

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

**МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ В
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН**

(методичні рекомендації)

Харків-2019

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

«УЗГОДЖЕНО»:


Начальник лікувально-
організаційного управління
НАМН України

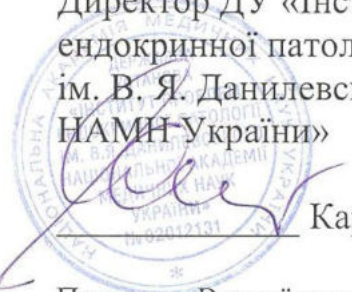

Шкробанець І. Д.
«29» квітня 2019 р.



«ЗАТВЕРДЖЕНО»:

Директор ДУ «Інститут проблем
ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського
НАМН України»


Караченцев Ю. І.
Протокол Вченої ради ДУ «ШЕП НАМНУ»
№ 4 від «25» квітня 2019 р.



МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

(методичні рекомендації)

Харків-2019

Установа-розробник:

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10)

Автори:

д-р біол. наук, проф. Горбенко Н. І.

канд. біол. наук Боріков О. Ю.

канд. біол. наук, старш. наук. співр. Іванова О. В.

д-р мед. наук, старш. наук. співр. Місюра К. В.

канд. біол. наук Літвінова Т. С.

канд. біол. наук Кіприч Т. В.

канд. біол. наук Таран К. В.

Рецензенти:

зав. кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна, д-р мед. наук, старш. наук. співр. **Тихонова Т. М.**;

зав. відділенням патології статевих залоз ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», д-р мед. наук, проф. **Бондаренко В. О.**

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
1. Моделі метаболічного синдрому, індуковані дієтою	7
1.1. Дієта з високим вмістом фруктози	8
1.2. Дієта з високим вмістом цукрози	9
1.3. Дієта з високим вмістом жирів	10
1.4. Поєднання дієти з високим вмістом жирів та дефіциту естрогенів	12
1.5. Комбінована висококалорійна дієта з тиреостатиком	13
2. Генетичні моделі метаболічного синдрому	14
3. Моделі метаболічного синдрому, індуковані лікарськими засобами або хімічними агентами	16
3.1. Метаболічний синдром, індукований глюкокортикоїдами	16
3.2. Метаболічний синдром, індукований нейролептиками	17
4. Методи визначення основних чинників кардіоваскулярного ризику за умов експериментальної моделі метаболічного синдрому у щурів	17
4.1. Вісцеральне ожиріння	17
4.2. Порушення вуглеводного обміну та інсулінорезистентність	18
4.3. Порушення ліпідного обміну	20
4.4. Показники прозапального стану	21
4.5. Показники протромботичного стану	22
4.6. Показники оксидативного стресу	23
4.7. Показники функціонального стану серцево-судинної системи	24
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	27

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

CEPT	– транспортний білок ефірів холестерину (cholesteryl ester transfer protein)
GLUT4	– глюкозний транспортер, тип 4 (glucose transporter type 4)
ICAM-1	– молекула міжклітинної адгезії 1 (inter-cellular adhesion molecule 1)
MCP-1	– протеїн-хемоатрактант моноцитів 1 (monocyte chemoattractant protein 1)
mTORC1	– мішень рапаміцинового комплексу ссавців 1 (mammalian target of rapamycin complex 1)
NF-κB	– ядерний транскрипційний фактор «капа бі» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
PAI-1	– інгібітор активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor 1)
TLR4	– толл-подібний рецептор 4 (toll-like receptor 4)
VCAM-1	– судинна молекула клітинної адгезії 1 (vascular cell adhesion molecule 1)
АФК	– активні форми кисню
ВЖД	– високожирова дієта
ВКД	– висококалорійна дієта
ВФД	– високофруктозна дієта
ВЧТТГ	– внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози
ІЛ	– інтерлейкін
ІР	– інсулінорезистентність
КоА	– коензим А
МС	– метаболічний синдром
НЕЖК	– неетерифіковані жирні кислоти
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
СРБ	– С-реактивний білок
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин альфа
ХС ЛПВГ	– холестерин ліпопротеїнів високої густини
ХС ЛПДНГ	– холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини
ХС ЛПНГ	– холестерин ліпопротеїнів низької густини
ЦД	– цукровий діабет

ВСТУП

Метаболічний синдром (МС) є комплексом гормональних та метаболічних порушень, які збільшують ризик серцево-судинних захворювань удвічі, а розвиток цукрового діабету (ЦД) 2 типу – у п'ять разів порівняно з особами без ознак даного синдрому [1].

Пандемічний характер розповсюдженості МС в останні роки обумовлений такими факторами, як збільшення тривалості життя населення, зниження фізичного навантаження та споживання продуктів із високим вмістом вуглеводів та жирів. В Україні вже на сьогодні чисельність осіб із МС становить близько 20 % від загальної популяції та 80 % – серед хворих на ЦД 2 типу [2].

МС характеризується наявністю групи взаємопов'язаних метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність (ІР), абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), гіпертензія, мікроальбумінурія, прозапальний та протромбічний стан у однієї людини [3]. Вказані аномалії зустрічають у різній комбінації, але найбільш визначними факторами розвитку МС є ІР та вісцеральне ожиріння. Перший уніфікований критерій МС було запропоновано Міжнародною діабетичною федерацією (IDF) у 2005 р., який визначав МС як сполучення вісцерального ожиріння та мінімум двох із наступних умов: високої концентрації тригліцеридів, низького вмісту ХС ЛПВГ, гіпертензії та гіперглікемії натще [4].

За рекомендаціями ВООЗ обов'язковим критерієм наявності МС є ІР, яка поєднується хоча б із двома з наступних характеристик: високим співвідношенням окружності талії до окружності стегон (показник ступеня ожиріння), гіпертригліцеридемією, зниженням ХС ЛПВГ, гіпертензією, мікроальбумінурією [5].

Відповідно до найбільш поширеного визначення МС, згідно з III Звітом Національної Освітньої Програми США з Холестерину від експертної Групи з

Лікування Дорослих (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III), його діагностують за наявності принаймні трьох із п'яти наступних ознак: вісцерального ожиріння (окружність талії > 102 см у чоловіків та > 88 см у жінок), підвищеного артеріального тиску ($> 130/85$ мм рт. ст.), дизглікемії (глюкоза плазми крові натще > 100 мг/дл), підвищеної концентрації тригліцеридів (> 150 мг/дл), низького рівня ХС ЛПВГ (< 40 мг/дл у чоловіків та < 50 мг/дл у жінок) [6].

Причиною розвитку МС вважають вплив сукупності різних чинників, які можуть бути як спадковими (сімейний анамнез ЦД 2 типу, гіпертонія, резистентність до інсуліну та етнічне походження), так і пов'язаними зі способом життя (низька фізична активність та незбалансована схема харчування, напр., переїдання, переважання тваринних жирів та легкозасвоюваних вуглеводів в раціоні). Окрім того, старіння є важливим індукуючим фактором розвитку МС [7].

Наявність МС не лише призводить до підвищення ризику розвитку ЦД 2 типу і серцево-судинних захворювань, але також асоціюється з іншими системними ускладненнями, такими як неалкогольна жирова хвороба печінки, респіраторні захворювання, кістково-суглобова патологія та рак [8].

Таким чином, МС пов'язаний із раннім старінням, підвищенням смертності та скороченням тривалості життя пацієнтів, що у сполученні з епідемічним зростанням в усьому світі, робить його важливою медико-соціальною проблемою сучасності.

Враховуючи епідемічний характер розповсюдженості МС, актуальним питанням сучасної ендокринології є розробка нових терапевтичних стратегій із застосуванням ефективних та безпечних лікарських засобів, здатних перешкоджати прогресуванню метаболічних порушень, притаманних даному симптомокомплексу.

Для реалізації цієї задачі необхідні ґрунтовні дослідження причин розвитку МС, що потребує створення відповідних моделей на тваринах, які дозволяють відтворити основні аспекти захворювання, зокрема, ІР, ожиріння,

дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, та які за патогенетичними складовими є максимально подібними до проявів МС у людини.

Через багатофакторну природу МС, вибір адекватної експериментальної моделі, яка б найкраще відтворювала основні патогенетичні ланки захворювання у людини, може бути досить складним.

На сьогодні використовують як генетично детерміновані, так і дієтично-або фармакологічно-індуковані моделі МС, кожна з яких має свої переваги й недоліки та дозволяє досягти розвитку різних аспектів даної патології.

Оскільки харчування є елементом способу життя, який можна контролювати і таким чином безпосередньо впливати на обмін речовин, доцільним є застосування насамперед дієтичних моделей, які надають можливість керувати раціоном харчування та фізичною активністю тварин.

1. Моделі метаболічного синдрому, індуковані дієтою

На теперішній час існує ціла низка дієтичних моделей, що застосовують для індукції МС. Серед них є монодієти та комбіновані дієти, зокрема, із високим вмістом фруктози, цукрози, жирів, а також декілька варіантів їх сполучення. Різні за складом та тривалістю дієти спричиняють розвиток різних складових МС. Головною перевагою за даних умов є ефекти, що реалізуються на рівні всього організму, а не окремих органів – гормональний дисбаланс, порушення метаболізму вуглеводів та ліпідів. Найчастіше в подібних експериментах використовують щурів лінії *Sprague-Dawley* або *Wistar*, мишей лінії *C57BL/6J* та сирійських (золотистих) хом'яків.

Для вивчення МС, окрім вищезазначених тварин, також використовують мурчаків, свиней, нільських щурів (*Arvicanthis niloticus*) та піщаних щурів (*Psammomys obesus*). У нільських щурів за умов утримування на висококалорійній дієті з віком розвивається гіперглікемія, гіпертензія та накопичується вісцеральний жир, а у піщаних щурів спонтанно – ожиріння, чого не спостерігають за природних умов для обох видів. У мурчаків лінії

Dunkin-Hartley МС розвивається за умов утримування на високожировій, високоцукрозній дієті та дієті з високим вмістом жирів і фруктози. У свиней (*Ossabow Island hog*) МС розвивається після утримування на дієті з високим вмістом жиру або холестерину і характеризується ожирінням, гіпертензією, порушеною толерантністю до глюкози та гіперінсулінемією.

Утримання лабораторних тварин на дієті, склад якої подібний до так званого «західного зразка» харчування людини, дозволяє відтворити основні ланки МС, які за патогенетичними ознаками максимально наближені до проявів захворювання у людини, що дозволяє провести коректну екстраполяцію отриманих експериментальних даних на клініку.

1.1. Дієта з високим вмістом фруктози

Фруктоза – це моносахарид, який все частіше застосовують у харчовій промисловості, однак біологічної потреби в екзогенному надходженні даної сполуки для людини немає, вона утворюється в якості проміжного метаболіту під час гліколізу.

Встановлено, що хронічне споживання фруктози, на відміну від глюкози та крохмалю, є ефективним індуктором МС у тварин, навіть у відносно низьких дозах (водний розчин, 10 %).

За умов високофруктозної дієти (ВФД), підвищена концентрація фруктози може порушувати початкові етапи трансдукції інсулінового сигналу, зокрема, процеси фосфорилування інсулінового рецептора та його субстратів IRS-1/2 [9], що в подальшому спричиняє розвиток резистентності до дії гормону. В результаті хронічного надходження великих доз фруктози на тлі низької фізичної активності енергетичний баланс стає позитивним, продукція лептину зменшується і, як наслідок, зростає маса тіла, розвивається ожиріння та інші метаболічні порушення, характерні для МС [10].

Після абсорбції фруктоза транспортується до печінки, де фосфорилується до фруктозо-1-фосфату із подальшим розщепленням на гліцеральдегідфосфат та діоксиацетонфосфат, оминаючи при цьому перший

регуляторний етап гліколізу із утворенням фруктозо-1,6-бісфосфату. Відсутність швидкість-лімітуючого етапу, що каталізується фосфотрикіназою, призводить до безконтрольного накопичення ацетил-КоА, який стає субстратом для синтезу жирних кислот *de novo* у печінці. Відомо, що фруктоза прямо чи опосередковано індукує транскрипційні фактори, які активують гени ферментів ліпогенезу. З іншого боку, надмірна продукція малоніл-КоА інгібує захват та окислення жирних кислот мітохондріями [11, 12, 13, 14].

Моделювання МС на гризунах за допомогою дієти з високим вмістом фруктози можливе у декількох варіантах: 1) додавання фруктози до комерційного корму; 2) насичення фруктозою корму на основі очищених інгредієнтів; 3) додавання фруктози до питної води (розчин 10–30 %). Вміст фруктози в першому та другому випадках може досягати 60 %.

У статевозрілих самців щурів лінії *Wistar* із масою тіла 200–250 г МС викликають хронічним (протягом двох місяців) надходженням фруктози із питною водою *ad libitum* у концентрації 200 г/л. Тварин утримують в стандартних умовах віварію за природного освітлення та температурного режиму, рекомендованого для даного виду, дієту протягом експерименту не змінюють.

У кінці експерименту у тварин, які отримували ВФД, спостерігають розвиток ІР та інтолерантності до вуглеводів, збільшення приросту маси тіла та відносної маси вісцерального жиру, підвищення рівня загальних ліпідів, тригліцеридів та загального холестерину в сироватці крові. Вказана модель синдрому ІР також характеризується мітохондріальною дисфункцією кардіоміоцитів, розвитком оксидативного стресу та зниженням біодоступності оксиду нітрогену [15, 16].

1.2. Дієта з високим вмістом цукрози

Цукроза – дисахарид, що розщеплюється на глюкозу та фруктозу. Таким чином, фруктоза є головним компонентом, який бере участь в індукції МС за

умов споживання високих доз цукрози. Фруктоза у чистому вигляді є більш ефективним індуктором синдрому IP, ніж еквівалентна кількість цукрози, оскільки остання містить лише 50 % фруктози [17].

У щурів *Wistar* MC за допомогою високоцукрозної дієти індукують хронічним надходженням цукрози із питною водою (розчин 30 %), внаслідок чого у піддослідних тварин відзначають зростання маси тіла, гіперінсулінемію, гіпертригліцеридемію, підвищення концентрації загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) в сироватці крові, підвищення систолічного тиску [18, 19, 20].

1.3. Дієта з високим вмістом жирів

Високожирова дієта (ВЖД) спричиняє розвиток основних компонентів MC та пов'язаних із ним ускладнень: IP, гіперглікемії, гіперінсулінемії та гіперхолестеринемії, гіпертрофії міокарда, фіброзу та некрозу в серцевому м'язі, ендотеліальної дисфункції, гіпертонії, гепатостеатозу, альбумінурії, розростання мезангіального матриксу та інфільтрації макрофагами нирок [21].

У різних органах розвиток IP може проявлятися по-різному. Так, у скелетних м'язах ВЖД призводить до змін фосфоліпідного складу мембран міоцитів та порушення транслокації глюкозного транспортеру GLUT4 із погіршенням інсулін-індукованого поглинання глюкози, що тісно корелює з накопиченням інтраміоцелюлярних ліпідів та зниженням окислювальної ємності мітохондрій [22, 23, 24, 25].

Відомо, що за умов ВЖД також знижується утилізація глюкози бурою та білою жировою тканиною, зменшується аутофосфорилування інсулінового рецептора та активність кінази 3 глікогенсинтази [26]. Окрім того, надмірне вживання насичених жирних кислот сприяє розвитку запалення в жировій тканині. Підвищення рівня неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК) призводить до стимуляції рецептора TLR4 (toll-like receptor 4), який експресується адипоцитами та, як наслідок, ініціації прозапального сигналіngu, зокрема до активації нуклеарного фактору NF-κB, а також до посилення

продукції прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкін (ІЛ)- 1β та ІЛ-6 [27]. Також наявні дані щодо активації NF- κ B у печінці за умов ВЖД та його ролі в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та порушеннях глюкозного метаболізму [26].

У чисельних дослідженнях на тваринах типи ВЖД відрізняються як за кількісним вмістом ліпідів (20–60 % від загальної кількості калорій) так і за їх якісним складом. Найчастіше серед жирів тваринного походження використовують сало або яловичий жир, із рослинних жирів застосовують кукурудзяну, кокосову та інші олії.

Літературні дані свідчать, що в залежності від ступеня насиченості жирні кислоти мають різний вплив на інсуліновий сигналінг: насичені погіршують чутливість до інсуліну, в той час як моно- або поліненасичені не впливають, або навіть покращують його дію. Встановлено, що насичені жирні кислоти переважно є субстратами для синтезу ліпідних інтермедіатів (діацилгліцеролу та церамідів), що накопичуються в органах, які за нормальних фізіологічних умов не депонують ліпіди у великій кількості. Слід зазначити, що індукція ожиріння виявляється найбільш ефективною у молодих тварин за умов застосування ВЖД упродовж декількох тижнів [26].

У статевозрілих самців щурів лінії *Wistar* синдром ІР індукують утриманням тварин протягом 8 тижнів на ВЖД, у якій білки, вуглеводи та жири складають 4,9 %, 26,4 % та 68,7 % відповідно від загальної кількості калорій. Контрольні тварини отримують стандартну дієту, яка містить 15,0 % білків, 81,1 % вуглеводів та 3,9 % жирів (від загальної кількості калорій). Тварин утримують в стандартних умовах віварію за природного освітлення та температурного режиму, рекомендованого для даного виду тварин, дієту протягом експерименту не змінюють.

В результаті застосування дієти із високим вмістом насичених жирів у щурів розвивається інсулінорезистентність та інтолерантність до вуглеводів, вісцеральне ожиріння, гіпертригліцеридемія, підвищується вміст тригліцеридів та НЕЖК у печінці та серці. Окрім того, ВЖД індукує розвиток оксидативного

стресу, зниження біодоступності оксиду нітрогену та протромботичний стан [23, 25].

1.4. Поєднання дієти з високим вмістом жирів та дефіциту естрогенів

Відомо, що у жінок у постменопаузальний період підвищується ризик розвитку МС. Вважають, що дефіцит жіночих статевих гормонів є незалежним чинником розвитку ІР [28].

На сьогодні добре відомо, що кількісний та якісний склад їжі, а також зниження рівня жіночих статевих гормонів, зокрема естрадіолу, внаслідок природної або хірургічної менопаузи, впливають на чутливість до інсуліну [29, 30, 31]. Підвищення концентрації естрадіолу пригнічує відчуття голоду, тому в оварієктомованих тварин розвивається гіперфагія, що сприяє розвитку ожиріння [32].

Серед інших метаболічних порушень, що супроводжують дефіцит естрогенів, відзначають посилення глюконеогенезу із подальшим зростанням секреції глюкози, підвищення рівнів маркерів запалення, зокрема С-реактивного білка (СРБ) та ІЛ-6, зниження чутливості до лептину в головному мозку та гіпертригліцеридемію [33].

Оскільки естрогени відіграють важливу роль у збереженні про/антиоксидантного балансу в організмі, їх недостатній рівень, особливо на тлі ВЖД, спричиняє гіперпродукцію вільних радикалів та призводить до зниження біодоступності оксиду нітрогену, що сприяє розвитку кардіоваскулярних ускладнень [34].

Для відтворення естроген-дефіцитного стану у самиць щурів лінії Wistar, статевозрілим тваринам із масою тіла 260–280 г проводять двобічну оварієктомію під ефірним наркозом [35]. Дефіцит естрогенів верифікують за показниками маси матки в кінці експерименту. МС в оварієктомованих щурів індукують 16-тижневим утриманням тварин на ВЖД, яка містить 4,9 % білків, 26,4 % вуглеводів та 68,7 % жирів від загальної кількості калорій. Контрольних

тварин утримують на стандартній дієті, яка складається із білків, вуглеводів, та жирів у співвідношенні 15,0 %, 81,1 % та 3,9 % відповідно від загальної кількості калорій [36].

Поєднання дефіциту естрогенів та дієти з високим вмістом насичених жирів призводить до розвитку порушень, характерних для постменопаузального МС: погіршення толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну, накопичення глікогену та зниження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в печінці, вісцерального ожиріння, гіпертригліцеридемії. Окрім того, за даних умов розвивається оксидативний стрес, що підтверджується підвищенням концентрації дієнових кон'югатів у сироватці крові та гомогенаті серця, погіршується функція ендотелію судин, про що свідчить зниження концентрації оксиду нітрогену в сироватці крові та сечі піддослідних тварин, посилюється ступінь та швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів [37, 38, 39, 40].

1.5. Комбінована висококалорійна дієта з тиреостатиком

Як зазначалося вище, у жінок у період постменопаузи зміни гормонального профілю призводять до дизрегуляції обмінних процесів та розвитку основних складових МС: ІР, абдомінального ожиріння, гіпертригліцеридемії та ендотеліальної дисфункції [41].

Гіпотиреоїдний стан розглядають як окремий фактор ризику серцево-судинної патології, оскільки він супроводжується підвищенням рівня загального холестерину, ХС ЛПНГ та зниженням ХС ЛПВГ.

Епідеміологічні дослідження останніх років виявили більш широку розповсюдженість тиреоїдної патології серед жінок, особливо у постменопаузальний період, у порівнянні з чоловіками того ж віку [42]. У зв'язку з цим можна припустити, що дефіцит естрогенів у період постменопаузи корелює з розвитком тиреоїдної дисфункції.

У щурів лінії *Wistar* індукцію МС за допомогою комбінованої висококалорійної дієти (ВКД) з тиреостатиком викликають наступним чином.

Статевозрілим оваріектомованим тваринам внутрішньошлунково за допомогою зонду вводять комбіновану суспензію, 100 мл якої містять 20 г жиру, 0,1 г тиреостатику мерказолілу, 5 г холестерину, 1 г натрію глютамату, 5 г глюкози, 5 г цукрози, 4 мл Tween-80, 6 мл пропіленгликолю та 8 г натрію хлориду [43].

Через три тижні хронічного застосування комбінованої дієти з тиреостатиком у самиць щурів розвивається інтолерантність до вуглеводів та ІР, вісцеральне ожиріння, гіпертригліцеридемія та гіперхолестеринемія. Вказані порушення супроводжуються підвищенням концентрації глікогену в печінці, зниженням біодоступності оксиду нітрогену та розвитком оксидативного стресу, про що свідчить підвищення концентрації дієнових кон'югатів у сироватці крові та збільшення рівня ТБК-активних продуктів, активності глутатіон-редуктази, глутатіон-пероксидази, глутатіон-S-трансферази і загального глутатіону поряд зі зниженням співвідношення відновленого глутатіону до окисленого в серці експериментальних тварин. Вказана дієтична модель також характеризується підвищенням концентрації СРБ та Д-димеру в сироватці крові [44, 45].

2. Генетичні моделі метаболічного синдрому

Для дослідження МС окрім дієтичних моделей також використовують генетичні, перевагою яких є те, що розвиток патології не потребує багато часу. На сьогодні для вивчення генетично детермінованого ожиріння та МС створено цілу низку генетичних моделей: лептинодефіцитні миші (*ob/ob*), миші з дефіцитом лептинового рецептора (*db/db*), щури *Zucker fatty (ZF)* із ожирінням, щури *Zucker diabetic fatty (ZDF)*, щури *Goto-Kakizaki (GK)*, щури *Koletsky* із ожирінням та спонтанною гіпертензією та миші *POUND* [46].

Лептин – пептидний гормон, що секретується зрілими адипоцитами відповідно до розміру жирових включень та попереджає ожиріння – потрапляючи з кровотоком до гіпоталамуса, він знижує апетит. У вищевказаних моделях розвиток ожиріння заснований на порушенні лептинового сигналіngu,

внаслідок чого у тварин відзначають зниження енергетичних витрат та гіперфагію [47, 48, 49].

У *ob/ob* мишей (мутація гена лептину в шостій хромосомі) розвивається ожиріння, гіперінсулінемія та гіперглікемія, в той час як у *db/db* (мутація гена рецептора до лептину в четвертій хромосомі) – ожиріння, гіперглікемія та дисліпідемія. Модель *Zucker fatty* щурів характеризується мутацією гена лептинового рецептора та підвищеним рівнем циркулюючого лептину, гіперінсулінемією, ІР, толерантністю до глюкози, дисліпідемією та гіпертензією. У щурів лінії *ZDF* внаслідок дефекту лептинового рецептора розвивається гіперфагія, а також порушується глюкозний метаболізм через зміни у функціонуванні глюкозних транспортерів GLUT2 та GLUT4. У *DS/obese* щурів виявляють підвищення артеріального тиску, маси тіла, вісцерального жиру та співвідношення ХС ЛПНГ до ХС ЛПВГ [14, 21].

Встановлено, що у *Goto-Kakizaki* щурів спонтанно розвивається гіперлептинемія, гіперфагія, гіперглікемія, порушується функція β-клітин, посилюється глюконеогенез та акумуляція вісцерального жиру. Щурів лінії *SHR* (*spontaneously hypertensive rats*) використовують для моделювання генетично індукованої гіпертензії, в той час як у щурів *Koletsky* у п'ятитижневому віці спостерігають гіпертригліцеридемію навіть за умов стандартної дієти та гіперінсулінемію на тлі нормоглікемії, а у віці трьох місяців – гіпертензію.

У мишей *POUND*, яких утримують на комерційній дієті (Purina Diet), на першому місяці життя проявляється ожиріння, на 14 тижні – підвищення рівня холестерину, на 18 – гіперінсулінемія, гіперглікемія та гіперлептинемія [50].

Усі вищезазначені генетичні моделі застосовують для вивчення механізмів розвитку МС, однак слід зазначити, що у людини рідко зустрічаються мутації гена лептину або його рецептора.

3. Моделі метаболічного синдрому, індуковані лікарськими засобами або хімічними агентами

3.1. Метаболічний синдром, індукований глюкокортикоїдами

Ендогенні глюкокортикоїди синтезуються за умов стресу наднирковими залозами. В той же час, екзогенні стероїдні гормони застосовують для терапії низки захворювань, зокрема аутоімунних й онкологічних, а також з метою попередження відторгнення трансплантованих органів. Однак, встановлено, що їх вживання супроводжується такими побічними ефектами, як підвищення маси тіла, інтолерантність до глюкози, порушення гомеостазу Ca^{2+} , розвиток остеопорозу, катаракти та негативний вплив на центральну нервову систему [5].

Як ендо-, так і екзогенні глюкокортикоїди використовують для моделювання МС. Глюкокортикоїди спричиняють розвиток синдрому IP, впливаючи безпосередньо на тканини та органи (жирову тканину, печінку, м'язи, нирки) за рахунок наступних механізмів: 1) стимуляція диференціювання преадипоцитів у зрілі адипоцити; 2) посилення ліполізу та вивільнення жирних кислот; 3) активація сигнального комплексу mTORC1, що призводить до фосфорилування субстрату інсулінового рецептора за залишками серину та розвитку IP; 4) активація глюконеогенезу в печінці та індукція гіперглікемії; 5) неспецифічне зв'язування з рецепторами глюкокортикоїдів у нирках, яке призводить до затримки натрію та води, посилення екскреції калію та підвищення артеріального тиску [51].

Для індукції МС у тварин за допомогою глюкокортикоїдів використовують різні підходи: внутрішньочеревинні ін'єкції, хірургічну імплантацію капсул з гормонами, додавання гормонів до корму, однак результат різних форм введення є майже однаковим. Підвищення рівня кортикостерону індукує гіперфагію, приріст маси тіла, накопичення абдомінального жиру, спричиняє розвиток гіперглікемії, порушення толерантності до глюкози, гіпертензію, дисліпідемію, ектопічну акумуляцію ліпідів у печінці та скелетних м'язах. Відміна кортикостероїдів призводить до

нормалізації метаболічних параметрів [14].

3.2. Метаболічний синдром, індукований нейрорептиками

Нейрорептиками використовують у терапії психічних захворювань, зокрема шизофренії, депресії та ін. Їх застосування асоційоване з підвищенням маси тіла, вісцеральним ожирінням, порушенням толерантності до глюкози та ІР. Точний механізм розвитку МС у даному випадку до кінця не з'ясований, однак показано, що внутрішньочеревне або пероральне введення оланзапіну пов'язане зі взаємодією з мікрофлорою кишечника і спричиняє підвищення маси тіла, концентрації вільних жирних кислот у плазмі крові та інфільтрацію макрофагами жирової тканини [14].

4. Методи визначення основних чинників кардіоваскулярного ризику за умов експериментальної моделі метаболічного синдрому у щурів

4.1. Вісцеральне ожиріння

Одним із основних компонентів МС вважають ожиріння, причому тяжкість метаболічних порушень має тіснішу кореляцію з масою вісцерального жиру, ніж із масою підшкірного або загального жиру. Епідеміологічні дослідження свідчать, що абдомінальне ожиріння є фактором ризику захворювань коронарних артерій незалежно від індексу маси тіла. Високий ризик кардіоваскулярної патології в осіб із ожирінням може бути результатом порушень у секреції адипоцитокінів [52]. В останні роки вісцеральний жир розглядають як новий ендокринний орган, оскільки адипоцити продукують широкий спектр біологічно активних молекул – адипонектин, резистин, лептин та ін., зміни в нормальній секреції яких можуть призводити до розвитку ІР, прозапального стану, ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [53].

Масу вісцерального жиру в експериментальних тварин визначають як суму епігонадального (епідидимального для самців та епіоваріального для самиць), ретропарентерального (парні жирові відкладення на задній стінці

черевної порожнини) та мезентерального жиру (жирова тканина, сполучена з тонким та товстим кишечником), та виражають у відсотках від маси тіла (%) або за допомогою масового коефіцієнту в мг/г маси тіла тварин.

Встановлено, що відносна маса вісцерального жиру збільшується більше, ніж у 3 рази за умов утримання самців та оваріектомованих самиць щурів на ВЖД та майже у 2 рази – за умов ВФД [45, 54, 55].

4.2. Порушення вуглеводного обміну та інсулінорезистентність

ІР визначають як зниження чутливості клітин або тканин до фізіологічних концентрацій інсуліну внаслідок порушення процесів трансдукції інсулінового сигналу. У зв'язку з тим, що ІР вважають головним метаболічним дефектом, який полягає в основі інших метаболічних, гемодинамічних та антропометричних проявів МС, останній також називають синдромом ІР.

Характеристику глюкозного гомеостазу експериментальних тварин проводять за рівнем базальної глікемії та толерантності до вуглеводів, яку визначають за допомогою тестів навантаження з глюкозою.

Базальна глікемія. Визначення базальної концентрації глюкози в крові тварин проводять натще після 12-годинного голодування, у щурів та мишей зразок крові забирають з хвостової вени. Слід зазначити, що дієто-індуковані моделі МС, як правило, не супроводжуються статистично достовірним підвищенням рівня базальної глікемії в експериментальних тварин, що пов'язано із компенсаторним підвищенням продукції інсуліну β -клітинами на тлі розвитку ІР в периферичних тканинах [45, 54, 55].

Базальний рівень інсуліну. Концентрацію інсуліну в сироватці крові тварин визначають натще після 12-годинного голодування. Оскільки для вимірювання концентрації інсуліну зазвичай використовують готові комерційні набори, принцип роботи яких заснований на взаємодії моно- або поліклональних антитіл з інсуліном (імуноферментні, імунорадіологічні, імунолюмінесцентні та ін.), слід застосовувати лише набори, специфічні для даного виду тварин.

Внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ).

Для проведення ВЧТТГ щурам внутрішньочеревно вводять 3 г глюкози на кг маси тіла. Зразки крові для аналізу відбирають до та через 15, 30, 60 і 90 хв після навантаження глюкозою. Глікемічну реакцію при проведенні тесту толерантності до вуглеводів оцінюють за показниками площини під глікемічними кривими (ППК, ммоль/л/хв). Слід зазначити, що динаміка глікемії під час ВЧТТГ залежить як від чутливості тканин до інсуліну, так і від функціонального стану β -клітин, тому робити остаточний висновок про розвиток ІР, спираючись на результати лише даного тесту, не можна.

Чутливість периферичних тканин до дії інсуліну визначають за допомогою внутрішньочеревого тесту толерантності до інсуліну або «короткого інсулінового тесту».

Внутрішньочеревний тест толерантності до інсуліну (ВЧТТІ) дозволяє в динаміці оцінити чутливість як печінки, так і периферичних тканин до дії інсуліну, враховуючи гальмування продукції глюкози печінкою та підвищення утилізації глюкози м'язами внаслідок ефекту гормону. Інсулін (короткої дії) щурам вводять внутрішньочеревно у дозі 0,5 Од на кг маси тіла. Через 10 хв після введення інсуліну щурам вводять 2 г глюкози на кг маси тіла. Зразки крові для аналізу відбирають до та через 15, 30, 60 та 90 хв після навантаження глюкозою [56].

Короткий інсуліновий тест. Чутливість до інсуліну визначають, розраховуючи відсоток зниження базальної глікемії через 30 хв після внутрішньочеревого введення тваринам натще гормону в дозі 1 Од на кг маси тіла [57].

Індекс НОМА-ІР (homeostatic model assessment of insulin resistance) – це математична модель інсулін-глюкозного зв'язку, яка дозволяє на основі концентрації глюкози та інсуліну в плазмі крові натще визначити показники ІР та функції β -клітин. Модель побудована на припущенні, що ступінь базальної гіперглікемії визначається комбінованим впливом дефіциту функції β -клітин та ІР [58]:

$$HOMA-IR = \frac{\text{Інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{Глюкоза натще (ммоль/л)}}{22,5}$$

Концентрація фруктозаміну в сироватці крові. Для ретельного контролю глюкозного гомеостазу експериментальних тварин в сироватці крові визначають концентрацію фруктозаміну [59], який є стійким продуктом Амадори, як і глікозильований гемоглобін, але з коротшим терміном обміну (відображає коливання рівня глюкози в крові за попередні 20 діб). Його концентрація тісно корелює з відхиленнями у глікемічних кривих під час ВЧТТГ [60].

4.3. *Порушення ліпідного обміну*

Концентрація тригліцеридів у сироватці крові. Одним із незалежних чинників ризику серцево-судинної патології, який є складовою МС, виступає гіпертригліцеридемія, яка сприяє посиленому надходженню ацильних залишків до тканин, зокрема, серцевого м'яза, та індукує розвиток ІР та мітохондріальної дисфункції [61, 62]. Вважають, що підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові може індукувати зниження кількості інсулінових рецепторів у гормон-чутливих тканинах [63]. У літературі наявні дані про зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові постменопаузальних жінок, який може бути обумовлений дефіцитом естрогенів [64]. У той же час відомо, що дотримання харчового раціону з високим вмістом насичених жирних кислот також супроводжується гіпертригліцеридемією. Також показано, що дієта з високим вмістом фруктози стимулює секрецію печінкою ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), які насичені тригліцеридами [65].

Встановлено, що рівень тригліцеридів у сироватці крові самців щурів, яких утримують на ВЖД або ВФД, підвищується у 2 рази порівняно з контрольними тваринами, тоді як в оварієктомованих самиць за аналогічних умов концентрація тригліцеридів збільшується у 1,5 рази [23, 24, 36, 39].

Концентрація НЕЖК у сироватці крові. Підвищений рівень вільних жирних кислот пригнічує утилізацію глюкози периферичними тканинами і сприяє розвитку ІР. Крім того, надмірна концентрація жирних кислот стимулює гліюконеогенез у печінці, активуючи гени, які регулюють продукцію глюкози, та ослаблює чутливість печінки до інсуліну за рахунок гальмування сигнальної трансдукції при зв'язуванні гормону з рецептором [66].

Концентрація загального холестерину та ХС ЛПВГ у сироватці крові. У щурів дикого генотипу застосування ВЖД без додавання чистого холестерину, як правило, не призводить до розвитку гіперхолестеринемії та збільшення атерогенного індексу [26]. Останнє пов'язане у щурів та мишей із генетично детермінованою низькою активністю білка СЕРТ (cholesterol ester transfer protein), який здійснює транспорт ефірів холестерину від ЛПВГ до проатерогенних ЛПНГ та ЛПДНГ [67]. У той же час, показано, що включення до ВЖД холестерину (у комбінації з жовчними кислотами) призводить як до підвищення концентрації загального холестерину в сироватці крові, так і до підвищення атерогенного індексу за рахунок збільшення ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ, тоді як концентрація ХС ЛПВГ майже не змінюється [68]. Слід зазначити, що у хворих на МС та ЦД 2 типу розвиток проатерогенного стану найчастіше пов'язаний зі зниженням ХС ЛПВГ на тлі нормального або помірно підвищеного рівня загального холестерину, тому для дослідження порушень обміну холестерину за умов МС зазвичай використовують трансгенних гризунів, зокрема таких, які експресують ген *sept* людини, або мишей, нокаутних за генами рецептору ЛПНГ (*Ldlr*^{-/-}) та білка апоЕ (*ApoE*^{-/-}) [69].

4.4. Показники прозапального стану

Результати багатьох досліджень свідчать про тісний зв'язок між ожирінням та системним запаленням, який реалізується через різноманітні механізми. Оскільки адипоцити здатні продукувати цілу низку прозапальних цитокінів, включаючи ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, збільшення маси жирової тканини може безпосередньо сприяти розвитку запального процесу низької

інтенсивності [70]. В той же час, показано, що основним джерелом прозапальних цитокінів за умов ожиріння є імунокомпетентні клітини, насамперед макрофаги, які депонуються у жировій тканині та активуються за участю адипоцитокінів, таких як лептин, резистин, хемерин та ін. [71].

До розвитку прозапального стану також призводить підвищення рівня НЕЖК, які зв'язуються з рецептором TLR4 та активують прозапальний сигналінг у різноманітних типах клітин, зокрема макрофагах, адипоцитах, гепатоцитах та клітинах ендотелію судин [72]. Показано, що щури з дефіцитом TLR4 частково захищені від розвитку ІР, індукованої ВЖД, що обумовлено зниженням експресії прозапальних генів у печінці та жировій тканині [73].

Слід зазначити, що розвиток вісцерального ожиріння у щурів щільно корелює з підвищенням вмісту СРБ в сироватці крові [54, 74, 75]. Останній, як відомо, є інтегральним маркером прозапального стану, що використовують для оцінки ризику серцево-судинних захворювань [76]. Показано, що СРБ стимулює секрецію інших прозапальних цитокінів макрофагами, зокрема ІЛ-6 та ФНП- α , а також провокує посилену експресію адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1 та E-селектину) клітинами ендотелію [77]. Вищезазначені ефекти СРБ у поєднанні з дисліпідемією складають потужний механізм індукції атерогенезу.

Додатковим механізмом розвитку запальних процесів, зокрема за умов ВЖД, є зміни складу мікробіоти кишечника, які супроводжуються посиленням транслокації грамнегативних бактерій до мезентеральної жирової тканини та кровотоку [78].

4.5. Показники протромботичного стану

Одним із незалежних факторів ризику серцево-судинних ускладнень за умов ІР є протромботичний стан, який обумовлений порушенням балансу між про- та антикоагулянтами та високою реактивністю тромбоцитів. Дослідження пацієнтів із ІР, як за наявності ЦД, так і за його відсутності, виявили у них підвищений рівень інгібітора 1 активатора плазміногену (PAI-1), фібриногену

та тромбоксану В₂, а також збільшення маси тромбоцитів, їх адгезивної та агрегаційної здатності [79, 80].

Встановлено, що утримання самців та оваріектомованих самиць щурів на ВЖД призводить до суттєвого підвищення швидкості агрегації тромбоцитів, а також до збільшення ступеня їх агрегації у порівнянні з контрольними тваринами [38, 81]. Також було показано підвищення рівня фібриногену в плазмі крові та подовження протромбінового часу у мишей та щурів, яких утримували на ВЖД [82, 83].

4.6. Показники оксидативного стресу

На сьогодні відомо, що оксидативний стрес супроводжує розвиток низки захворювань людини, таких як атеросклероз, діабет, гіпертензія, старіння, хвороба Альцгеймера, ниркові захворювання та рак. Також існують переконливі докази того, що оксидативний стрес є єдиним патогенетичним механізмом основних чинників ризику серцево-судинної патології, які складають МС [84, 85].

Знешкодження активних форм кисню (АФК) здійснює потужна система антиоксидантного захисту, яка складається з неферментативної та ферментативної ланок. Неферментативна система включає гідрофільні та гідрофобні низькомолекулярні антиоксиданти, такі як глутатіон, аскорбінова кислота, цитохром *c*, відновлений коензим Q та α -токоферол. Ферментативний компонент включає супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу та білки групи пероксиредоксинів, а також ферменти, які залучені до відновлення глутатіону та тіолових груп білків – глутатіонредуктазу, глутатіон-S-трансферазу, тіоредоксинредуктазу, тіоредоксини та глуторедоксини. У структурно та функціонально неушкоджених клітинах підтримується баланс між продукцією та інактивацією АФК, порушення якого, за рахунок гіперпродукції АФК та/або зниження активності системи антиоксидантного захисту, призводить до розвитку оксидативного стресу.

При визначенні інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яку

оцінювали за рівнем його продуктів, було показано, що утримання самців щурів на ВЖД у порівнянні зі стандартною дієтою призводить до підвищення рівня дієнових кон'югатів у сироватці крові та серцевому м'язі, а також вмісту ТБК-активних продуктів у печінці. Дослідження стану системи антиоксидантного захисту в печінці та серцевому м'язі показали, що посилення ПОЛ у цих органах супроводжується підвищенням активності супероксиддисмутази [23, 25]. Утримання оварієктомованих самиць щурів на ВЖД також призводило до посилення вільно-радикальних процесів у серцевому м'язі, про що свідчило збільшення вмісту дієнових кон'югатів у даному органі [24, 25, 38]. Також встановлено, що утримання оварієктомованих тварин на дієті з високим вмістом цукрози спричиняє посилення ПОЛ у сироватці крові та серцевому м'язі, на що вказує значне підвищення у них рівня дієнових кон'югатів у порівнянні з контрольною групою [19, 20].

Оскільки мітохондріальна дисфункція асоційована з посиленням продукції АФК та розвитком цілої низки патологічних процесів, які призводять до ІР, особливий інтерес становить визначення стану окисно-відновлювального балансу в мітохондріях серця експериментальних тварин. Виявлено, що утримання тварин на ВФД призводить до дворазового підвищення вмісту гідропероксидів ліпідів у мітохондріях серця щурів, зниження рівня відновленого глутатіону та зниження активності мітохондріальної ізоформи супероксиддисмутази [16, 54].

4.7. Показники функціонального стану серцево-судинної системи

Електрокардіографія. Відомо, що одним із наслідків ІР за умов ЦД та/або ожиріння є адаптивна гіпертрофія серцевого м'яза, яка призводить до порушення скорочувальної функції серця та зменшення фракції серцевого викиду [86, 87].

Оцінку функціонального стану серця щурів із МС, індукованим ВКД, проводять за електрокардіографічними показниками. На електрокардіограмах, отриманих у трьох стандартних відведеннях від кінцівок (I, II, III), оцінюють

тривалість інтервалів, висоту, полярність та форму зубців, частоту серцевих скорочень та систолічний показник.

При дослідженні функціонального стану серцево-судинної системи у щурів із МС, індукованим ВФД, було виявлено збільшення частоти серцевих скорочень, що є індикатором синусової тахікардії. Окрім того, у дослідних тварин спостерігали скорочення інтервалу QT, який характеризує електричну систолу серця та діастолічного інтервалу TP, а також підвищення показника QT/TP, який відображає відношення тривалості систоли шлуночків до діастоли. Характер змін інтервалів QT, TP та QT/TP в експериментальних тварин свідчить про прискорення деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків, тобто про збільшення напруги серця. Подовження інтервалу PQ, яке спостерігали у тварин за умов ВФД, може бути наслідком погіршення атріовентрикулярної провідності міокарда за умов даної моделі МС. Збільшення амплітуди зубця T у II та III відведенні, а також поява дво- та трифазних зубців T у щурів, яких утримували на ВФД, може свідчити про розвиток ішемії у субендокардіальних шарах серцевого м'яза [88, 89, 90].

Визначення артеріального тиску в експериментальних тварин. Результати численних експериментальних та клінічних досліджень свідчать про тісний зв'язок між ожирінням та гіпертензією. Так, показано, що в США серед пацієнтів із ожирінням гіпертензію спостерігають у кожній третій особі, тоді як у пацієнтів із нормальною масою – у кожній п'ятій [91]. В той же час, діагностика та моніторинг гіпертензії у пацієнтів із надлишковою масою тіла часто ускладнюється через неможливість точного вимірювання артеріального тиску, що у поєднанні з труднощами лікування мультифакторної гіпертензії за умов ожиріння призводить до високого ризику інвалідизації та смертності у даній групі осіб [92].

Одним із основних етапів патогенезу гіпертензії за умов ожиріння є розвиток ендотеліальної дисфункції, яка є наслідком різноманітних чинників МС, зокрема IP, прозапального стану, посиленої секреції адипокінів, оксидативного стресу, активації симпатичної нервової системи та ренін-

ангіотензин-альдостеронової системи [93]. Більшість цих чинників взаємозв'язані та посилюють одне одного, що в результаті призводить до порушення функції ендотелію судин, змін гемодинаміки та підвищення кров'яного тиску.

Показано, що у щурів та мишей, яких утримували на ВЖД та комбінованій ВКД, спостерігається підвищення систолічного тиску [94, 95, 96]. Окрім того, ВФД із високим вмістом солі також призводить до підвищення артеріального тиску у щурів порівняно з контрольними тваринами [97].

Таким чином, до основних переваг використання експериментальних моделей при дослідженні МС можна віднести здатність контролювати функціональні, біохімічні та морфологічні зміни в різних органах лабораторних тварин, що дозволяє розширити сучасні уявлення про патогенез захворювання та розробити оптимальні схеми профілактики та терапії, зокрема із залученням нових ефективних та безпечних фармакологічних засобів.

При цьому, головними критеріями вибору експериментальної моделі МС, окрім подібності до патофізіологічних ознак синдрому ІР у людини, мають бути простота, надійність, відтворюваність та відсутність суттєвих недоліків.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus [Text] / P. W. Wilson, R. B. D'Agostino, H. Parise [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 20. – P. 3066–3072.
2. Мищенко, Л. А. Метаболический синдром [Текст] / Л. А. Мищенко // *Здоров'я України*. – 2007. – № 10. – С. 24–25.
3. Reaven, G. M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease [Text] / G. M. Reaven // *Panminerva med.* – 2005. – Vol. 47, № 4. – P. 201–210.
4. Alberti, G. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Text] / G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw. – Brussels : IDF Communications, 2006. – 24 p.
5. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome [Electronic resource] / J. Kaur // *Cardiol. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – Article 943162. – 21 p. – Available from : <https://doi.org/10.1155/2014/943162>.
6. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) [Text] / Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486–2497.
7. Bonomini, F. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress [Text] / F. Bonomini, L. F. Rodella, R. Rezzani // *Aging Dis.* – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 109–120.
8. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis [Text] / K. Esposito, P. Chiodini, A. Colao [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 11. – P. 2402–2411.
9. Khitan, Z. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension [Electronic resource] / Z. Khitan, D. H. Kim // *J. Nutr. Metab.* – 2013. – Vol. 2013. – Article 682673. – 12 p. – Available from :

<https://doi.org/10.1155/2013/682673>.

10. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels [Text] / M. E. Bocarsly, E. S. Powell, N. M. Avena, B. G. Hoebel // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2010. – Vol. 97, № 1. – P. 101–106.
11. Malik, V. S. Fructose and cardiometabolic health: what the evidence from sugar-sweetened beverages tells us [Text] / V. S. Malik, F. B. Hu // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 14. – P. 1615–1624.
12. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats [Electronic resource] / U. G. M. Castro, R. A. S. Santos, M. E. Silva [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2013. – Vol. 12. – Article 136. – 11 p. – Available from : <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-136>.
13. Nonalcoholic steatohepatitis: lessons from different diet-induced animal models [Text] / A. Schultz, D. C. Magliano, I. Bringhenti [et al.] // *J. Diabetes Metab. Disord. Control.* – 2014. – Vol. 1, № 3. – P. 59–67.
14. Animal models of metabolic syndrome: a review [Electronic resource] / S. K. Wong, K. Chin, F. H. Suhaimi [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond.)*. – 2016. – Vol. 13. – Article 65. – 12 p. – Available from : <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12986-016-0123-9>.
15. Протективний ефект похідного естрадіолу ПЕ0607 щодо розвитку метаболічних проявів синдрому IP, індукованого високофруктозною дієтою у оварієктомованих щурів [Текст] / К. В. Таран, Н. І. Горбенко, О. В. Іванова, Ф. Г. Яременко // *Пробл. ендокрин. патології*. – 2011. – № 1. – С. 32–39.
16. Вплив таурин-вмісного препарату Кратал на оксидантний статус мітохондрій серця щурів із метаболічним синдромом [Текст] / Н. І. Горбенко, Т. С. Звягіна, О. Ю. Боріков, А. С. Шаламай // *Ендокринологія*. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 594-598.
17. Softic, S. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver

- disease [Text] / S. Softic, D. E. Cohen, C. R. Kahn // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 1282–1293.
18. Early endocrine and molecular changes in metabolic syndrome models [Text] / C. Larqué, M. Velasco, V. Navarro-Tableros [et al.] // *IUBMB Life.* – 2011. – Vol. 63, № 10. – P. 831–839.
19. Особливості метаболічних проявів синдрому IP за умов дефіциту естрогенів у щурів [Текст] / Н. І. Горбенко, С. В. Оксененко, О. Ю. Боріков [та ін.] // *Практ. медицина.* – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 118–126.
20. Боріков, О. Ю. Вплив кверцетину на метаболічні прояви синдрому IP за умов дефіциту естрогенів [Текст] / О. Ю. Боріков, Н. І. Горбенко // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2009. – № 2. – С. 65–71.
21. Panchal, S. K. Rodent models for metabolic syndrome research [Electronic resource] // S. K. Panchal, L. Brown // *J. Biomed. Biotech.* – 2011. – Vol. 2011. – Article 351982. – 14 p. – Available from : <https://doi.org/10.1155/2011/351982>.
22. Mice long-term high-fat diet feeding recapitulates human cardiovascular alterations: an animal model to study the early phases of diabetic cardiomyopathy [Electronic resource] / S. D. Calligaris, M. Lecanda, F. Solis [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, Issue 4. – P. e60931. – 10 p. – Available from : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060931>.
23. Боріков, О. Ю. Вплив кверцетину на розвиток синдрому IP у самців щурів за умов високожирової дієти [Текст] / О. Ю. Боріков, Н. І. Горбенко // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2009. – № 4. – С. 64–70.
24. Вплив похідного естрадіолу ПЕ0607 на метаболічні прояви синдрому IP за умов гіпоестрогенії у щурів [Текст] / Н. І. Горбенко, К. В. Таран, О. Ю. Боріков [та ін.] // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2009. – № 3. – С. 78–86.
25. Вплив таурин-вмісного препарату «Кратал» на розвиток метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою [Текст] / Т. С. Звягіна,

- Н. І. Горбенко, О. Ю. Боріков, А. С. Шаламай // Пробл. ендокрин. патології. – 2013. – № 2. – С. 67–73.
26. Buettner, R. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents [Text] / R. Buettner, J. Scholmerich, L. C. Bollheimer // Obesity (Silver Spring). – 2007. – Vol. 15, № 4. – P. 798–808.
27. Metabolic syndrome and inflammation in adipose tissue occur at different times in animals submitted to a high-sugar/fat diet [Electronic resource] / F. Valentini Francisqueti, A. Ferreira Nascimento, I. Otávio Minatel [et al.] // J. Nutr. Sci. – 2017. – Vol. 6. – P. e41. – 8 p. – Available from : <https://doi.org/10.1017/jns.2017.42>.
28. Metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women with type 2 diabetes: loss of protective effects of premenopausal status [Electronic resource] / M. Nakhjavani, M. Imani, M. Larry [et al.] // J. Diabetes Metab. Disord. – 2014. – Vol. 13, № 1. – Article 102. – 6 p. – Available from : <https://doi.org/10.1186/s40200-014-0102-5>.
29. Misra, A. Obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes in developing countries: role of dietary fats and oils [Text] / A. Misra, N. Singhal, L. Khurana // J. Amer. Coll. Nutr. – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 289–301.
30. Diet & insulin resistance: a review & Asian Indian perspective [Text] / S. Isharwal, A. Misra, J. S. Wasir, P. Nigam // Indian J. Med. Res. – 2009. – Vol. 129, № 5. – P. 485–499.
31. Associations of estrogen and testosterone with insulin resistance in pre- and postmenopausal women with and without hormone therapy [Text] / S. Matsui, T. Yasui, A. Tani [et al.] // Int. J. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 65–70.
32. Eckel, L. A. The ovarian hormone estradiol plays a crucial role in the control of food intake in females [Text] / L. A. Eckel // Physiol. Behav. – 2011. – Vol. 104, № 4. – P. 517–524.
33. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling [Text] / M. H. Faulds, C. Zhao, K. Dahlman-Wright, J. Gustafsson //

- J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 212, № 1. – P. 3–12.
34. Premenopausal women exhibit an inherent protection of endothelial function following a high-fat meal [Text] / R. A. Harris, V. Tedjasaputra, J. Zhao, R. S. Richardson // *Reprod. Sci.* – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 221–228.
35. Effects of estrogens on learning of rats with chronic brain cholinergic deficit in Morris water maze [Text] / T. V. Mukhina, N. N. Lermontova, G. I. Van'kin [et al.] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova.* – 2003. – Vol. 53, № 2. – P. 208-214.
36. Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin [Text] / S. Song, S. Andrikopoulos, C. Filippis [et al.] // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 281, № 2. – P. 275–282.
37. Estradiol derivative PE0607 decreases visceral obesity and improves insulin sensitivity in ovariectomized rats fed on a high fat diet [Текст] / N. Gorbenko, K. Taran, A. Borikov [et al.] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. S245.
38. Боріков, О. Ю. Протективний ефект кверцетину щодо розвитку метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою у оварієктомованих щурів [Текст] / О. Ю. Боріков // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2010. – № 4. – С. 85–93.
39. Оригінальне похідне 17 β -естрадіолу – PE0607 запобігає розвитку метаболічного синдрому у оварієктомованих щурів [Текст] / Н. І. Горбенко, К. В. Таран, О. В. Іванова [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2011. – № 5. – С. 72–74.
40. Звягіна, Т. С. Вплив таурин-вмісного препарату на розвиток вісцерального ожиріння в оварієктомованих щурів із синдромом IP, індукованим високожировою дієтою [Текст] / Т. С. Звягіна, Н. І. Горбенко // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2011. – № 4. – С. 79–83.
41. Ford, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey [Text] / E. S. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287, № 3. –

- P. 356–359.
42. Schindler, A. E. Thyroid function and postmenopause [Text] / A. E. Schindler // *Gynecol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 79–85.
 43. Development of Wistar rat model of insulin resistance [Text] / A. Jing, N. Wang, M. Yang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, № 24. – P. 3675–3679.
 44. Протективний ефект нового похідного 17 β -естрадіолу – ПЕ0607 щодо розвитку метаболічного синдрому на тлі гіпотиреозу в оваріектомованих щурів [Текст] / Н. І. Горбенко, К. В. Таран, О. Ю. Боріков [та ін.] // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2012. – № 1. – С. 55–62.
 45. Таран, К. В. Особливості розвитку метаболічного синдрому за умов дефіциту естрогенів та його фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) [Текст] : автореферат дис. ... канд. біол. наук : 14.01.14 – ендокринологія / Таран Катерина Вікторівна ; Держ установа «Ін-т пробл. ендокрин. патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». – Х., 2013. – 24 с.
 46. Artinano, A. A. Experimental rat models to study the metabolic syndrome [Text] / A. A. Artiñano, M. M. Castro // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 102, № 9. – P. 1246–1253.
 47. Suganami, T. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling [Text] / T. Suganami, Y. Ogawa // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 88, № 1. – P. 33–39.
 48. Mattu, H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease [Text] / H. S. Mattu, H. S. Randeve // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 216, № 1. – P. T17–T36.
 49. Jung, U. J. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease [Text] / U. J. Jung, M. S. Choi // *Int. J. Molec. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 6184–6223.
 50. Cardiovascular changes in animal models of metabolic syndrome [Electronic resource] / A. M. Lehnen, B. Rodrigues, M. C. Irigoyen [et al.] // *J. Diabetes*

- Res. – 2013. – Vol. 2013. – Article 761314. – 11 p. – Available from : <https://doi.org/10.1155/2013/761314>.
51. A rodent model of rapid-onset diabetes induced by glucocorticoids and high-fat feeding [Text] / Y. Shpilberg, J. L. Beaudry, A. D'Souza [et al.] // *Dis. Model. Mech.* – 2015. – Vol. 5, № 5. – P. 671–680.
 52. Katagiri, H. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals [Text] / H. Katagiri, T. Yamada, Y. Oka // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101, № 1. – P. 27–39.
 53. Trayhurn, P. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ [Text] / P. Trayhurn, J. H. Beattie // *Proc. Nutr. Soc.* – 2001. – Vol. 60. № 3. – P. 329–339.
 54. Боріков, О. Ю. Експериментальне обґрунтування застосування кверцетину для корекції метаболічних проявів синдрому IP [Текст] : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 14.01.14 / Боріков Олексій Юрійович ; Держ. установа «Ін-т пробл. ендокрин. патології ім. В. Я. Данилевського АМН України». – Х., 2011. – 22 с.
 55. Звягіна, Т. С. Експериментальне обґрунтування ефективності застосування комбінованого таурин-вмісного препарату для профілактики та лікування метаболічного синдрому та діабетичної нефропатії [Текст] : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 14.01.14 / Звягіна Тетяна Сергіївна ; Держ. установа "Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України". – К., 2016. – 26 с.
 56. The estrogen receptor α -selective agonist propyl pyrazole triol improves glucose tolerance in ob/ob mice; potential molecular mechanisms [Text] / L. Lundholm, G. Bryzgalova, H. Gao [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 199, № 2. – P. 275–286.
 57. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp [Text] / A. Akinmokun, P. L. Selby, K. Ramaiya [et al.] // *Diabet. Med.* – 1992. – Vol. 9, № 5. – P. 432–437.

58. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats [Text] / L. C. Antunes, J. L. Elkfury, M. N. Jornada [et al.] // Arch. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 60, № 2. – P. 138–142.
59. Fructosamine test-plus, a modified fructosamine assay evaluated [Text] / J. Baker, P. Metcalf, R. Scragg, R. Johnson // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37, № 4. – P. 552–556.
60. Fructosamine and glycated haemoglobin in the assessment of long term glycaemic control in diabetes [Text] / J. P. Shield, K. Poyser, L. Hunt, C. A. Pennock // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 71, № 5. – P. 443–445.
61. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging [Text] / L. S. Szczepaniak, R. L. Dobbins, G. J. Metzger [et al.] // Magn. Reson. Med. – 2003. – Vol. 49, № 3. – P. 417–423.
62. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice [Text] / C. Christoffersen, E. Bollano, M. L. Lindegaard [et al.] // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144, № 8. – P. 3483–3490.
63. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action [Text] / D. Pan, S. Lillioja, A. Kriketos [et al.] // Diabetes. – 1997. – Vol. 46, № 6. – P. 983–988.
64. Carr, M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause [Text] / M. C. Carr // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2404–2411.
65. Fructose induced insulin-resistance and elevated plasma triglyceride in rats [Text] / A. W. Thorburn, L. H. Storlien, A. B. Jenkins [et al.] // Amer. J. Clin. Nutr. – 1989. – Vol. 49, № 6. – P. 1155–1163.
66. Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension [Text] / C. Catena, G. Giacchetti, M. Novello [et al.] // Amer. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16, № 11. – P. 973–978.
67. Hogarth, C. A. Genomic evidence for the absence of a functional cholesterylester transfer protein gene in mice and rats [Text] / C. A. Hogarth,

- A. Roy, D. L. Ebert // *Comp. Biochem. Physiol. B, Biochem. Molec. Biol.* – 2003. – Vol. 135, № 2. – P. 219–229.
68. Cardiometabolic Alterations in Wistar Rats on a Six-Week Hyperlipidic, Hypercholesterolemic Diet [Text] / D. Crege, A. M. Miotto, F. Borghi [et al.] // *Int. J. of Cardiovascular Sciences.* – 2016. – Vol. 29, №5. – P. 362-369.
69. Reduced high density lipoprotein cholesterol in human cholesteryl ester transfer protein transgenic mice [Text] / L. B. Agellon, A. Walsh, T. Hayek [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266, № 17. – P. 10796–10801.
70. Mancuso, P. The role of adipokines in chronic inflammation [Text] / P. Mancuso // *Immunotargets Ther.* – 2016. – Vol. 5. – P. 47–56.
71. Fain, J. N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells [Text] / J. N. Fain // *Vitam. Horm.* – 2006. – Vol. 74. – P. 443-477.
72. Saltiel, A. R. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease [Text] / A. R. Saltiel, J. M. Olefsky // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 1–4.
73. TLR4 links innate immunity and fatty acid–induced insulin resistance [Text] / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 11. – P. 3015–3025.
74. Козар, В. В. Вплив сполук з імуномодулюючими властивостями на рівень С-реактивного білка у оваріектомованих щурів з метаболічним синдромом [Текст] / В. В. Козар // *Імунологія та алергологія.* – 2010. – № 1 (1). – С. 133.
75. Вплив похідного 17 β -естрадіолу ПЕ0607 на рівень С-реактивного білка в сироватці крові щурів з експериментальним постменопаузальним метаболічним синдромом [Текст] / Н. І. Горбенко, В. В. Козар, К. В. Таран, О. В. Іванова // *Експеримент. і клін. медицина.* – 2011. – № 4 (53). – С. 22–27.
76. Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity [Text] /

- E. Maury, K. Ehala-Aleksejev, Y. Guiot [et al.] // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293, № 3. – P. E656–E665.
77. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells [Text] / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 18. – P. 2165–2168.
78. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment [Text] / J. Amar, C. Chabo, A. Waget [et al.] // EMBO Molec. Med. – 2011. – Vol. 3, № 9. – P. 559–572.
79. Influencing factors in quantitative measurement using activated platelet levels and platelet-activating capacity for the assessment of thrombosis in pre-metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus [Text] / K. Okano, K. Shitamoto, M. Araki [et al.] // Nurs. Health Sci. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 69–78.
80. Grandl, C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome [Text] / G. Grandl, C. Wolfrum // Semin. Immunopathol. – 2018. – Vol. 40, № 2. – P. 215–224.
81. Оцінка тромбоцитарного компонента гемостазу у щурів з метаболічним синдромом на тлі дефіциту естрогенів [Текст] / Н. І. Горбенко, С. В. Оксененко, О. В. Іванова [та ін.] // Пробл. ендокрин. патології. – 2010. – № 3. – С. 64–68.
82. Mice with diet-induced obesity demonstrate a relative prothrombotic factor profile and a thicker aorta with reduced ex-vivo function [Text] / A. G. Uner, C. Unsal, H. Unsal [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 257–266.
83. Fruit vinegars attenuate cardiac injury via anti-inflammatory and anti-adiposity actions in high-fat diet-induced obese rats [Text] / A. Bounihi, A. Bitam, A. Bouazza [et al.] // Pharm. Biol. – 2017. – Vol. 55, № 1. – P.43–52.
84. Roberts, C. K. Oxidative stress and metabolic syndrome [Text] / C. K. Roberts, K. K. Sindhu // Life Sci. – 2009. – Vol. 84, № 21–22. – P. 705–712.

85. Fearon, I. M. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight [Text] / I. M. Fearon, S. P. Faux // *J. Molec. Cell. Cardiol.* – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 372–381.
86. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance [Text] / J. A. Chirinos, P. Segers, M. L. De Buyzere [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 1. – P. 91–98.
87. Comparison of left ventricular hypertrophy, fibrosis and dysfunction according to various disease mechanisms such as hypertension, diabetes mellitus and chronic renal failure [Text] / Y. S. Koh, H. O. Jung, M. W. Park [et al.] // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 127–134.
88. Іванова, О. В. Вплив дефіциту естрогенів та метаболічного синдрому на функціональний стан серцево-судинної системи у щурів [Текст] / О. В. Іванова // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2011. – № 1. – С. 40–46.
89. Іванова, О. В. Вплив метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, на функціональний стан серцево-судинної системи у самців щурів [Текст] / О. В. Іванова // *Експеримент. і клін. медицина.* – 2012. – № 1. – С. 71–74.
90. Вплив комплексного препарату «Кратал» на функціональний стан серцево-судинної системи у щурів із метаболічним синдромом [Текст] / О. В. Іванова, Т. С. Звягіна, Н. І. Горбенко, А. С. Шаламай // *Пробл. ендокрин. патології.* – 2015. – № 2. – С. 94–100.
91. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999–2010 [Text] / S. Saydah, K. M. Bullard, Y. Cheng [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. – Vol. 22, № 8. – P. 1888–1895.
92. Cohen, J. B. Hypertension in obesity and the impact of weight loss [Electronic resource] / J. B. Cohen // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 10. – Article 98. – 16 p. – Available from : <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0912-4>.
93. Seravalle, G. Obesity and hypertension [Text] / G. Seravalle, G. Grassi //

Pharmacol. Res. – 2017. – Vol. 122. – P. 1–7.

94. Differential effects of high sugar, high lard or a combination of both on nutritional, hormonal and cardiovascular metabolic profiles of rodents [Electronic resource] / A. M. Matias, W. M. Estevam, P. M. Coelho [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 8. – P. E1071. – 13 p. – Available from : <https://doi.org/10.3390/nu10081071>.
95. Bhandarkar, N. S. Chlorogenic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced cardiovascular, liver, and metabolic changes in rats [Text] / N. S. Bhandarkar, L. Brown, S. K. Panchal // *Nutr. Res.* – 2019. – Vol. 62. – P. 78–88.
96. Impact of high-fat diet on vasoconstrictor reactivity of white and brown adipose tissue resistance arteries [Text] / S. Hazra, G. D. Henson, R. C. Bramwell [et al.] // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2019. – Vol. 316, № 3. – P. H485–H494.
97. Bilateral renal cryodenervation decreases arterial pressure and improves insulin sensitivity in fructose-fed Sprague-Dawley rats [Text] / T. Soncrant, D. Kommenov, W. H. Beierwaltes [et al.] // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, № 3. – P. R529–R538.