднують використання генетично модифікованих тварин із введенням їм фармацевтичних препаратів. Зокрема, було показано, що введення глутамату натрію щурам зі спонтанною гіпертензією (spontaneously hypertensive rat – SHR) у неонатальному періоді зумовлює поступове ожиріння тіла та зростання рівня тригліцеридів. Крім розвитку резистентності до інсуліну, така модель характеризується низьким рівнем холестеролу ліпопротеїнів високої щільності й посиленням процесу запалення (високими концентраціями С-реактивного білка, ІЛ-6, фактора TNF- $\alpha$  та низьким рівнем адипонектину). Тварини з модельованим таким чином метаболічним синдромом мають підвищений систолічний артеріальний тиск. Поєднання гіпертензії з індукованим глутаматом натрію ожирінням призводить до порушення нервової регуляції функціонування серцево-судинної системи. Активація симпатичної нервової системи відіграє важливу роль у патогенезі резистентності до інсуліну й активації ренін-ангіотензинової системи. Усі ці зміни зрештою призводять до дисфункції вегетативної регуляції функціонування серцево-судинної системи за MetS [16].

*Дієто-індукований метаболічний синдром.* Дієта відіграє важливу роль у рості й розвитку, але склад харчування суттєво впливає на нормальне функціонування організму. Сучасна дієта, особливо в західних країнах, багата на вуглеводи, такі як фруктоза і сахароза, а також на насичені жирні кислоти. Через надмірне споживання калорій зростає кількість людей, що страждають на метаболічний синдром і серцево-судинні захворювання [21].

Така особливість впливу дієти на розвиток метаболічного синдрому становить основу наступного принципу моделювання цього патологічного стану. Ціла низка маніпуляцій з дієтою здатна індукувати MetS у лабораторних тварин. Зокрема, можна застосувати один тип дієти або комбінацію дієт, наприклад, дієти з високим вмістом фруктози, сахарози та жиру, або дієту з високим вмістом як фруктози, так і жирів, чи сахарози та жирів. Маніпуляції зі складом продуктів, які вживають піддослідні тварини, допомагають змодельовати розвиток MetS, оскільки дієта впливає на метаболізм усього організму, здійснює регуляторний вплив на гормони, метаболізм глюкози та шляхи ліпідного обміну.

*Збагачена на вуглеводи дієта.* Вуглеводний обмін починається з їхнього перетравлення у шлунково-кишковому тракті з вивільненням молекул глюкози та їхнім поглинанням у кров і транспортуванням у печінку через ворітну вену. Якщо надходження вуглеводів сильно перевищує добову потребу в енергії, то концентрація глюкози в крові залишається високою, а інсулін підшлункова залоза виділяє для компенсації цього надлишку. На цьому етапі для утилізації глюкози залучені такі механізми: (а) розпад глюкози у процесі гліколізу, (б) перетворення глюкози на глікоген у печінці та м'язах, (в) індукція синтезу жирних кислот і пригнічення інсуліном виділення доступних жирних кислот із жирової тканини. Тривале надмірне споживання вуглеводів зумовлює постійно високий рівень глюкози у крові. За таких умов інсулін утворюється у пропорційно високих концентраціях, а дієтичні вуглеводи перетворюються на жири і накопичуються. Усе це супроводжується зниженням чутливості до інсуліну.

Часто для індукції MetS у лабораторних тварин використовують *фруктозу*. Фруктоза стала важливим і поширеним інгредієнтом у харчових продуктах. Разом зі збільшенням споживання фруктози протягом останніх 50 років було встановлено пропорційне збільшення захворюваності на ожиріння. Основними джерелами фруктози в раціоні є сахароза, кукурудзяний сироп із високим вмістом фруктози, фрукти і мед [21]. Крім цього, тепер фруктозу часто застосовують як підсилювач смаку, оскільки її наявність робить їжу більш апетитною, а отже, продукти з фруктозою люди споживають у великій кількості. Вживання фруктози з продуктами харчування, з біологічної точки зору, не має сенсу, оскільки вона є лише проміжною молекулою метаболізму глюкози. Циркулююча концентрація фруктози (~ 0,01 ммоль / л) у периферичній крові є набагато нижчою порівняно з глюкозою (~ 5,5 ммоль / л).

Надмірне споживання фруктози призводить до посиленого її поглинання клітинами печінки. У цих клітинах фруктоза перетворюється на фруктозо-1-фосфат у реакції, що каталізується ферментом фруктокіназою за наявності АТФ. На наступному етапі відбувається розщеплення фруктозо-1-фосфату на гліцеральдегід і дигідроксіацетонфосфат. Розщеплення фруктози до двох тріоз відбувається без перетворення глюкози на фруктозу-1,6-бісфосфат на початкових регуляторних етапах гліколізу. Такий обхід регуляторних етапів гліколізу дає фруктозі змогу надходити у гліколітичний шлях безперервно. Вся фруктоза, що надходить у клітину, швидко метаболізується до ацетил-КоА. Коли клітина достатньо забезпечена енергією, ацетил-КоА не надходить у цикл трикарбонних кислот, а використовується для синтезу жирних кислот [2, 17].

На цьому етапі фруктоза бере участь у кількох одночасних процесах: (а) частина фруктози перетворюється на лактат із пірувату, (б) інша частина фруктози є джерелом тріозофосфатів, які легко перетворюються на глюкозу або глікоген у процесі глюконеогенезу, (в) вуглецеві атоми фруктози можуть бути використані для синтезу жирних кислот, (г) інгібування окиснення ліпідів печінки за умов високої концентрації фруктози сприяє синтезові ліпопротеїнів дуже низької щільності й тригліцеридів і переестерифікації жирних кислот.

У лабораторних тварин встановлено незаперечну кореляцію між споживанням високофруктозної дієти і підвищеним енергоспоживанням, зростанням маси тіла, ожирінням, гіпертригліцеридемією, дисліпідемією, гіпертонією, порушенням толерантності до глюкози і зниженням чутливості до інсуліну [23].

Модельовання MetS надмірним споживанням фруктози у мишей призводить до посиленого функціонування симпатичної нервової системи з відповідним впливом на

серцево-судинну систему [16]. Надмірне споживання фруктози зумовлює гіпертрофію шлуночків, пригнічення скорочувальної функції шлуночків, ожиріння серця та стеатоз печінки з одночасною інфільтрацією цих тканин клітинами запалення. Фруктоза у лабораторних щурів викликає пошкодження ниркових канальців, відкладання колагену в інтерстиціальній тканині, підвищення інфільтрації макрофагів, що супроводжується проліферацією та гіперплазією ниркових проксимальних канальців. Також у тварин, що споживали надмірну кількість фруктози, встановлено резистентність до лептину, зростання у плазмі концентрації тригліцеридів без змін у вмісті холестеролу в плазмі [21].

У клітинах тонкого кишечника та печінки фруктокіназа каталізує реакцію фосфорилювання фруктози по першому атому карбону з утворенням фруктозо-1-фосфату. Активність фруктокінази не регулюється за механізмом негативного зворотного зв'язку і як наслідок за надлишку фруктози пул АТФ виснажується, що призводить до зниження вмісту фосфатів, активації АМФ-дезамінази та підвищення концентрації сечової кислоти у плазмі крові. Зростання вмісту сечової кислоти зумовлює розвиток гіпертензії, гіперінсулінемії, резистентності до інсуліну і гіпертригліцеридемії [2].

Фруктоза, на відміну від глюкози, не викликає секрецію інсуліну з  $\beta$ -клітин підшлункової залози, можливо, через відсутність транспортера фруктози (GLUT5) на  $\beta$ -клітинах підшлункової залози. Відповідно, коли споживається надмірна кількість фруктози, сигнали про відчуття ситості не надходять у головний мозок, який також не має GLUT5 транспортера. Така відсутність відчуття ситості призводить до посиленого споживання їжі й, таким чином, до розвитку MetS [2].

Фруктоза також не стимулює секрецію лептину, натомість активує літогенез *de novo* в печінці. Це обумовлено тим, що фруктоза оминає лімітуючі реакції гліколізу і, відповідно, призводить до неконтрольованого постачання вуглецевого скелета для ліпогенезу в печінці [21].

Щодо ренін-ангіотензинової системи, то дієта з високим вмістом фруктози індукує підвищення рівня ангіотензину II у плазмі, що сприяє розвитку гіпертонії, інсулінорезистентності, дисліпідемії та може зробити певний вклад у порушення функціонування серцево-судинної системи. Ангіотензин II сприяє проліферації фібробластів за рахунок активації рецептора до ангіотензину II типу 1, що призводить до посилення експресії та накопичення колагену типу III у серці. Надмірна активація рецепторів до ангіотензину II типу 1 призводить до зростання концентрації ROS, що, ймовірно, зумовлене посиленням функціонуванням NAD(P)H-оксидази у клітинах щурів [16].

Таким чином, метаболізм надлишку фруктози більше нагадує метаболізм ліпідів, ніж вуглеводів, як у людини, так і у тварин. Низька доза фруктози у питній воді (10 %) є достатньою для індукування MetS у тварин [23].

Ще одним підходом до моделювання MetS є *високосахарозна дієта*. Сахароза – це дисахарид, що складається з однієї молекули фруктози і однієї молекули глюкози. Сахароза під дією ферменту сахарази розщеплюється на глюкозу і фруктозу. Обидві молекули метаболізують трохи різними шляхами. Як зазначалося раніше, надходження глюкози в метаболічні шляхи негативно регулюється фосфотруктокіназою, від функціонування якої не залежить метаболізм фруктози. Така різниця в регулюванні обумовлює безперервне введення фруктози у гліколітичний шлях. Відповідно, надлишок фруктози в печінці перетворюється на жир, оскільки фруктоза є кращим субстратом для синтезу жирних кислот порівняно з глюкозою. Таким чином, фруктоза є основним активним інгредієнтом, що сприяє розвитку MetS у тварин після споживання сахарози.

Дослідження на тваринах показало, що введення розчину сахарози з питною водою призводить до розвитку MetS і супроводжується збільшенням маси тіла, підвищенням систолічного артеріального тиску, рівня інсуліну, лептину, триацилгліцеролів, загального холестеролу, ліпопротеїнів низької щільності й вільних жирних кислот [23]. Надмірне споживання сахарози призводить до підвищення систолічного артеріального тиску в щурів із підвищенням маси лівого шлуночка та викликає розвиток стеатозу печінки. Водночас не було встановлено змін у нирках щурів, які отримували високий вміст сахарози [21]. Сахароза знижує поглинання кальцію саркоплазматичним ретикуломом кардіоміоцитів. Вживання сахарози може стимулювати вентромедіальний гіпоталамус із подальшим підвищенням активності симпатичної нервової системи та, відповідно, підвищенням кров'яного тиску в щурів [16].

Таким чином, високий вміст сахарози в дієті зумовлює розвиток MetS у тварин. Проте для індукції MetS фруктоза є ефективнішою в перерахунку на еквівалентну кількість сахарози [23].

*Багата на ліпіди дієта.* Протягом багатьох десятиліть для моделювання ожиріння, дисліпідемії та резистентності до інсуліну у гризунів використовували дієти з високим вмістом жирів. Ускладнення, що розвиваються за використання таких дієт, схожі на метаболічний синдром людини.

Багато дослідників для моделювання MetS у тварин застосовують різні за вмістом і складом жирів дієти. Вміст жирів у цих дієтах варіює від 20 до 60 % загальної енергії, яку споживає тварина. Джерелом жирового компонента можуть бути як рослинні олії (кукурудзяна, соняшникова або оливкова), так і жири тваринного походження (наприклад, яловичий жир і сало). Дієти з високим вмістом жирів широко використовують для індукування ожиріння у тварин. Дослідження показали, що дієта з високим вмістом жирів є ефективною для індукції гіперглікемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії та збільшення вільних жирних кислот у крові. Надлишок жирів у харчуванні зумовлює збільшення жирової маси, зростання концентрації холестеролу, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, лептину, інсуліну та зниження концентрації ліпопротеїнів високої щільності й адипонектину у плазмі. Посилене формування ліпопротеїнів дуже низької щільності обумовлене необхідністю розподілу великої кількості синтезованих печінкою тригліцеридів у результаті надмірного споживання жирів. Високий рівень холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності викликає ожиріння, дисліпідемію і накопичення холестеролу в артеріях. Накопичення тригліцеридів у печінці є одним із механізмів, що опосередковують розвиток резистентності до інсуліну [23].

Дієта з високим вмістом жирів у мишей індукує збільшення систолічного артеріального тиску і ендотеліальну дисфункцію, також у таких тварин виявлено альбумінурію, накопичення ліпідів у нирках, відкладення колагену в ниркових клубочках і підвищену інфільтрацію макрофагів у мозковий шар нирок [21].

У кролів, які отримували дієту з високим вмістом жирів протягом 3 тижнів, виявлено порушення чутливості до лептину (воно супроводжувалося підвищенням артеріального тиску, частоти серцевих скорочень) і зростання концентрації норадреналіну у плазмі. Концентрація лептину у плазмі корелює з підвищеною активністю симпатичних нервів нирок. Така підвищена активність обумовлює барорецепторну дисфункцію, що в сукупності може бути предиктором симпатозбудження і гіпертонії, пов'язаної з ожирінням.

Система ренін-ангіотензину залучена в генезис гіпертензії, пов'язаної з ожирінням. У щурів, яких утримували на багатій на ліпіди дієті, встановлено посилення експресії



гена ангіотензиногену в жировій тканині ретроперитоніального простору і зростання концентрації ангіотензиногену у плазмі, що вказує на підвищену активність жирової тканини та ренін-ангіотензинової системи [16].

Таким чином, використання багатой на ліпіді дієти дає змогу змодельовати основні механізми розвитку метаболічного синдрому.

Іншим підходом до моделювання MetS є використання *комбінованих дієт*. Зокрема, дієта з високим вмістом як вуглеводів, так і ліпідів (тваринного або рослинного походження) більше імітує людський раціон. Очевидно, що така комбінована дієта має викликати метаболічний синдром і у гризунів. Для моделювання патологічного стану застосовують різні комбінації та кількості вуглеводів і ліпідів. Найпоширенішими вуглеводами тут є фруктоза і сахароза, тоді як джерела ліпідів у різних дослідженнях значно варіюють.

У тварин, які вживали надлишкову кількість сахарози та жирів, спостерігали збільшену масу тіла, абдомінальне накопичення жирів, гіперінсулінемію, гіперглікемію та гіперліпідемію. Ця комбінована дієта викликає стеатоз печінки і збільшення вмісту ліпогенних ферментів печінки [9].

Паралельне використання фруктози та жирів для індукування метаболічного синдрому призводить до збільшення маси тіла тварин, зростання вмісту у плазмі тригліцеридів, холестеролу, вільних жирних кислот і лептину. Комбінація фруктози та жиру також зумовлює виникнення гіперінсулінемії, резистентності до інсуліну, порушення толерантності до глюкози, підвищення абдомінального відкладання жиру, стеатоз печінки і запалення. Змодельований за вищезгаданою схемою MetS супроводжується гіпертрофією серця, підвищеною жорсткістю шлуночків, шлуночковою дилатацією, запаленням і фіброзом міокарда, гіпертензією і ендотеліальною дисфункцією, поруч із помірним ураженням нирок і підвищеною масою панкреатичних острівців [21].

Ще одним прикладом комбінованої дієти є т. зв. дієта кафетерію, яку можна використати для моделювання метаболічного синдрому. У цій моделі тварини мають вільний доступ до стандартного корму та води й одночасно періодично споживають дуже смачні, високоенергетичні, шкідливі для здоров'я харчові продукти людини *ad libitum*, що сприяє добровільній гіперфагії. Ця дієта призводить до збільшення ваги, зростання кількості жирової маси, порушення толерантності до глюкози і розвиток резистентності до інсуліну. У щурів Wistar, які споживали таку дієту, встановлено класичне порушення обміну речовин, серцево-судинні зміни, такі як підвищена частота серцевих скорочень і підвищений артеріальний тиск [16].

Перевагою використання тваринних моделей у дослідженні MetS є можливість контролювати гістологічні, функціональні, біохімічні та морфологічні зміни за цієї патології, що важко здійснити у людей.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. М., Таласва Т. В., Козлюк А. С. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування // Укр. кардіол. журн. 2013. Т. 5. С. 80–87.
2. Aydin S., Aksoy A., Aydin S. et al. Today's and yesterday's of pathophysiology: Biochemistry of metabolic syndrome and animal models // Nutrition. 2014. Vol. 30. P. 1–9.
3. Ambroselli D., Masciulli F., Romano E. et al. New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food // Nutrients. 2023. Vol. 15 (3). P. 640.
4. Bertram C., Hanson M. A. Animal models and programming of the metabolic syndrome // Br. Med. Bull. 2001. Vol. 60. P. 103–121.

5. *Cameron A. J., Shaw J. E., Zimmet P. Z.* The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004. Vol. 33. P. 351–375.
6. *Chavez J. A., Knotts T. A., Wang L. P.* et al. A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 10297–303.
7. *Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z.* The metabolic syndrome // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1415–1428.
8. *Foufelle F., Ferre P.* New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c // *Biochem. J.* 2002. Vol. 366. P. 377–91.
9. *Guimarães V. H. D., Lelis D. de F., Oliveira L. P.* et al. Comparative study of dietary fat: lard and sugar as a better obesity and metabolic syndrome mice model // *Arch. Physiol. Biochem.* 2023. Vol. 129 (2). P. 449–459.
10. *Hegele R. A.* Monogenic forms of insulin resistance: apertures that expose the common metabolic syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 14. P. 371–77.
11. *Houstis N., Rosen E. D., Lander E. S.* Reactive oxygen species have a casual role in multiple forms of insulin resistance // *Nature.* 2006. Vol. 440. P. 944–948.
12. *Janssen J.* The Impact of Westernization on the Insulin/IGF-I Signaling Pathway and the Metabolic Syndrome: It Is Time for Change // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (5) P. 45–51.
13. *Kim Y. B., Shulman G. I., Kahn B. B.* Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda/zeta but not on glycogen synthase kinase-3 // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 32915–22.
14. *Kolovou G. D., Anagnostopoulou K. K., Cokkinos D. V.* Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome // *Postgrad. Med. J.* 2005. Vol. 81. P. 358–366.
15. *Kwiterovich P. O.* Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. P. 30i–47i.
16. *Lehnen A. M., Rodrigues B., Irigoyen M. C.* et al. Cardiovascular changes in animal models of metabolic syndrome // *J. Diabetes Res.* 2013. Vol. 2013. 11 p.
17. *Lemos Gd. O., Torrinhas R. S., Waitzberg D. L.* Nutrients, Physical Activity, and Mitochondrial Dysfunction in the Setting of Metabolic Syndrome // *Nutrients.* 2023. Vol. 15 (5). P. 1217.
18. *Masenga S. K., Kabwe L. S., Chakulya M., Kirabo A.* Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (9). P. 7898.
19. *Mohamed S. M., Shalaby M. A., El-Shiekh R. A.* et al. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches // *Food Chemistry Advances.* 2023. Vol. 3. P. 100335.
20. *Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E.* et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes // *Science.* 2004. Vol. 306. P. 457–61.
21. *Panchal S. K., Brown L.* Rodent models for metabolic syndrome research // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011 Vol. 2011. 14 p.
22. *Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S.* et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. 11 (8). P. 215–225.
23. *Samuel V.T., Liu Z., Qu X.* et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 32345–53.
24. *Tain Y-L., Hsu C-N.* The Renin–Angiotensin System and Cardiovascular–Kidney–Metabolic Syndrome: Focus on Early-Life Programmin // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25 (6). P. 3298.

25. Wong S. K., Chin K.-Y., Suhaimi F. H. et al. Animal models of metabolic syndrome: a review // *Nutrition & Metabolism*. 2016. Vol. 13 (65). P. 1–12.
26. Zraika S., Dunlop M., Proietto J. et al. Effects of free fatty acids on insulin secretion in obesity // *S. Obes Rev*. 2002. Vol. 3 (2). P. 103–112.

*Стаття надійшла до редакції 21.05.24*

*доопрацьована 27.09.24*

*прийнята до друку 02.10.24*

## **METABOLIC SYNDROME: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL MODELS**

**M. Nagalievskia, N. Sybirna**

*Ivan Franko National University of Lviv  
4, Hrushevskiyi St., Lviv 79005, Ukraine  
e-mail: mariia.nagalievskia@lnu.edu.ua*

Metabolic syndrome is a condition characterized by the presence of insulin resistance and the presence of two of the following risk factors: obesity, hyperlipidemia (hypertriglyceridemia, decreased high-density lipoprotein cholesterol), hypertension, or microalbuminuria. The multifactorial nature of metabolic syndrome makes it difficult to create an adequate experimental model that would best represent the entire spectrum of the pathophysiology of this condition. This review aims to summarize current literature data on the pathophysiological mechanisms of metabolic syndrome in the context of the development of insulin resistance, obesity, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, and inflammation. The article also summarizes modern approaches to the induction of metabolic syndrome in rodents, among which dietary manipulation, genetic modifications, and the use of pharmaceuticals are the most common. As genetic models of metabolic syndrome, rodents with leptin or leptin receptor deficiency are most often used, in particular leptin-deficient mice (ob/ob), leptin receptor-deficient mice (db/db), Zucker obese rats (ZF), diabetic rats lines Zucker with obesity (ZDF) and others. Pharmaceutical drugs that can be used to induce metabolic syndrome include endogenous glucocorticoids and antipsychotic drugs. Several dietary manipulations are used to induce metabolic syndrome in laboratory animals. In particular, one type of diet or a combination of diets can be used, such as diets high in fructose, sucrose and fat, or a diet characterized by a high content of both fructose and fat or sucrose and fat. Manipulations with the composition of products consumed by experimental animals make it possible to simulate the development of metabolic syndrome, since the diet affects the metabolism of the entire body, and has a regulatory effect on hormones, glucose and lipid metabolism pathways.

*Keywords:* metabolic syndrome, diet, animal models, insulin resistance, dyslipidemia, inflammation