

УДК 616-056.52-02-092-037-092.4
DOI 10.31684/25418475-2024-1-99

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ)
Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Жариков А. Ю., Белокуров С. С., Чударева А. А.

Резюме

В обзоре научной литературы рассматриваются особенности факторов риска, патогенетические процессы, особенности клинической диагностики и терапии метаболического синдрома, а также варианты воссоздания данной обменной патологии на животных моделях. Распространенность метаболического синдрома и ассоциированные с ним кардиоваскулярные заболевания, влекущие рост инвалидизации и смертности по всему миру, побуждают постоянно искать новые подходы к профилактике и лечению метаболического синдрома путем воссоздания заболевания в экспериментальных моделях на животных. Авторами на базе экспериментальных данных, представленных в открытых литературных источниках, рассмотрены современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, профилактическим и лечебным мероприятиям, а также к экспериментальным методам изучения метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, этиология, патогенез, эксперименты на животных, моделирование.

METABOLIC SYNDROME: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, AND MODELING METHODS - A COMPREHENSIVE REVIEW

Altai State Medical University
Russia, 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40

Zharikov A. Yu., Belokurov S. S., Chudareva A. A.

Abstract

The scientific literature review explores risk factors, pathogenesis, clinical diagnosis, and therapy of metabolic syndrome, along with recreating this pathology in animal models. The global prevalence of metabolic syndrome and its association with cardiovascular diseases, contributing to increased disability and mortality, underscores the need for innovative prevention and treatment approaches through experimental animal models. Drawing from open literature sources, the authors discuss contemporary approaches to understanding pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment, and experimental methods for studying metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, etiology, pathogenesis, animal experiments, modeling.

Введение

Метаболический синдром – не отдельное заболевание, а совокупность патологических состояний, которые возникают совместно и коррелируют с риском сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В современной концепции выделяют 6 компонентов метаболического синдрома, которые связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: ожирение абдоминального типа, атерогенная дислипидемия, гипертензия, резистентность к инсулину, провоспалительное состояние, протромботическое состояние [2]. Распространенность метаболического синдрома во всем мире становится серьезной проблемой здравоохранения и экономики. Данная патология стала основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе развития метаболического синдрома множество патогенетических факторов взаимодействуют друг с другом, что делает изучение и лечение данной патологии очень сложными аспектами практической медицины [3]. Люди,

имеющие в анамнезе метаболический синдром, подвергаются вдвое большему риску летального исхода по кардиоваскулярным причинам. Вероятность сердечного приступа у данной категории втрое больше, по сравнению со здоровыми людьми. По оценкам, 20-25% взрослых во всем мире страдают метаболическим синдромом, наиболее быстрый рост заболеваемости наблюдается среди городского населения развивающихся стран [4]. Люди с метаболическим синдромом и Фрамингемским показателем риска более 20% имеют повышенный риск серьезных коронарных событий в течение следующих 10 лет, по сравнению с людьми без метаболического синдрома и с таким же показателем риска [5]. Данный синдром широко распространен во всем мире и ожидается, что его кардиоваскулярные осложнения будут встречаться чаще, в связи с растущей эпидемией ожирения [6]. Данная патология эндокринной системы требует всестороннего рассмотрения, ввиду ее неуклонно растущей распространенности [7].

Факторы риска

Нолан и другие австрийские исследователи считают, что распространенность метаболического синдрома в современном мире в большей мере индуцирована факторами окружающей среды, особенностями иммунной системы современного человека и системным воспалением [8]. Российские исследователи считают основными корригируемыми факторами риска возникновения метаболического синдрома нерациональное и несбалансированное питание, гиподинамию, алкоголизм, хронический психоэмоциональный стресс [9]. Генетическая предрасположенность, особенности здоровья матери, возрастная и этническая принадлежность иногда тоже оказывают свое влияние, из-за которых некоторые категории людей подвержены более высокому риску развития метаболических нарушений [10]. Близнецовые исследования показали, что генетические факторы значительно влияют на индекс массы тела. Ожирение родителей является фактором риска ожирения у потомства. Генетические исследования выявили почти 150 генетических вариантов, которые в значительной степени связаны с риском ожирения [11]. Доктор Шерлинг, доцент кафедры внутренних болезней Атлантического университета, в своих трудах пишет: «Клиническая практика показала, что более эффективной стратегией является индивидуальная оценка каждого фактора риска возникновения метаболического синдрома. Несмотря на то, что факторы риска носят аддитивный характер, висцеральная жировая ткань является автономным эндокринным органом и вырабатывает адипокины, которые могут влиять на резистентность к инсулину и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эти характеристики, в сочетании с повышенным кровяным давлением, обычно выступают как протромботические и провоспалительные состояния» [12]. Новая концепция профилактической медицины заключается в учете генетических особенностей индивида, а также условий жизни, привычек, образа жизни. Таким образом, работа над модифицируемыми факторами риска требует согласованных усилий клинических подходов специалистов и общества [13].

Патогенез

В патогенезе метаболического синдрома выделяют три механизма. Каждый из них может запускать метаболические и гемодинамические процессы патологического характера, такие как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия [14]. Метаболический синдром является результатом сложного взаимодействия множества внешних и внутренних факторов. Висцеральное ожирение играет провоцирующую роль, в то время как хроническое воспаление и резистентность к инсулину способствуют нарушению регуляции обмена веществ [15]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что именно висцеральное ожирение является основополагающим пусковым механизмом для большинства путей, вовлеченных в метабо-

лический синдром, что подчеркивает важность алиментарного фактора [16].

Саклайен с соавторами в своих работах утверждает, что адипоциты не являются обычным хранилищем энергии. Клетки жировой ткани имеют метаболическую активность, выделяя более десятка гормонов. Эти БАВ влияют на аппетит, чувство сытости и энергетический обмен в организме [17]. При повышенном потреблении калорий и малоподвижном образе жизни избыточный энергетический баланс откладывается в виде жира. Запасы жировой ткани метаболически неодинаковы. Висцеральный жир, по сравнению с подкожно-жировой клетчаткой, ассоциируется с инсулинорезистентностью. У восприимчивых индивидуумов β -клетки неспособны компенсировать выработку инсулина [18]. Для лучшего понимания патофизиологии и раннего выявления метаболического синдрома были обнаружены многочисленные биомаркеры, включая адипокины, маркеры воспаления. Есть ряд биологически активных веществ белковой природы, снижающие выработки которых, либо возникающая рецепторная резистентность к ним, характерна для метаболического синдрома. Лептин – это гормон, который регулирует энергетический обмен, подавляющий аппетит и увеличивающий расход энергии, и, как известно, связан с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью, которые являются существенными факторами для метаболического синдрома. Адипонектин улучшает метаболизм глюкозы, регулирует потребление пищи и расход энергии. Повышенный уровень СРБ связан с метаболическими заболеваниями, включая дислипидемию, диабет и метаболический синдром. Повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови может предсказать начало метаболического синдрома. Высокий уровень мочевой кислоты положительно связан с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом [19]. Метаболический синдром тесно связан со снижением биогенеза, приводящим к снижению числа митохондрий, измененному мембранному потенциалу, вызывающему нарушения выработки энергии и дефектам активности окислительных белков, и все это вместе связано с накоплением активных форм кислорода в клетках и тканях [20]. Несмотря на то, что все сосудистое дерево подвержено факторам риска, фенотипические изменения, приводящие к дисфункции эндотелия, первоначально выявляются в определенных областях артерий, таких как искривления и бифуркации, где кровоток замедлен и более низкое кровяное давление. Ранний атерогенез тропен именно к данным участкам сосудистой системы [21].

Диагностика

Своевременная и грамотная диагностика метаболического синдрома может снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Канадский физиолог Деспрес в своем исследовании пишет: «Абдоминальное ожирение – наиболее распространенное проявление метаболического синдрома. Оно является маркером

дисфункциональной жировой ткани и имеет центральное значение в клинической диагностике» [23]. Клиническая идентификация метаболического синдрома основана на показателях инсулинорезистентности, сопровождающейся повышенным уровнем инсулина в плазме крови, висцеральным ожирением, атерогенной дислипидемией (состоящей из повышенных триглицеридов и холестерина ЛПНП и сниженного холестерина ЛПВП), дисфункцией эндотелия, повышенным кровяным давлением и состоянием гиперкоагуляции. Более того, недавние исследования показали, что взаимосвязь между воспалением и метаболическими нарушениями при сахарном диабете 2 типа может базироваться на дисфункции эндотелия и прокоагулянтном состоянии [24]. Нарушения оцениваются с использованием шести показателей для постановки диагноза метаболического синдрома: окружность талии, уровень глюкозы натощак, уровень триглицеридов, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровень холестерина и кровяное давление [25]. Современные методы диагностики метаболического синдрома могут быть использованы в качестве предикторов сосудистых осложнений. Оценка риска и последующий выбор мишеней для вмешательства, таких как: снижение веса, коррекция дислипидемии, назначение гипогликемической терапии, рекомендуются для клинического ведения метаболического синдрома [26].

Лечение

Лечение метаболического синдрома включает в себя как фармакологические, так и нефармакологические вмешательства [27]. Конструкция метаболического синдрома должна ориентировать клинициста на рекомендации по изменению поведенческого образа жизни, поскольку это влияет на все его компоненты. Однако проблема заключается в отсутствии стандартизированного подхода как к фармакотерапии ожирения, так и к эффективной и устойчивой модификации образа жизни в клинической практике [28]. Двумя основными терапевтическими стратегиями для лечения являются модификация основных факторов риска и медикаментозное лечение конкретных метаболических факторов риска. Терапией первой линии является коррекция образа жизни, то есть диета и адекватная физическая активность [29]. Эксперты сходятся во мнении, что ранняя и агрессивная терапия, направленная на устранение дислипидемии и инсулинорезистентности, является привлекательной стратегией лечения метаболического синдрома. В дополнение к поведенческому вмешательству (снижение веса, диета и физические упражнения) терапия фибратами, тиазолидиндионами метформина и, возможно, двойными препаратами, активирующими рецепторы пролиферации пероксисом (α и γ), может быть полезна для устранения центральных физиологических нарушений [30]. Хорошо известно, что снижение веса полезно для лечения всех аспектов метаболического синдрома, включая ожирение, дислипидемию, гипертонию, инсулинорезистентность и гипергликемию.

Кроме того, у лиц с артериальной гипертензией, как и у лиц, подверженных риску развития гипертонии, может наблюдаться значительное снижение артериального давления при умеренной потере веса [31]. Интервальный режим питания с ограничением по времени предполагает ограничение ежедневного потребления пищи 10-часовым интервалом, создавая 14-часовое голодание каждую ночь. Вилкинсон с соавторами в своем исследовании доказали, что такой стиль питания в течение 12 недель у людей с метаболическим синдромом, получавших стандартную медицинскую помощь (включая лекарства для снижения уровня холестерина и кровяного давления), привел к улучшению показателей. Даже без других вмешательств данная стратегия привела к потере веса, уменьшению окружности талии, снижению кровяного давления и уровню липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а также к более спокойному сну [32].

Моделирование на животных

Исследовательские модели на грызунах широко и успешно использовались в течение многих десятилетий для выяснения патофизиологии ожирения, поскольку они имеют общие физиологические и генетические компоненты с людьми [33]. В испанском исследовании 2018 года у крыс, которых кормили диетой с высоким содержанием жиров и глюкозы, наблюдалось увеличение массы тела, отложение жира, увеличение биомаркеров окислительного стресса, повышение уровней глюкозы и инсулина в плазме натощак и аллодиния (признак невропатической боли), что указывает на раннюю стадию развития метаболического синдрома. Кроме того, эти изменения были более выражены у животных, получавших глюкозу, по сравнению с животными, получавшими фруктозу, демонстрируя четкие различия в зависимости от потребления сахара и ключевой роли глюкозы в развитии метаболического синдрома [34]. Марсия Хериарт и ее коллеги из Мексиканского Национального Университета выбрали для эксперимента молодых крыс в возрасте двух с половиной месяцев, которых кормили обычной пищей и водой с добавлением 20% сахара, затем сравнили их с контрольной группой через два и шесть месяцев после начала эксперимента. Через два месяца у крыс-самцов было выявлено центральное ожирение, умеренная артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов, непереносимость глюкозы и резистентность к инсулину, т.е. метаболический синдром. Выяснилось, что развитие метаболического синдрома заметно различалось у представителей разных полов: через шесть месяцев у крыс-самцов экспериментальной группы был более выраженный метаболический синдром; первоначально самки были более резистентны к глюкозе, и им потребовалось больше времени, чтобы развился синдром. Через шесть месяцев после начала эксперимента крысы стали более тучными, а бета-клетки начали распадаться и выделять недостаточно инсулина для поддержания нормального уровня глюкозы в крови, особенно у самцов. В другом исследова-

нии, описанном Ивановой и соавторами, крысы получали рацион, дополненный 20% напитком из кукурузного сиропа, либо стандартную диету в течение 12 недель. У крыс, которых содержали на диете, включающую воду с добавлением кукурузного сиропа, развилось значительное висцеральное ожирение, дислипидемия и гиперинсулинемия [35, 36]. Что касается генетических факторов риска, исследования на мышах показали, что инактивация гена Akt и активация гена Foxo1 после подавления IRS-1 (субстрата рецептора инсулина 1) и IRS-2 (субстрата рецептора инсулина 2) обеспечивают фундаментальный механизм резистентности к инсулину, который возникает в тканях, чувствительных к инсулину, нарушая системный гомеостаз глюкозы и липидов, контроль массы тела, и служит важным механизмом развития метаболического синдрома. Хотя анализ ассоциаций в масштабах всего генома выявил ряд генов, которые контролируют развитие диабета и ожирения, метаболический синдром является результатом сложных взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Это и модификации белков под воздействием внешних стимулов, таких как избыточное питание, и более тонкие процессы убиквитинирования, ацетилирования (избыток ацетил-KoA) и гликозилирования (вследствие гипергликемии), которые модифицируют ветвь $IRS \rightarrow Akt \rightarrow Foxo1$ [37]. Наиболее известные моногенные модели метаболического синдрома у крыс возникли в результате двух независимых спонтанных мутаций в гене, кодирующем рецептор лептина. ZHR (тучная крыса Цукера) была описана в начале 1960-х годов как крыса со спонтанным ожирением в беспородной колонии, которое, как позже было установлено, было вызвано гомозиготной мутацией [38]. Португальский ученый Фукс описывает свой опыт моделирования метаболического синдрома на мышах: «Одним из моногенных животных, наиболее часто используемых при изучении ожирения и метаболического синдрома, является мышь со спонтанной мутацией в гене *ob/ob9*. Мышь *ob/ob9* не вырабатывает лептин, гормон, ответственный за насыщение. Выраженное ожирение, возникающее у этих животных, имеет и другие причины, такие как дефект термогенеза бурой жировой ткани и усилению печеночного липогенеза. Лечение лептином у этих животных обычно снижает потребление пищи и увеличивает поглощение глюкозы в различных тканях. Введение рекомбинантного лептина людям, страдающим ожирением из-за дефицита этого гормона, продемонстрировало те же эффекты, что и у мышей. Однако у большинства людей, страдающих ожирением, не наблюдается дефицита лептина, напротив, уровень этого гормона обычно повышается из-за устойчивости к лептину. Это свидетельствует о том, что физиология животного не полностью отражает физиологию человека» [39]. Турецкие исследователи в 2019 году провели эксперимент, при котором крысам предоставлялся неограниченный доступ к воде и пище в течение 8 недель. Одна группа крыс получала чистую

питьевую воду, другая группа 20% фруктозу в питьевой воде. Потребление 20% фруктозы с питьевой водой вызвало проявление симптомов метаболического синдрома, включая ожирение, гипертонию, дислипидемию и гипергликемию уже через месяц эксперимента [40]. В описании опыта, проведенного в 2020 году, Парк утверждает, что у крыс с ожирением наблюдалось повышение систолического артериального давления и снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудистой стенки, по сравнению с контрольными крысами нормального веса. Также у тучных крыс наблюдалось увеличение веса сердца и дилатация левого и правого желудочков, наблюдался повышенный уровень экспрессии маркеров старения (*p53*, *p21*, *p16*), тканевого фактора [41]. В ходе исследования генетических биомоделей доктору Артинано удалось воспроизвести некоторые экспериментальные модели для изучения метаболического синдрома, отличные от крыс Цукера с ожирением. Некоторые происходят от крыс с SHR (генетически обусловленной спонтанной гипертонией). В этом контексте наиболее важными являются тучные крысы SHR, обычно называемые крысами Колецкого. У этих животных присутствует гиперинсулинизм, связанный либо с нормальным, либо со слегка повышенным уровнем глюкозы в крови, а также стойкая гипертония. Тучные крысы SHR/NDmc, сублиния SHR-тучных крыс, также демонстрируют метаболические и гистопатологические характеристики, схожие с метаболическими нарушениями у человека. Новая животная модель метаболического синдрома – склонные к инсульту крысы с ожирением SHR (SHRSP) – была получена путем введения в генетический фон SHRSP сегмента мутантного гена рецептора лептина из линии Zucker, гетерозиготной по мутации гена *fa*. Крысы Wistar Ottawa Karlsburg W также представляют собой новую линию, у которой развивается почти полный метаболический синдром. Некоторые линии крыс с профилем аномалий, очень похожим на те, которые характеризуют большинство пациентов с этим синдромом, может позволить в настоящее время оценить лекарства и изменения образа жизни для лечения или предотвращения этого заболевания [42]. Исследования β -клеток ZDF (тучных диабетических крыс Цукера) показали, что основной дефект состоит в увеличении скорости их апоптоза. Снижение синтеза инсулина и подавление функции транспортера глюкозы GLUT-2 неизбежно приводит к развитию гипергликемии. Снижение транспорта глюкозы также связано с уменьшением уровня GLUT-4 в жировой ткани и скелетных мышцах ZDF [43]. ZDF могут быть использованы как самостоятельная модель изучения метаболических нарушений, однако для воспроизведения более полной картины метаболического синдрома рекомендовано содержать самок крыс на высокожировой диете с содержанием жиров более 48% от суточной калорийности. Самцы становятся тучными и демонстрируют гипергликемию даже при содержании на стандартном рационе вивария [44]. Следует отметить,

что в различных публикациях значения биохимических показателей для крыс отличаются, что существенно зависит от возраста лабораторных животных, а также от их пола [45]. В реалиях современной науки для исследований особенностей метаболического синдрома широко используется моделирование на животных, имеющих инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию, ожирение, гипертензию. Такое генетическое и фенотипическое разнообразие дает возможность воспроизвести симптомокомплекс, характерный для метаболического синдрома, и в полной мере изучить патогенез возникновения и развития заболевания [46].

Заключение

Исходя из представленной выше информации, можно сделать заключение, что метаболический синдром в клинической практике практически всегда сочетается с кардиоваскулярной патологией. Патологические механизмы, развивающиеся в ходе течения метаболического синдрома, образуют порочные круги, патогенетические каскады, в первую очередь вовлекая в процесс сердечно-сосудистую систему, и приводят к ее поражению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Hsu C.N., Hou C.Y., Hsu W.H., Tain Y.L. Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 2; 22(21): 11872. <https://doi.org/10.3390/ijms222111872>. PMID: 34769303; PMCID: PMC8584419.
2. Grundy S.M., Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004 Jan 27; 109(3): 433-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>. PMID: 14744958.
3. Xu H., Li X., Adams H., Kubena K., Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 31; 20(1): 128. <https://doi.org/10.3390/ijms20010128>. PMID: 30602666; PMCID: PMC6337367.
4. Alkhulaifi F., Darkoh C. Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2022 Apr 21; 14(9): 1719. <https://doi.org/10.3390/nu14091719>. PMID: 35565686; PMCID: PMC9102985.
5. Khunti K., Davies M. Metabolic syndrome. *BMJ.* 2005 Nov 19; 331(7526): 1153-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7526.1153>. PMID: 16293811; PMCID: PMC1285079.
6. Towfighi A., Ovbiagele B. Metabolic syndrome and stroke. *Curr Diab Rep.* 2008 Feb; 8(1): 37-41. <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0008-z>. PMID: 18366997.
7. Gupta A., Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends.* 2010 Oct; 4(5): 204-12. PMID: 21068471.
8. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019 Mar; 16(2): 118-127. <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770030.
9. Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семинский И.Ж. Патофизиология метаболического синдрома. Учебное пособие. Иркутск. 2017. 17-18 с. [Serebrennikova S.N., Guzovskaya E.V., Seminsky I.J. Pathophysiology of metabolic syndrome. Textbook. Irkutsk. 2017. 17-18 p.]
10. Schnack L.L., Romani AMP. The Metabolic Syndrome and the Relevance of Nutrients for its Onset. *Recent Pat Biotechnol.* 2017; 11(2): 101-119. <https://doi.org/10.2174/1872208311666170227112013>. PMID: 28245777.
11. Mendrick D.L., Diehl A.M., Topor L.S., Dietert R.R., Will Y., La Merrill M.A., Bouret S., Varma V., Hastings K.L., Schug T.T., Emeigh Hart S.G., Burleson F.G. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci.* 2018 Mar 1; 162(1): 36-42. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx233>.
12. Sherling D.H., Perumareddi P., Hennekens C.H. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 Jul; 22(4): 365-367. <https://doi.org/10.1177/1074248416686187>
13. Lemieux I., Després J.P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients.* 2020 Nov 14; 12(11): 3501. <https://doi.org/10.3390/nu12113501>. PMID: 33202550; PMCID: PMC7696383
14. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug; 11(8): 215-225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639538; PMCID: PMC5933580.
15. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009 May-Jun; 2(5-6): 231-7. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>. PMID: 19407331; PMCID: PMC2675814.
16. Dommermuth R., Ewing K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease. *Prim Care.* 2018 Mar; 45(1): 109-129. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.10.003>. PMID: 29406938
17. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26; 20(2): 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
18. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar; 43(1): 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>. PMID: 24582089.
19. Cho Y., Lee S.Y. Useful Biomarkers of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 15; 19(22): 15003. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215003>. PMID: 36429722; PMCID: PMC9690835.
20. García-García F.J., Monistrol-Mula A., Cardellach F., Garrabou G. Nutrition, Bioenergetics, and Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2020 Sep 11; 12(9): 2785. <https://doi.org/10.3390/nu12092785>. PMID: 32933003; PMCID: PMC7551996.
21. Park S.H., Farooq M.A., Gaertner S., Bruckert C., Qureshi A.W., Lee H.H., Benrahla D., Pol-

- let B., Stephan D., Ohlmann P., Lessinger J.M., Mayoux E., Auger C., Morel O., Schini-Kerth V.B. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Feb 18; 19(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>. PMID: 32070346; PMCID: PMC7026972
22. Hoffman E.L., Von Wald T., Hansen K. The metabolic syndrome. *S D Med.* 2015; Spec No: 24-8. PMID: 25985604.
23. Després J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006 Dec 14; 444(7121): 881-7. <https://doi.org/10.1038/nature05488>. PMID: 17167477.
24. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2018 Feb; 40(2): 215-224. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29209827; PMCID: PMC5809518.
25. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferaa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12; 23(2): 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991.
26. Boehm B.O., Claudi-Boehm S. The metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2005; 240: 3-13. <https://doi.org/10.1080/00365510500236044>. PMID: 16112954.
27. Aude Y.W., Mego P., Mehta J.L. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol.* 2004 Sep; 19(5): 473-9. <https://doi.org/10.1097/01.hco.0000134610.68815.05>. PMID: 15316456.
28. Vassallo P., Driver S.L., Stone N.J. Metabolic Syndrome: An Evolving Clinical Construct. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016 Sep-Oct; 59(2): 172-177. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.07.012>. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27497505.
29. Grundy S.M. Metabolic syndrome: therapeutic considerations. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (170): 107-33. https://doi.org/10.1007/3-540-27661-0_3. PMID: 16596797.
30. Kereiakes D.J., Willerson J.T. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation.* 2003 Sep 30; 108(13): 1552-3. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093203.00632.2B>. PMID: 14517151.
31. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008 Dec; 29(7): 777-822. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0024>. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18971485; PMCID: PMC5393149.
32. Wilkinson M.J., Manoogian E.N.C., Zadorian A., Lo H., Fakhouri S., Shoghi A., Wang X., Fleischer J.G., Navlakha S., Panda S., Taub P.R. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* 2020 Jan 7; 31(1): 92-104.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.004>. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31813824; PMCID: PMC6953486.
33. Doulberis M., Papaefthymiou A., Polyzos S.A., Katsinelos P., Grigoriadis N., Srivastava D.S., Kountouras J. Rodent models of obesity. *Minerva Endocrinol.* 2020 Sep; 45(3): 243-263. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.19.03058-X>. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31738033.
34. Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G., Astier J., Landrier J.F., Miguel M. High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. *Nutrients.* 2018 Oct 14; 10(10): 1502. <https://doi.org/10.3390/nu10101502>. PMID: 30322196; PMCID: PMC6213024
35. Hiriart-Urdanivia M., Sánchez-Soto C., Velasco M., Sabido-Barrera J, Ortiz-Huidobro R.I. El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. *Gac Med Mex.* 2019; 155(5): 541-545. <https://doi.org/10.24875/GMM.19005185>. PMID: 31695236.
36. Ivanova N., Liu Q., Agca C., Agca Y., Noble E.G., Whitehead S.N., Cechetto D.F. White matter inflammation and cognitive function in a co-morbid metabolic syndrome and prodromal Alzheimer's disease rat model. *J Neuroinflammation.* 2020 Jan 21; 17(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1698-7>. PMID: 31964387; PMCID: PMC6975033
37. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol.* 2014 Jan 8; 220(2): T1-T23. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327>. PMID: 24281010; PMCID: PMC4087161.
38. Kwitek A.E. Rat Models of Metabolic Syndrome. *Methods Mol Biol.* 2019; 2018: 269-285. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9581-3_13. PMID: 31228162; PMCID: PMC7315404.
39. Fuchs T., Loureiro M.P., Macedo L.E., Nocca D., Nedelcu M., Costa-Casagrande T.A. Animal models in metabolic syndrome. *Rev Col Bras Cir.* 2018 Oct 29; 45(5): e1975. Portuguese, English. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181975>. PMID: 30379216.
40. Reshidan N.H., Abd Muid S., Mamikutty N. The effects of Pandanus amaryllifolius (Roxb.) leaf water extracts on fructose-induced metabolic syndrome rat model. *BMC Complement Altern Med.* 2019 Aug 28; 19(1): 232. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2627-0>. PMID: 31462242; PMCID: PMC6714300.
41. Park S.H., Farooq M.A., Gaertner S., Bruckert C., Qureshi A.W., Lee H.H., Benrahla D., Pollet B., Stephan D., Ohlmann P., Lessinger J.M., Mayoux E., Auger C., Morel O., Schini-Kerth V.B. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Feb 18; 19(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>. PMID: 32070346; PMCID: PMC7026972.
42. Aleixandre de Artiñano A., Miguel Castro M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2009 Nov; 102(9): 1246-53. <https://doi.org/10.1017/S0007114509990729>. Epub 2009 Jul 27. PMID: 19631025.
43. Srinivasan K., Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian journal of medical research.* 2007. Vol. 125: 451-72.
44. Лещенко Д. В., Костюк Н. В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В., Петрова М.Б. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал.* 2015; 14 (2): 34-9. [Leshchenko D.V., Kostyuk N.V., Belyakova M.B., Egorova E.N., Minyaev M.V., Petro-

va M.B. Diet-induced animal models of metabolic syndrome (literature review). *Verkhnevolzhsky Medical Journal*. 2015; 14 (2): 34-9.]

45. Charles River. Research model. Электронный ресурс. Доступно по: <https://www.criver.com>

46. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И., Горбунова Ю.В., Стрыгин А.В., Андриашвили Т.М., Соколова А.А., Болохов Н.С., Пустынников В.Э., Фомичев Е.А. Гипогликемическое действие комбинации ситаглиптина с аминогуанидином при экспериментальном сахарном диабете. *Фармация и фармакология*. 2022; 10(6): 536-548. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-536-548>. [Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I., Gorbunova Y.V., Strygin A.V., Andriashvili T.M., Sokolova A.A., Bolokhov N.S., Pustynnikov V.E., Fomichev E.A. Hypoglycemic effect of the combination of sitagliptin with aminoguanidine in experimental diabetes mellitus. *Pharmacia & Pharmacology*. 2022; 10(6): 536-548. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-536-548>]

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Белокуров Сергей Сергеевич, к. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии им. профессора В. М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.
E-mail: ser.j.b.777@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9425-2668>.

Информация об авторах

Жариков Александр Юрьевич, д. б. н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии им. профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.
E-mail: zharikov_a_y@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4884-220X>

Чударева Алёна Андреевна, студентка 4 курса института клинической медицины, Алтайский государственный медицинский университет,

г. Барнаул.

E-mail: siberia888@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0002-8571-3685>

Contact information

Corresponding author: Sergey S. Belokurov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Brukhanov, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: ser.j.b.777@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9425-2668>

Author information

Alexander Yu. Zharikov, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Brukhanov, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: zharikov_a_y@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4884-220X>

Alyona A. Chudareva, 4th year student of the Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: siberia888@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0002-8571-3685>

Поступила в редакцию 23.12.2023

Принята к публикации 30.01.2024

Для цитирования: Жариков А. Ю., Белокуров С. С., Чударева А. А. Метаболический синдром: этиология, патогенез и методы моделирования (обзор литературы). *Бюллетень медицинской науки*. 2024; 1(33): 99-105. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-99>

Citation: Zharikov A. Yu., Belokurov S. S., Chudareva A. A. Metabolic syndrome: etiology, pathogenesis, and modeling methods - a comprehensive review. *Bulletin of Medical Science*. 2024; 1(33): 99-105. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-99> (In Russ.)