

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПІДХОДІВ У ВІДТВОРЕННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

(м. Дніпропетровськ)

Дослідження є частиною планової НДР кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» на тему: «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах експериментальних патологічних станів», № держ. реєстрації 0114U000935.

Вступ. Метаболічний синдром (МС) на сьогоднішній день є однією з пріоритетних та соціально значущих проблем сучасної медицини, що привертає увагу широкого кола спеціалістів з усього світу – кардіологів, ендокринологів, терапевтів, генетиків, лікарів загальної практики та ін. За останні 10 років було опубліковано тисячі наукових праць з різних аспектів МС. Це обумовлено широким поширенням МС як серед дітей, так і серед дорослих. За даними літератури поширення МС в розвинених країнах серед людей віком від 40 до 75 років складає 10-35% [3, 30]. Наведені показники обумовлені особливостями способу життя, вживанням шкідливих для організму продуктів харчування, сучасними незбалансованими схемами харчування (переїдання з переважанням в раціоні тваринних жирів і легкозасвоюваних вуглеводів), які пов'язані зі значним ростом ожиріння, зниженням фізичної активності [3]. Даний симптомокомплекс характеризується порушеннями різних систем організму, в тому числі регуляції жирового, білкового, вуглеводного та інших видів обміну [17].

Як відомо, МС прискорює розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних розладів, призводить до порушень вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну та гемостазу, цукрового діабету (ЦД) II типу, прогресування атеросклерозу (АС) та його ускладнень, а отже, знижує тривалість життя пацієнтів [8, 29, 32].

На сьогоднішній день немає єдиної думки щодо першопричини метаболічних порушень в патогенезі МС. Вважається, що спадкова схильність до інсулінорезистентності (ІР) та ожиріння у поєднанні з низькою фізичною активністю та надмірним харчуванням визначає розвиток ожиріння

і тканинної ІР і, як наслідок, компенсаторної гіперінсулінемії (ГІ) з подальшим розвитком порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і формуванням МС [17, 30].

Глюкоза є основним енергетичним субстратом та речовиною, що використовується організмом для синтезу органічних кислот, замінних амінокислот, глікопротеїнів, гліколіпідів та інших сполук. Тому вміст глюкози в крові людини підтримується на певному рівні незалежно від його віку і статі. Порушення метаболізму глюкози є однією з ланок розвитку ІР, що варіює від порушення толерантності до глюкози до ЦД II типу [13, 17, 29]. На ранніх стадіях розвитку МС спостерігаються стрибки концентрації глюкози в крові – від гіперглікемії після прийому їжі до гіпоглікемії через кілька годин після прийому їжі та в стані натще. На пізніх стадіях розвитку МС відзначається стійке збільшення рівня глюкози в крові натще. Саме тому є доцільність розглядати МС як стадію переддіабету (**рис. 1**).

Вивчення проблем, пов'язаних з розвитком та перебігом МС, у певній мірі може залежати від можливостей відтворення цього патологічного стану в експерименті, адже моделювання є важливим для розуміння механізмів прогресування складових симптомів захворювання, можливого втручання, критеріїв діагностування, створення та тестування можливих схем терапевтичних втручань [26].

В оглядовій частині даної роботи ми наводимо аналіз та узагальнення вітчизняних та зарубіжних джерел інформації за останні роки щодо дієтичного відтворення МС, а в експериментальній частині роботи наводимо результати власних досліджень

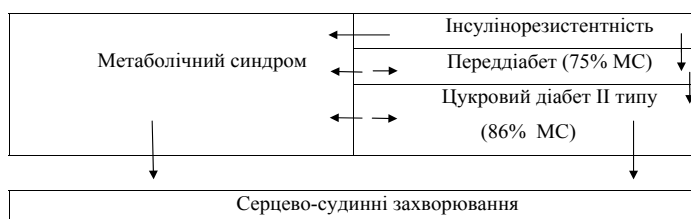


Рис. 1. Взаємовідносини між МС, ІР, переддіабетом та діабетом II типу [13]. При метаболічному синдромі, розвивається ІР, а пізніше ЦД II типу. Близько 75% людей з переддіабетом та 86% людей з діабетом II типу мають МС.

по моделюванню МС у щурів розчинами фруктози різної концентрації.

Широка поширеність МС у людей означає, що існує нагальна потреба дослідження причин появи та прогресування даного симптомокомплексу. При вивченні патогенезу МС доцільно використувати дієто-індуковані моделі цього стану у тварин, що здатні імітувати всі аспекти захворювань людини та розвиток основних ознак МС, зокрема ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії. Відомо, що в якості об'єктів досліджень експериментальних еквівалентів захворювань людини (гіпертонії, діабету, ожиріння) протягом багатьох років використовують гризунів [1, 2, 925, 28]. Відтворення патологічних станів на тваринах стало корисним інструментом у вивченні різних генетичних, поведінкових та фармакологічних чинників, які відіграють важливу роль в моделюванні патологічних змін в організмі людини. Використання різних моделей дає можливість детально керувати раціоном харчування та фізичною активністю тварин, а також проводити гістологічні дослідження МС. Водночас короткий репродуктивний цикл гризунів (21 день вагітності), їх висока народжуваність, невеликий розмір роблять їх зручними для використання в експерименті [28].

Раціон харчування є важливим фактором здорового способу життя. Харчування підтримує обмінні процеси на постійному рівні, забезпечує енергією в результаті окиснення білків, жирів та вуглеводів. Сучасне харчування, особливо в західних країнах, багате вуглеводами, такими як фруктоза і сахароза, а також насиченими жирами. Саме це призвело до збільшення росту так званих «захворювань цивілізації» в тому числі МС, ССЗ та безалкогольної жирової хвороби печінки [10, 18]. За даними літератури основними дієто-індукованими моделями, які використовуються для вивчення МС у щурів, є дієти з високим вмістом вуглеводів, дієти з високим вмістом жирів та дієти, що поєднують високий вміст вуглеводів та жирів. Різні комбінації харчових компонентів, багатих на вуглеводи та жири, були досліджені експериментально на гризунах, щоб наблизитися до ознак і симптомів МС у людини.

Вуглеводні дієти. Основними дієтичними моделями в експериментальних умовах, що використовуються в практиці є сахарозо-індуковані та фруктозо-індуковані моделі, що включають різні варіації в залежності від типу включених вуглеводів та їх відсоткового вмісту у раціоні [1, 10, 18].

Сахарозо-індукований МС. Сахароза, як дієтичне джерело фруктози, була використана для моделювання людського МС у тварин. При моделюванні МС сахарозою отримані різні результати, особливо з ожирінням [7, 10]. У дослідженні Xie F. та ін. встановлено, що сахароза індукує ліпогенез у щурів, а також збільшує концентрацію глюкози, тригліцеридів, інсуліну і вільних жирних кислот у плазмі [31]. Водночас Pranprawit A. та ін. у дослідженнях з використанням сахарози показали, що наряду зі збільшенням ваги щурів спостерігалися й інші ознаки МС, а саме

порушення толерантності до глюкози, збільшення рівнів ліпідів, глюкози натще та концентрації інсуліну в крові [24]. У свою чергу Carvajal-Zarrabal O. та ін. встановили, що використання 30 % розчину сахарози протягом 16 тижнів для моделювання МС призводило до достовірних змін маси тіла щурів, а також вмісту глюкози та тригліцеридів у плазмі в порівнянні з інтактними тваринами [7].

Фруктозо-індукований МС. Деякі дієтологи вважають, що фруктоза більш безпечна, ніж сахароза для людей з МС, бо вона не впливає на рівень глюкози в крові [25]. До організму людини фруктоза переважно надходить з цукром, фруктами, медом, кондитерськими виробами та солодкими напоями. Встановлено, що даний моносахарид викликає порушення метаболізму в печінці та призводить до розвитку інсулінорезистентності, АГ та дисліпідемії. На відміну від глюкози хронічне споживання фруктози може призводити до розвитку всіх характерних компонентів МС, зокрема ожиріння, гіперглікемії, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперурікемії, гіпертензії, інтолерантності до вуглеводів і дисліпідемії [6, 15]. Також визначено, що використання рафінованих вуглеводів, таких як високофруктозний кукурудзяний сироп і сахароза, призводило до збільшення маси тіла, підвищення рівня циркулюючих тригліцеридів і розвитку резистентності до інсуліну у людей і тварин [6, 25, 26].

Згідно численних літературних даних, переважно дієти з високим вмістом фруктози (50-70 %) викликали метаболічні порушення аналогічні МС, в тому числі ІР та гіпертензію [16, 28]. Зокрема дослідження Park D. Y. та ін. з використанням 70 % високофруктозної дієти, показали достовірні зміни показників МС: підвищення концентрації глюкози, інсуліну, тригліцеридів, загального холестерину та ліпідів, розвиток оксидативного стресу, зростання маси печінки у порівнянні з контролем [23]. Водночас дієти з невисоким вмістом фруктози (до 10 %) не призводили до гіпертригліцеридемії, жирової дистрофії чи змін толерантності до глюкози, або ж викликали їх після більш тривалого використання [15, 21, 25].

МС, індукований високим вмістом жирів. Дієти за вмістом жирів можна розділити на три групи:

- з низьким вмістом жирів або нежирні – ті дієти, в яких вміст жирів складає 10-30 % калорій (LFD – low fat diet);
- з високим вмістом жирів – ті, в яких жири складають 30-50 % загальної калорійності дієти (HFD – high fat diet);
- з дуже високим вмістом жирів – ті дієти, в яких споживання жирів перевищує 50 % її калорійності (VHFD – very high fat diet).

Дієти з високим вмістом жирів використовувалися протягом багатьох десятиліть для моделювання у гризунів ожиріння, дисліпідемії і резистентності до інсуліну. Ускладнення, викликані даною дієтою, нагадують МС людини, і ці ускладнення можуть викликати гіпертрофію і фіброз серця, інфаркт, некроз і стеатоз печінки [1, 10, 18, 31]. Відтворення

вказаної моделі МС запроваджено на використанні дієт з вмістом жиру у діапазоні 20-60 % як у вигляді жиру тваринного походження (свинячий або яловичий жир), так і рослинної олії (оливкова або кокосова олія) [11]. Встановлено, що довгострокове годування експериментальних тварин рослинними і тваринними жирами в кінцевому підсумку призводило до помірної гіперглікемії та порушення толерантності до глюкози [27].

Застосування HFD з метою індукції МС має певні переваги. Зокрема, дана модель легко відтворюється і водночас дає змогу проаналізувати зв'язок між кількістю споживаних жирів, масою тіла та ефектом від використання тих чи інших видів жирів. При цьому вплив HFD і VHFD на масу тіла в цілому залежить від загальної кількості жирів, що потрапляють до організму. Окрім цього у експериментальних тварин, ожиріння яких пов'язане з вказаними дієтами, часто розвиваються й інші елементи МС [14].

МС, індукований високим вмістом вуглеводів і жирів. Дієта з високим вмістом вуглеводів разом з жирами (тваринного або рослинного походження) імітує раціон людини більш повно. Відмінні між собою комбінації за кількістю вуглеводів і жирів були використані в різних дослідженнях. Вміст перших коливається від 5 % до 70 % (в їжу або питну воду, або обидва варіанти одночасно), в той час як вміст жирів становить від 10 % до 60 % [8, 12, 18, 20]. В дослідженнях Xie F. та ін. використання даної моделі харчування у щурів призводило до прогресуючого збільшення маси тіла, абдомінального ожиріння, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, гіперінсулінемії, збільшення вмісту лептину та малондіальдегіду в плазмі і переддіабетичних змін, які в подальшому сприяли розвитку полінейропатії [31]. Подібні результати отримані Lalanza J. та ін., які показали, що після 8 тижнів так званої «західної» моделі харчування у молодих щурів спостерігалися порушення обміну, пов'язані з розвитком МС, такі як гіпертригліцеридемія, гіперглікемія, резистентність до інсуліну [19].

Можна відмітити, що дієти з високим вмістом вуглеводів у поєднанні з високим вмістом жирів нагадують незбалансований раціон харчування людини. У багатьох наукових працях використовують саме цю модель для вивчення МС людини.

Таким чином можна стверджувати, що використання дієт, викликаних високим вмістом вуглеводів та жирів, призводить до відтворення патологічних клінічних проявів, характерних для МС. Водночас наявність такої великої кількості методичних підходів для моделювання МС вказує і на існування недоліків, пов'язаних з їх інтерпретацією. Однією з найбільш вживаних моделей МС є фруктозна дієта у щурів. Однак, достеменно не відомо, яким концентраціям фруктози (низьким чи високим) необхідно надавати перевагу при експериментальному відтворенні МС.

Метою дослідження був порівняльний аналіз підходів у моделюванні метаболічного синдрому у щурів за допомогою тривалого використання розчинів фруктози різної концентрації.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 24 білих щурах-самцях масою 180 – 220 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію (температура повітря: $22 \pm 2^\circ\text{C}$, світлий/темний цикл: 12/12 годин) і розподілених на 3 групи: I – інтактні щури, $n=8$; II – тварини з МС, індукованим 10 % розчином фруктози, $n=8$; III – тварини з МС, індукованим 60 % розчином фруктози, $n=8$. Експериментальний еквівалент метаболічного синдрому відтворювали шляхом повної заміни питної води на 10 % або 60 % розчин фруктози (Galum Ltd, Ізраїль) у відповідних групах протягом 8 тижнів. Масу тварин реєстрували один раз на тиждень протягом всього дослідження.

На 42 добу після початку використання розчинів фруктози проводили глюкозотолерантний тест (ГТТ). Для цього після визначення рівнів глюкози крові натще проводили навантажувальну пробу шляхом внутрішньошлункового введення глюкози із розрахунку 2 г/кг маси тіла. Значення вмісту глюкози у капілярній крові вимірювали на 15, 30, 60, 90 та 120 хвилинах за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США).

На 56 добу дослідження у тварин усіх груп проводили забір венозної крові.

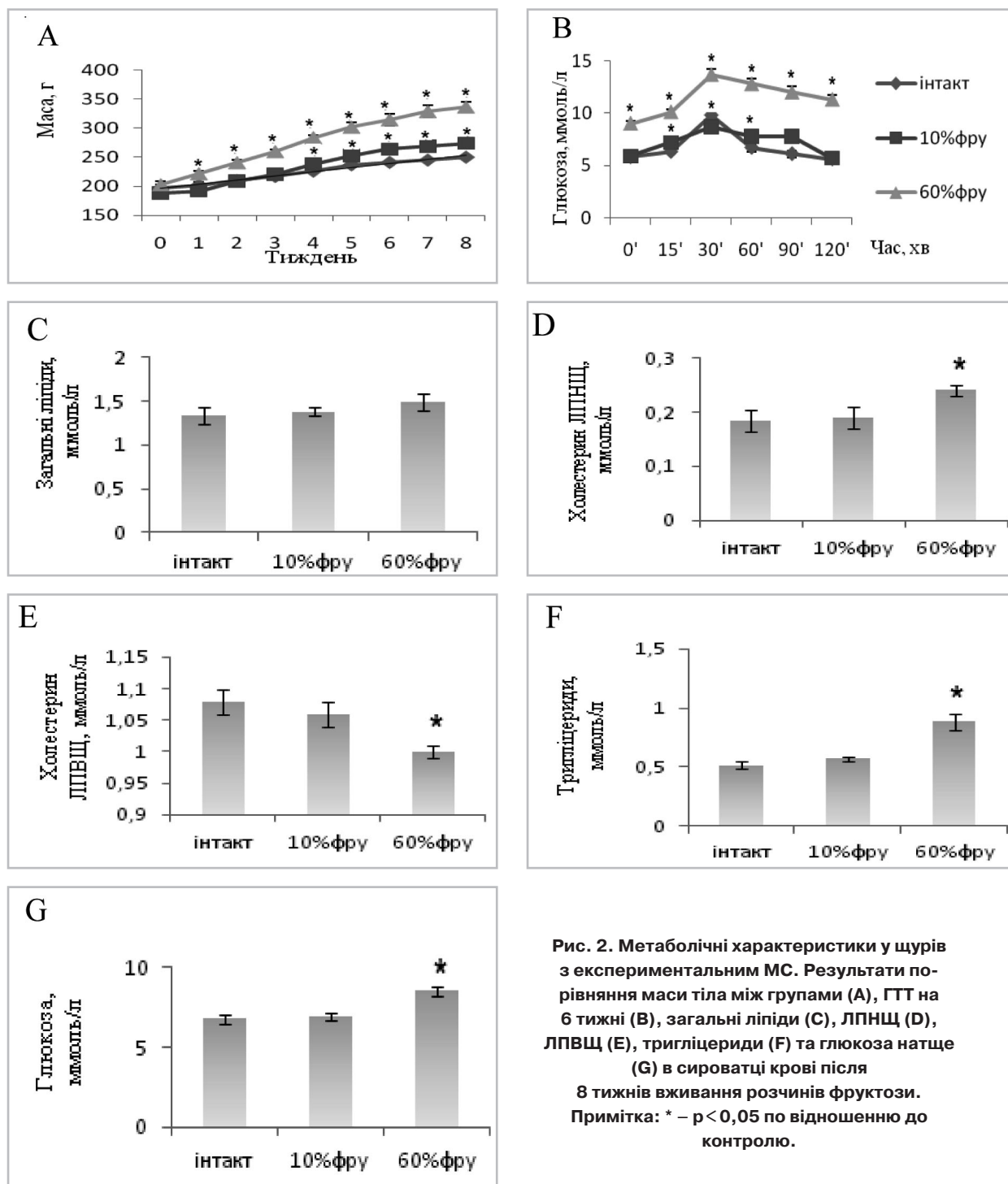
Ліпідний спектр (ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди) та вміст глюкози у сироватці крові визначали за допомогою біохімічного аналізатора HTI BioChem SA (США) та стандартних тест-наборів (High Technology Inc, США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA 6. 1 з використанням середнього арифметичного значення (М), похибки середнього ($\pm m$). Статистичні відмінності між групами порівняння визначалися за допомогою непараметричного U- критерію Манна-Уїтні.

Усі експериментальні процедури здійснені із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р.

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що фруктозна дієта викликала характерні для МС зміни параметрів метаболізму, проте, їх спектр та виразність відрізнялися поміж дослідними групами.

Оцінка змін маси тіла в процесі проведення експерименту показала, що статистично значиме її зростання на 4,4 % ($p < 0,01$) у групі тварин, що отримували 10 % розчин фруктози, спостерігалось через 4 тижні і досягало максимальних значень (+9,8 % ($p < 0,01$)) через 7 тижнів від початку дослідження у порівнянні з інтактними тваринами. У подальшому істотного зростання значень цього критерію не спостерігалось (**рис. 1**). Водночас при використанні 60 % розчину фруктози збільшення маси тіла на 8,3 % ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем, спостерігалось уже через 7 діб від початку експерименту і в



подальшому характеризувалося поступовим зростанням. Максимальні ж розбіжності, що характеризувалися зростанням цього показника на 34,8% ($p < 0,05$), спостерігалися через 8 тижнів від початку експерименту (рис. 2).

Дослідження показали, що в умовах формування МС 10% розчином фруктози суттєвих змін дослідних показників не спостерігалось (рис. 2). Відмічалася лише певна тенденція до зростання на 10,2% ($p > 0,05$) вмісту тригліцеридів.

Більш вагомі відхилення, характерні для цієї патології, були отримані нами при використанні 60% розчину фруктози (рис. 2).

Зокрема, встановлено, що при використанні 60% розчину фруктози, спостерігалось істотне підвищення вмісту тригліцеридів на 70,8% ($p < 0,001$), ЛПНЩ на 30,3% ($p < 0,05$) та загальних ліпідів на 11,2% ($p > 0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами (рис. 2). При чому за даних умов спостерігалось і відповідне зниження рівня ЛПВЩ на 10,2% ($p < 0,05$)

та зростання рівня глікемії на 26 % ($p < 0,001$) в порівнянні з контролем (**рис. 2**).

Отже, завдяки проведеним дослідженням встановлено, що використання протягом 8 тижнів 10 % розчину фруктози у повній мірі не призводить до формування МС, а лише забезпечує розвиток початкових стадій даного симптомокомплексу (помірна гіперглікемія та збільшення маси тіла).

Водночас, збільшення фруктозного навантаження в дієті призводило до характерних порушень метаболізму з формуванням комплексу патологічних змін, типових для МС, а саме – порушення вуглеводного та ліпідного обміну у вигляді гіперглікемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії та збільшення рівня концентрації ЛПНЩ.

Отримані нами дані погоджуються з результатами інших дослідників, зокрема Bursak B. N. та ін., 2014, які досліджували біохімічні зміни показників крові при використанні 60 % розчину фруктози

протягом 9 тижнів. Їх результати показали появу у експериментальних тварин дисліпідемії, зміну рівнів інсуліну та лептину, а також розвиток адіпозу печінки [5].

Висновки. Використання 10 % розчину фруктози впродовж 8 тижнів сприяло помірному збільшенню маси тіла та незначному підвищенню рівня глюкози. Застосування 60 % розчину фруктози мало певні переваги у виразності основних клінічних ознак МС (розвиток гіперглікемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, підвищення концентрації ЛПНЩ). Таким чином, високофруктозна дієта є оптимальною моделлю для експериментального формування МС.

Перспективи подальших досліджень. Проведені нами дослідження дозволяють використовувати моделювання МС 60 % розчином фруктози в експериментальних умовах у щурів для подальшого вивчення можливостей фармакотерапії цього стану.

Література

1. Angelova P. A review on the models of obesity and metabolic syndrome in rats / P. Angelova, N. Boyadjiev // *Trakia journal of sciences*. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 5-12.
2. Animal models as tools for translational research: focus on atherosclerosis, metabolic syndrome and type-II diabetes mellitus / I. Karimi // *Lipoproteins: Role in health and diseases*, book edited by S. Frank, G. Kostner. – Rigeika : InTech, 2012. – P. 509-532.
3. Biro F. Childhood obesity and adult morbidities / F. Biro, M. Wien // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91 №5. – P. 1499s-1505s.
4. Borch-Johnsen K. Epidemiology of the metabolic syndrome / K. Borch-Johnsen // *The Metabolic Syndrome* edited by Beck-Nielsen H. – Springer, 2013. – P. 7-17.
5. Bursac B. High-fructose diet leads to visceral adiposity and hypothalamic leptin resistance in male rats – do glucocorticoids play a role? / B. Bursac, A. Vasiljevic, N. Nestorovic [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 446-455.
6. Cardinali D. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats / D. Cardinali, P. Bernasconi, R. Reynoso, C. Toso [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 2502-2514.
7. Carvajal-Zarrabal O. Avocado oil supplementation modifies cardiovascular risk profile markers in a rat model of sucrose-induced metabolic changes / O. Carvajal-Zarrabal, C. Nolasco-hipolito, M. Guilar-Uscanga [et al.] // *Dis. markers*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-8.
8. de Castro U. G. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats / U. De Castro, R. Dos Santos, M. Silva [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 1-11.
9. Etuk E. Animal models for studying diabetes mellitus / E. Etuk // *Agric. Biol. J. N. Am.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 130-134.
10. Gajda A. Diet-induced metabolic syndrome in rodent models / A. Gajda, M. Pellizzon, M. Ricci [et al.] // *Animal LAB news*. – 2007. – P. 1-8.
11. Ghalami J. Original article: High-fat diet did not change metabolic response to acute stress in rats / J. Ghalami, H. Zardooz, F. Rostamkhani, B. Farrokhi // *EXCLI Journal*. – 2011. – Vol. 10. – P. 205-217.
12. Gong L. Intake of Tibetan hull-less barley is associated with a reduced risk of metabolic related syndrome in rats fed high-fat-sucrose diets / L. Gong, L. Gong, Y. Zhang // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 1635-1648.
13. Grundy S. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds / S. Grundy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 1093-1100.
14. Hao X. Prenatal exposure to lipopolysaccharide combined with pre- and postnatal high-fat diet result in lowered blood pressure and insulin resistance in offspring rats / X. Hao, J. Du, Y. Li, M. Li, S. Zhang // *J. Plos one*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 76-82.
15. Jadhav G. Antihypertensive effect of silymarin on fructose induced hypertensive rats / G. Jadhav, C. Upasani // *Ind. J. Pharm. Edu. Res.* – 2012. – Vol. 46, № 1. – P. 23-28.
16. Jung M. Effect of green tea extract microencapsulation on hypertriglyceridemia and cardiovascular tissues in high fructose-fed rats / M. Jung, P. Seong, M. Kim [et al.] // *J. Nutr. Res. Pract.* – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 366-372.
17. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome / J. Kaur // *Cardiol. Res. Pract.* – 2014. – P. 1-21.
18. Kucera O. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats / O. Kucera, Z. Cervinkova // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 26. – P. 8364-8378.
19. Lalanza J. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behavior / J. Lalanza, A. Caimari [et al.] // *J. Plos one*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 1-9.
20. Lomba A. Obesity induced by a pair-fed high fat sucrose diet: methylation and expression pattern of genes related to energy homeostasis / A. Lomba, F. Milagro, D. Garcna-Dnaz, A. Marti [et al.] // *Lipids in health and disease*. – 2010. – Vol. 60, № 9. – P. 1-10.

21. Mamikutty N. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male wistar rats / N. Mamikutty, Z. Thent, S. Sapri, N. Sahrudin [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-8.
22. Pakdeechote P. Asiatic acid alleviates hemodynamic and metabolic alterations via restoring eNOS/iNOS expression, oxidative stress, and inflammation in diet-induced metabolic syndrome rats / P. Pakdeechote, S. Bunbupha, U. Kukongviriyapan [et al.] // Nutrients. – 2014. – Vol. 6, № 1. P. 355-370.
23. Park D. Dual probiotic strains suppress high fructose-induced metabolic syndrome / D. Park, Y. Ahn, C. Huh [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 274-283.
24. Pranprawit A. Short-term and long-term effects of excessive consumption of saturated fats and/or sucrose on metabolic variables in Sprague Dawley rats: a pilot study / A. Pranprawit, F. Wolber, [et al.] // J. Sci. Food Agric. – 2013. – Vol. 93. – P. 191-197.
25. Rebollo A. Way back for fructose and liver metabolism: Bench side to molecular insights / A. Rebollo, N. Roglans, M. Alegret, J. Laguna // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 45. – P. 6552-6559.
26. Rutledge A. Fructose and the metabolic syndrome : pathophysiology and molecular mechanisms / A. Rutledge, K. Adeli // Nutrition Reviews. – 2007. – Vol. 65, № 6. – P. 13-24.
27. Sabater D. Altered nitrogen balance and decreased urea excretion in male rats fed cafeteria diet are related to arginine availability / D. Sabater, S. Agnelli, S. Arriarón [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-9.
28. Sarasa M. Natural non-transgenic animal models for research in Alzheimer's disease / M. Sarasa, P. Pesini // Curr. Alzheimer. Res. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 171-178.
29. Shin J. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness / J. Shin, J. Lee, S. Lim [et al.] // J. diabetes investig. – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 334-343.
30. Weiss R. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? / R. Weiss, A. Bremner, R. Lustig // Ann. N. -Y. Acad. Sci. – 2013. – Vol. 1281. – P. 1-18.
31. Xie F. High energy diets-induced metabolic and prediabetic painful polyneuropathy in rats / F. Xie, H. Fu, J. Hou [et al.] // J. Plos one. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 1-11.
32. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, лечение // <http://nolipid.ru/metabolicheskisindrom2.html>.

УДК 616-008:613. 2-092. 9

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПІДХОДІВ У ВІДТВОРЕННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Мархонь Н. О., Мамчур В. Й., Жилук В. І., Левих А. Е.

Резюме. Метаболічний синдром (МС) являє собою симптомокомплекс, який включає абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози та/або цукровий діабет II типу, дисліпідемію, інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемію, артеріальну гіпертензію. Відповідно до проаналізованих джерел разом з генетичними моделями у лабораторних тварин існує ряд дієтичних експериментальних моделей МС. Основними моделями, які було розглянуто, є дієти з різним процентним вмістом вуглеводів, жирів, комбіновані дієти зі змінними відношеннями жирів та вуглеводів. Вибір тієї чи іншої моделі МС в значній мірі залежить від поставлених дослідником цілей в експерименті. На нашу думку, доцільним є моделювання метаболічного синдрому високим вмістом фруктози в дієті щурів, що дозволяє отримати у гризунів адекватну модель людського МС, яка є придатною для тестування потенційних терапевтичних втручань.

Ключові слова: метаболічний синдром, переддіабет, ожиріння, щури, дієтичні моделі.

УДК 616-008: 613. 2-092. 9

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОДХОДА В ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Мархонь Н. А., Мамчур В. И., Жилук В. И., Левых А. Э.

Резюме. Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, который включает абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и/или сахарный диабет II типа, дислипидемию, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию. Согласно проанализированным источникам, наряду с генетическими моделями у лабораторных животных существует ряд диетических экспериментальных моделей МС. Основными моделями, которые были рассмотрены, являются диеты с различным процентным содержанием углеводов, жиров, комбинированные диеты с варьирующими отношениями жиров и углеводов. Выбор той или иной модели МС в значительной степени зависит от поставленных исследователем целей в эксперименте. По нашему мнению, целесообразным является моделирование метаболического синдрома высоким содержанием фруктозы в диете крыс, что позволяет получить у грызунов адекватную модель человеческого МС, которая пригодна для тестирования потенциальных терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: метаболический синдром, преддиабет, ожирение, крысы, диетические модели.

UDC 616-008: 613. 2-092. 9

Comparative Analysis of Experimental Approaches in Reproducing of Metabolic Syndrome

Markhon N. A., Mamchur V. I., Zhylyuk V. I., Lievykh A. E.

Abstract. *Introduction.* Metabolic syndrome (MS) is a group of conditions that when taken together increases the risk of cardiovascular diseases, nonalcoholic fatty liver disease, type II diabetes and premature death. In fact, MS can be viewed as pre-diabetes. Life style and diet induce pathophysiological changes in human body and modulate MS. Rodent models are designed to help predict functional disturbances of human diseases. The review will examine the adequacy of rodent models of MS to imitate the causes and progression of the disease in humans. The most widely used diets in rats are: carbohydrate-induced, fat-induced, and combined diets with varying ratios of fats and carbohydrates.

Aim of the work. The aim of the study was to compare different strategies of metabolic syndrome modeling by prolonged drinking of solutions with various concentrations of fructose.

Material and methods. The experiment was conducted on 24 white male rats weighing 180 – 220 g. Rats were divided into 3 groups: I – intact rats (control), n=8; II – animals with MS induced by 10 % fructose solution during 8 weeks, n=8; III – animals with MS induced by 60 % fructose solution during 8 weeks, n=8. Glucose tolerance test was conducted on the 42nd day of the experiment. Tail blood samples were used to measure glucose level at 0, 15, 30, 60, 90 min after oral administration of glucose (2 g/kg). In all groups samples of venous blood were taken on the 56th day. Levels of lipids (LDL, HDL, triglycerides) and fasting glucose in serum were determined.

Results and discussion. In the present study, there was an insignificant change in body weight in 10 % fructose solution group throughout the experimental period as compared to intact group. Statistically significant increase of bodyweight by 4. 4 % ($p < 0.01$) in the group of animals that received 10 % fructose solution was observed after 4 weeks and reached maximum after 7 weeks (+9,8 % ($p < 0.01$)) compared with intact animals. As compared to intact animals, bodyweight augmented significantly for the diet induced by 60 % fructose solution. Weight gain increased by 8.3 % ($p < 0.01$) as compared to control group was observed after 7 days of the experiment, and it gradually increased. The maximal differences in bodyweight were observed at 8th week of the experiment (+34.8 % ($p < 0.05$)).

Studies have shown that drinking of 10 % fructose solution led to 10. 2 % ($p > 0.05$) increase of triglycerides level. It was found that drinking of 60 % fructose solution led to 70. 8 % ($p < 0.001$) increase in triglycerides content, 30.3 % ($p < 0.05$) in LDL level and 11.2 % ($p > 0.05$) in total lipids level as compared to intact animals. 10 % ($p < 0.05$) decrease in HDL and 26 % ($p < 0.001$) increase in fasting glucose levels were observed as compared with control rats. Administration of 10 % fructose solution failed to produce any significant changes in glucose tolerance test.

Rats receiving 60 % fructose solution showed significant increase in low density lipoproteins, total lipids, triglyceride levels and glucose as compared to intact rats while only triglyceride levels increased significantly in rats receiving 10 % fructose.

Conclusion. It was found that using of 10 % fructose solution for 8 weeks provides initial stages of development of moderate hyperglycemia, increasing in body weight. Increasing of fructose load in the diet resulted in hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and increased concentration of LDL cholesterol.

Keywords: metabolic syndrome, pre-diabetes, obesity, rats, diet model.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 12. 12. 2014 р.