

Экспериментальные модели метаболического синдрома

Е.Н. Кравчук, М.М. Галагудза

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Кравчук Е.Н. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Галагудза М.М. — доктор медицинских наук, руководитель Института экспериментальной медицины ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел./факс: +7(812)702–55–95. E-mail: kravchuke@gmail.com (Кравчук Екатерина Никодимовна).

Резюме

Распространенность метаболического синдрома (МС) в современном обществе прогрессивно увеличивается в течение последних лет, что становится причиной повышенной заболеваемости и смертности. Использование экспериментальных моделей позволяет понять причины развития и прогрессирования МС, исследовать потенциальные методы его профилактики и лечения. МС представляет собой многофакторный комплекс патологических изменений, и выбор адекватной экспериментальной модели является основополагающим в изучении данного состояния. В этом обзоре обсуждаются наиболее распространенные генетические модели, используемые для изучения МС, а также методики моделирования данного синдрома путем внешних воздействий.

Ключевые слова: метаболический синдром, моделирование, эксперимент, генетические модели.

Experimental models of metabolic syndrome

E.N. Kravchuk, M.M. Galagudza

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Tel./fax: +7(812)702–55–95. E-mail: kravchuke@gmail.com (Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Diabetology in the Institute of Endocrinology at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is one of the most significant problems of modern society. Rapidly growing prevalence of MS results in high morbidity and mortality due to its vascular complications. Experimental studies can help us to understand the underlying mechanisms of MS development and progression, as well as to develop potential therapeutic interventions. MS represents a multifactorial complex of pathological changes and the selection of an appropriate experimental model is crucial in investigation of this condition. In this review, we will discuss the most common genetic animal models of MS, along with the models in which MS is caused by exogenous factors.

Key words: metabolic syndrome, model, experimental study, genetic animal model.

Статья поступила в редакцию 12.08.14 и принята к печати 25.08.14.

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой многофакторный комплекс патологических изменений, в основе которых лежит инсулинорезистентность. Еще в 1988 году Reaven G.M. писал о сочетании инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и ожирения [1]. Одной из непростых задач в истории изучения данного синдрома был выбор критериев диагностики. Наиболее распространенными и часто используемыми являются рекомендации Международной диабетической федерации (IDF) 2005 года. По данным консенсуса IDF по МС, основными факторами развития синдрома являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность. Согласно этим рекомендациям, МС у пациента имеет место при сочетании абдоминального ожирения и двух из четырех факторов: 1) повышения уровня триглицеридов (ТГ) крови (более 1,7 ммоль/л), 2) снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (менее 1,3 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин), 3) повышения артериального давления более 130 и 85 мм рт. ст., 4) повышения уровня глюкозы плазмы натощак более 5,6 ммоль/л [2].

МС часто предшествует развитию сахарного диабета 2-го типа (СД2) и, таким образом, представляет собой один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе [3, 4]. Кроме того, он ассоциирован с развитием стеатоза печени, нарушения функции почек и повышенным риском развития онкологических заболеваний [5–7].

Широкое распространение МС и его безусловное влияние на отдаленный прогноз вызывает пристальный интерес к данной тематике уже длительное время. Для изучения патофизиологических основ развития и методов профилактики и лечения МС требуется разработка приемлемых экспериментальных моделей. В данном обзоре будут рассмотрены основные доступные на данный момент модели МС на грызунах.

Наиболее часто в качестве экспериментальной модели МС используются животные с каким-либо генетическим дефектом, приводящим к развитию различных патологических изменений, характерных для МС у людей. Также существуют разработки по индукции этих нарушений путем внешних воздействий — химических препаратов и/или диеты.

Генетические модели метаболического синдрома

Данные методы моделирования МС активно используются для изучения специфических молекулярных механизмов развития синдрома. В основном

эти модели относятся к моногенным. Развитие патологических изменений в этом случае обусловлено нарушением функции одного белка, в то время как МС у людей обусловлен суммированием многих факторов и механизмов развития. Существуют и полигенные модели, к которым, например, относятся крысы линии Goto-Kakizaki.

Большинство моделей, полученных путем селекции, связаны со спонтанными мутациями, закрепленными в череде поколений. С развитием новых технологий в молекулярной генетике стало возможным получение нокаутных животных с индуцированной утратой функции какого-либо определенного гена. Такие модели чаще используются для изучения конкретных патофизиологических явлений, а не такого комплексного явления, как МС. Сложностью создания таких моделей является и то, что иногда гомозиготные мутации по какому-либо гену являются летальными и вызывают гибель эмбриона на этапе внутриутробного развития [8]. Таким образом, в этом обзоре будут освещены в основном модели со спонтанными мутациями, полученные в ходе селекции.

Развитие тех или иных компонентов МС может быть выражено в различной степени, и для удачного использования линии животных в исследовании крайне важно правильно выбрать приемлемую модель для каждой конкретной ситуации. Одними из наиболее распространенных моделей МС являются грызуны с нарушением реализации биологического действия лептина. Хорошо известна модель ожирения и МС — крысы линии Zucker с ожирением и СД2. Для этой линии характерна мутация в гене рецептора лептина. Также, наряду со спонтанно гипертензивными крысами SHR с ожирением (SHROB), широко используются мыши ob/ob и db/db. Условно можно выделить модели с сохранным биологическим действием лептина: это крысы Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF), крысы Goto-Kakizaki (GK), крысы Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW).

На этих моделях стоит остановиться подробнее. Основные характеристики их представлены в таблице 1.

Крысы Zucker с ожирением и СД2 (ZDF)

В 1961 году L. Zucker и соавторы описали спонтанную мутацию, приводящую к развитию ожирения у крыс [9]. Эта мутация была названа «fatty» или *fa*, она является аутосомно-рецессивной и влияет на функционирование внеклеточной части рецептора лептина. В эксперименте на клеточной культуре было доказано, что при такой мутации рецептор обладает сниженной аффинностью к лептину, а также нарушается передача сигнала через

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

	Ожирение	Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе	Артериальная гипертензия	Дисли- пидемия	Источник
Крысы Zucker с ожирением и CD2 (ZDF)	+	+	+	+	13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23
Спонтанно-гипертензивные крысы с ожирением (SHROB)	+	+	+	+	25, 26, 28, 29
Мыши db/db (C57BL/KsJ-db/ db) и ob/ob (C57BL/6J-ob/ob)	+	+	–	+	31, 32, 33
Крысы Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)	+	+	+	+	34, 35, 36
Крысы Goto-Kakizaki (GK)	–	+	–	+	38, 39, 45
Крысы Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW)	+	+	+	+	46, 47

рецептор [10]. У гомозиготных крыс с мутацией *fa/fa* — ZDF — для реализации биологического эффекта лептина требуется существенно бо́льшая его концентрация, чем у животных с нормальным генотипом [11]. ZDF характеризуются полифагией и развитием ожирения на 4–5-й неделе жизни. Ограничение питания таких животных приводило к снижению массы тела, но содержание жира в их организме оставалось повышенным в сравнении с худыми собратьями [12].

Полифагия и развитие ожирения у ZDF ассоциировано с выраженной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [13, 14]. При этом с течением времени происходит снижение выработки инсулина в связи с атрофией островкового аппарата поджелудочной железы [14, 15]. Таким образом, данная модель характеризуется изменениями, схожими с течением MC и CD2 у людей.

За время изучения данной модели были получены противоречивые данные о развитии гипергликемии у этих животных: по результатам некоторых исследований к 10–15-й неделе жизни развивалась гипергликемия до 500 мг/дл (28 ммоль/л) [16, 17], в других работах гипергликемия была зафиксирована лишь в возрасте 6 месяцев и повышение уровня глюкозы было не столь значимым [18]. Вероятно, такие различия связаны с некоторой генетической гетерогенностью колоний. При этом нарушение толерантности к глюкозе по результатам орального глюкозотолерантного теста подтверждается всеми исследователями.

Дислипидемия является одной из отличительных черт данной модели MC. Повышение уровня холестерина (ХС) отмечается уже на 10-й неделе

жизни и лишь нарастает с течением времени [19]. К особенностям липидного спектра ZDF относится значимое повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПВП, при этом уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) сравним с интактными животными [20]. Таким образом, использование данной модели в качестве модели атеросклероза представляет некоторые сложности. Примечательно, что у ZDF развивается эндотелиальная дисфункция, сходная с диабетической микроангиопатией у людей [21]. Кроме того, у этих животных развивается артериальная гипертензия, но только с течением времени, не ранее 17-й недели жизни [22, 23].

Таким образом, крысы ZDF являются одной из наиболее адекватных моделей для изучения патологических изменений в организме и методов их коррекции при MC. Всё же стоит отметить, что развитие MC у человека обусловлено многими факторами, а не только изменением метаболического действия лептина, и патогенез MC как такового на этой модели, как и на большинстве других, оценивать неправомерно.

Спонтанно-гипертензивные крысы с ожирением (SHROB)

Крысы SHR — хорошо известная модель артериальной гипертензии. У крыс SHR с ожирением (SHROB) так же, как и у крыс ZDF, имеется мутация гена рецептора лептина *fa^k*, приводящая к нарушению передачи сигнала через рецептор. SHROB также известны как крысы Колецкого, так как эта линия была описана в 1973 году группой под руководством S. Koletsky [24]. Животные отличаются повышенным потреблением пищи и к 5-й неделе

жизни уже имеют избыточный вес, а к 7–12 месяцам самцы весят около 750–1000 г [25].

Для этой модели характерно развитие дислипидемии со значимым повышением уровня ТГ и умеренным повышением общего ХС. В возрасте около 3 месяцев у животных развивается артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление составляет более 150 мм рт. ст. с последующим нарастанием в течение всей жизни [26]. С течением времени также характерно развитие атеросклеротического поражения артерий и нарушение работы почек, в связи с чем продолжительность жизни составляет не более 1 года [27].

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность присутствуют у всех животных и ассоциированы с нормальным или умеренно повышенным уровнем гликемии натощак. При этом нарушение толерантности к глюкозе выявлено во многих исследованиях [28, 29]. Существует также подвид крыс Колецкого — SHR/N-ср, у которых развивается выраженная гипергликемия [30]. Таким образом, данная модель является весьма полезной при изучении нарушений липидного обмена при МС и артериальной гипертензии.

Мыши db/db (C57BL/KsJ-db/db) и ob/ob (C57BL/6J-ob/ob)

Линия мышей *db/db* характеризуется дефектом рецептора лептина и быстро нарастающей с течением времени инсулинорезистентностью. У мышей с *ob* мутацией нарушена выработка самого лептина, и лечение таких животных лептином уменьшает выраженность инсулинорезистентности, снижает потребление пищи и предотвращает развитие СД2 [31]. Обе модели отличаются гиперфагией и относительно более высоким весом в возрасте 15 недель.

Уровень гликемии на 5-й неделе жизни у животных *db/db* существенно не отличается от мышей дикого типа, но в дальнейшем прогрессивно повышается и достигает значимых различий к 7-й неделе жизни [32]. В то же время у мышей *ob/ob* уровень гликемии сохраняется на довольно низком уровне дольше и достигает значимого повышения к 15-й неделе. Причина более выраженного СД у мышей *db* неясна. И у тех, и у других животных отмечается дислипидемия с повышением уровня ТГ и общего ХС [33]. Обе линии животных являются хорошей моделью МС с ожирением и СД2, но без артериальной гипертензии.

Крысы Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)

Патологические изменения у этих крыс связаны с нарушением работы рецептора холецистокинина, контролирующего потребление пищи. У OLETF крыс имеет место гиперфагия и с течением времени

развивается ожирение [34]. В возрасте 18 недель у животных развивается гипергликемия, к 8 неделям отмечается повышение уровня ТГ при нормальных значениях общего ХС [35]. Артериальное давление у крыс OLETF несколько выше, чем у контрольных животных, уже после 14-й недели [36]. В этой модели примечательной является еще более выраженная, чем в остальных, зависимость развития патологических изменений от пола животного. Кастрация самцов значительно снижает риск развития СД2, а терапия тестостероном восстанавливает проявления заболевания [37].

Крысы Goto-Kakizaki (GK)

Крысы GK были получены путем длительной селекции по признаку гипергликемии из крыс Wistar. Эти животные характеризуются гипергликемией, инсулинорезистентностью, дислипидемией, но не отличаются повышенным весом [38, 39]. Уже при рождении у этих животных выявляется снижение массы бета-клеток, и с возрастом этот дефект лишь нарастает [40].

В исследованиях эта модель чаще всего используется для изучения СД2 и его осложнений. Для крыс GK характерно развитие ассоциированных с гипергликемией нарушений функции почек [41], периферической полинейропатии [42], изменений на глазном дне [43]. Кроме того, со временем зафиксировано появление и эндотелиальной дисфункции [44]. При этом артериальное давление остается в пределах нормы [45].

Таким образом, данная модель более приемлема для изучения СД2 и его осложнений, но не реализует в полной мере изменений, характерных для МС.

Крысы Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW)

Эта линия крыс с МС была получена относительно недавно, в 1995 году, и представляет собой полигенную модель, что приближает ее к характеристикам МС у людей. Эти животные характеризуются гиперфагией и ожирением. С возрастом у этих животных развивается гиперинсулинемия, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия с преимущественным повышением уровня ТГ и умеренная артериальная гипертензия [46, 47]. Признаки МС у этих животных появляются в возрасте 8–10 недель.

Моделирование метаболического синдрома с помощью внешних воздействий

Из химических агентов, используемых для моделирования нарушений углеводного обмена, наиболее распространены аллоксан и стрептозотозин. Широко известно, что они используются для моделирования сахарного диабета с абсолютной инсулиновой недостаточностью, аналогичного СД

1-го типа (СД1) у людей [48]. При этом было установлено, что применение стрептозотоцина в малых дозах у новорожденных крыс может индуцировать умеренную гипергликемию, инсулинорезистентность и снижение уровня ЛПВП, но без ожирения [49–51]. Таким образом, данная модель не может считаться адекватной моделью МС и чаще используется для изучения СД2.

В то же время сочетание введения небольших доз стрептозотоцина с коррекцией диеты дает более приемлемый результат. Некоторыми исследователями используются протоколы эксперимента, в которых животным дается высококалорийная (высокожировая, с повышенным содержанием фруктозы) диета в комбинации с введением стрептозотоцина в малых дозах [52, 53].

Хорошо известны также методики моделирования МС при помощи изолированной коррекции диеты. У многих животных на фоне высококалорийного питания развиваются все признаки МС, что очень близко к процессу развития МС у людей. Стандартный корм для грызунов содержит около 10 % жира, в то время как высокожировая диета может содержать его от 30 % и более. Высокожировые диеты используются уже не одно десятилетие и доказали свою эффективность [54]. Добавление животных жиров значительно более эффективно для индукции метаболических нарушений по сравнению с растительными жирами [55]. При этом, согласно данным последних лет, растительный жир (оливковое масло) также способен вызывать значимое ожирение и инсулинорезистентность у грызунов [56].

Кроме того, разработаны методики моделирования МС с добавлением в корм животных углеводов. Основными в этом случае являются диеты, обогащенные фруктозой и сахарозой (основной источник фруктозы). На фоне диеты, обогащенной фруктозой, у грызунов развивается инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, повышение артериального давления [57].

В последние годы всё большее распространение приобретает комбинированная высокожировая диета с повышенным содержанием углеводов. Такая диета наиболее приближена к питанию современного человека и считается максимально адекватной для моделирования МС. В качестве углеводов чаще всего используют сахарозу или чистую фруктозу, в качестве жиров — свиной жир, оливковое или кокосовое масло. При использовании такого питания у животных развиваются все признаки МС [58, 59].

В случае индукции МС с помощью коррекции диеты основной сложностью является выбор исходной линии животных. У большинства грызунов

на фоне высокожировой диеты или добавления избытка углеводов развивается ожирение, но не все подвержены дальнейшему развитию МС. Наиболее часто используются крысы Wistar и Sprague-Dawley. При этом не у всех животных Sprague-Dawley на фоне высокожировой диеты развивается МС (около 32 %) [60]. В таком случае, как, впрочем, и в остальных, весьма важным становится отслеживание метаболических нарушений, развивающихся у животных с течением времени.

Интересными моделями МС можно считать песчаную крысу (*Psammomys obesus*) и нилотскую травяную мышь (*Arvicanthis niloticus*), в естественных условиях питающихся вегетарианской низкокалорийной диетой. В лабораторных условиях при высококалорийном питании у этих животных развивается ожирение, инсулинорезистентность и гипергликемия [61, 62]. При добавлении в рацион этих животных жиров у них также развиваются гиперлипидемия и атеросклероз [63]. Эти модели весьма близки к МС у людей, учитывая, что исходные слабо выраженные нарушения (инсулинорезистентность) усиливаются путем изменения питания.

Таким образом, к настоящему моменту разработано большое количество экспериментальных моделей МС, способных удовлетворить требованию большинства исследований. При этом остаются и некоторые сложности, основная из которых — то, что практически ни одна модель не может быть на 100 % экстраполирована на человека, и каждая имеет свои особенности, способные повлиять на конечный результат исследования. Все модели МС не являются абсолютно стабильными и требуют тщательного отслеживания метаболических показателей с течением времени.

В заключение следует отметить, что выбор приемлемой модели является одним из основополагающих моментов в выполнении любого экспериментального исследования, в особенности связанного с изучением МС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37, № 12. — P. 1595–1607.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9491. — P. 1059–1062.
3. Aschner P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 8, № 3. — P. 407–412.

4. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24, № 4. — P. 683–689.
5. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? // *Digest. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, № 5. — P. 320–330.
6. Ferdinand K.C., Rodriguez F., Nasser S.A. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations // *Cardiorenal. Med.* — 2014. — Vol. 4, № 1. — P. 1–11.
7. Extermann M. Metabolic syndrome and cancer: from bedside to bench and back // *Interdiscip. Top. Gerontol.* — 2013. — Vol. 38. — P. 49–60.
8. Rees D.A., Alcolado J.C. Animal models of diabetes mellitus // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22, № 4. — P. 359–370.
9. Zucker L.M. Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipemia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1965. — Vol. 131, № 1. — P. 447–458.
10. White D.W., Wang D.W., Chua S.C. Jr. et al. Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln → Pro extracellular domain fatty mutation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1997. — Vol. 94, № 20. — P. 10657–10662.
11. Hardie L.J., Rayner D.V., Holmes S. et al. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 223, № 3. — P. 660–665.
12. Cleary M.P., Vasselli J.R., Greenwood M.R. Development of obesity in Zucker obese (fafa) rat in absence of hyperphagia // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238, № 3. — P. 284–292.
13. Cushman S.W., Zarnowski M.J., Franzusoff A.J. et al. Alterations in glucose metabolism and its stimulation by insulin in isolated adipose cells during the development of genetic obesity in the Zucker fatty rat // *Metabolism*. — 1978. — Vol. 27, № 12. — P. 1930–1940.
14. Shino A., Matsuo T., Iwatsuka H. et al. Structural changes of pancreatic islets in genetically obese rats // *Diabetologia*. — 1973. — Vol. 9, № 5. — P. 413–421.
15. Pick A., Clark J., Kubstrup C. et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, № 3. — P. 358–364.
16. Peterson R.G., Shaw W.N., Neel M. et al. Zucker diabetic fatty rat as a model for non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Ilar. J.* — 1990. — Vol. 32, № 3. — P. 16–19.
17. Mizuno M., Sada T., Kato M. et al. Renoprotective effects of blockade of angiotensin II AT1 receptors in an animal model of type 2 diabetes // *Hypertens. Res.* — 2002. — Vol. 25, № 2. — P. 271–278.
18. Clark J.B., Palmer C.J., Shaw W.N. The diabetic Zucker fatty rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1983. — Vol. 173, № 1. — P. 68–75.
19. Sparks J.D., Phung T.L., Bolognino M. et al. Lipoprotein alterations in 10- and 20-week-old Zucker diabetic fatty rats: hyperinsulinemic versus insulinopenic hyperglycemia // *Metabolism*. — 1998. — Vol. 47, № 11. — P. 1315–1324.
20. Liao W., Angelin B., Rudling M. Lipoprotein metabolism in the fat Zucker rat: reduced basal expression but normal regulation of hepatic low density lipoprotein receptors // *Endocrinology*. — 1997. — Vol. 138, № 8. — P. 3276–3282.
21. Lash J.M., Sherman W.M., Hamlin R.L. Capillary basement membrane thickness and capillary density in sedentary and trained obese Zucker rats // *Diabetes*. — 1989. — Vol. 38, № 7. — P. 854–860.
22. Suzaki Y., Ozawa Y., Kobori H. Intrarenal oxidative stress and augmented angiotensinogen are precedent to renal injury in Zucker diabetic fatty rats. // *Int. J. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 3, № 1. — P. 40–46.
23. Kurtz T.W., Morris R.C., Pershadsingh H.A. The Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension // *Hypertension*. — 1989. — Vol. 13, № 6. — P. 896–901.
24. Koletsky S. Obese spontaneously hypertensive rats — a model for study of atherosclerosis // *Exp. Mol. Pathol.* — 1973. — Vol. 19, № 1. — P. 53–60.
25. Aleixandre de Artiñano A., Miguel Castro M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 102, № 9. — P. 1246–1253.
26. Ernsberger P., Koletsky R.J., Friedman J.E. Molecular pathology in the obese spontaneous hypertensive Koletsky rat: a model of syndrome X // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 892. — P. 272–288.
27. Koletsky S. Pathologic findings and laboratory data in a new strain of obese hypertensive rats // *Am. J. Pathol.* — 1975. — Vol. 80, № 1. — P. 129–142.
28. Ernsberger P., Koletsky R.J., Kline D.D. et al. The SHROB model of syndrome X: effects of excess dietary sucrose // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 892. — P. 315–318.
29. Koletsky R.J., Velliquette R.A., Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline receptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 1009. — P. 251–261.
30. Michaelis O.E., Ellwood K.C., Judge J.M. et al. Effect of dietary sucrose on the SHR/N-corpulent rat: a new model for insulin-independent diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1984. — Vol. 39, № 4. — P. 612–618.
31. Friedman J.M. Leptin and the regulation of body weight // *Keio. J. Med.* — 2011. — Vol. 60, № 1. — P. 1–9.
32. Chan T.M., Young K.M., Hutson N.J. et al. Hepatic metabolism of genetically diabetic (db/db) mice. I. Carbohydrate metabolism // *Am. J. Physiol.* — 1975. — Vol. 229, № 6. — P. 1702–1712.
33. Nishina P.M., Lowe S., Wang J. et al. Characterization of plasma lipids in genetically obese mice: the mutants obese, diabetes, fat, tubby, and lethal yellow // *Metabolism*. — 1994. — Vol. 43, № 5. — P. 549–553.
34. Moran T.H., Bi S. Hyperphagia and obesity in OLETF rats lacking CCK-1 receptors // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 361, № 1471. — P. 1211–1218.
35. Kawano K., Hirashima T., Mori S. et al. OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) rat: a new NIDDM rat strain // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1994. — Vol. 24, Suppl. — P. S317–320.
36. Yagi K., Kim S., Wanibuchi H. et al. Characteristics of diabetes, blood pressure, and cardiac and renal complications in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats // *Hypertension*. — 1997. — Vol. 29, № 3. — P. 728–735.
37. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 437 с. / Cronenberg G.M., Melmed Sh., Polonsky K.S. et al. Endocrinology according to Williams. Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism disorders. — Moscow, Read Elsevier, 2010. — 437 p. [Russian].
38. Bisbis S., Bailbe D., Tormo M.A. et al. Insulin resistance in the GK rat: decreased receptor number but normal kinase activity in liver // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265, № 5, Pt. 1. — P. 807–813.
39. Akiyama S., Katsumata S., Suzuki K. et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2009. — Vol. 73, № 12. — P. 2779–2782.

40. Miralles F., Portha B. Early development of beta-cells is impaired in the GK rat model of type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, Suppl. 1. — P. S84–S88.
41. Janssen U., Phillips A.O., Floege J. Rodent models of nephropathy associated with type II diabetes // *J. Nephrol.* — 1999. — Vol. 12, № 3. — P. 159–172.
42. Murakawa Y., Zhang W., Pierson C.R. et al. Impaired glucose tolerance and insulinopenia in the GK rat causes peripheral neuropathy // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2002. — Vol. 18, № 6. — P. 473–483.
43. Sone H., Kawakami Y., Okuda Y. et al. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40, № 6. — P. 726–730.
44. Gupte S., Labinsky N., Gupte R. et al. Role of NAD(P)H oxidase in superoxide generation and endothelial dysfunction in Goto-Kakizaki (GK) rats as a model of nonobese NIDDM // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5, № 7. — e11800.
45. Schrijvers B.F., De Vriese A.S., van de Voorde J. et al. Long-term renal changes in the Goto-Kakizaki rat, a model of lean type 2 diabetes // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, № 5. — P. 1092–1097.
46. van den Brandt J., Kovács P., Klöting I. Features of the metabolic syndrome in the spontaneously hypertriglyceridemic Wistar Ottawa Karlsburg W (RT1u Haplotype) rat // *Metabolism*. — 2000. — Vol. 49, № 9. — P. 1140–1144.
47. van den Brandt J., Kovacs P., Klöting I. Metabolic syndrome and aging in Wistar Ottawa Karlsburg W rats // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2002. — Vol. 26, № 4. — P. 573–576.
48. Galagudza M.M., Nekrasova M.K., Syrenskii A.V. et al. Resistance of the myocardium to ischemia and the efficacy of ischemic preconditioning in experimental diabetes mellitus // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2007. — Vol. 37, № 5. — P. 489–493.
49. Sinzato Y.K., Lima P.H., de Campos K.E. et al. Neonatally-induced diabetes: lipid profile outcomes and oxidative stress status in adult rats // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2009. — Vol. 55, № 4. — P. 384–388.
50. Кравчук Е.Н., Гринёва Е.Н., Галагудза М.М., Костарева А.А., Байрамов А.А. Роль АМФ-активируемой протеинкиназы в изменении устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению под действием метформина при сахарном диабете типа 2 // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18, № 3. — С. 206–212. / Kravchuk E.N., Grineva E.N., Galagoudza M.M., Kostareva A.A., Bairamov A.A. The role of AMP-activated protein kinase in myocardial tolerance to ischemia and reperfusion injury in type 2 diabetes mellitus and its relation to metformin therapy // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 206–212 [Russian].
51. Kravchuk E., Grineva E., Bairamov A. et al. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II // *Exp. Diabetes Res.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 907496.
52. Menard S.L., Croteau E., Sarrhini O. et al. Abnormal in vivo myocardial energy substrate uptake in diet-induced type 2 diabetic cardiomyopathy in rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 298, № 5. — P. 1049–1057.
53. Ju C., Yue W., Yang Z. et al. Antidiabetic effect and mechanism of chitooligosaccharides // *Biol. Pharm. Bull.* — 2010. — Vol. 33, № 9. — P. 1511–1516.
54. Wilkes J.J., Bonen A., Bell R.C. A modified high-fat diet induces insulin resistance in rat skeletal muscle but not adipocytes // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, № 4, Pt. 1. — P. 679–686.
55. Wang H., Storlien L.H., Huang X.F. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282, № 6. — P. 1352–1359.
56. Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M. et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types // *J. Mol. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 36, № 3. — P. 485–501.
57. Lê K.A., Tappy L. Metabolic effects of fructose // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2006. — Vol. 9, № 4. — P. 469–475.
58. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 611–624.
59. Poudyal H., Campbell F., Brown L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 5. — P. 946–953.
60. Fellman L., Nascimento A.R., Tibirica E. et al. Murine models for pharmacological studies of the metabolic syndrome // *Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 137, № 3. — P. 331–340.
61. Ziv E., Shafir E., Kalman R., Galer S., Bar-On H. Changing pattern of prevalence of insulin resistance in Psammomys obesus, a model of nutritionally induced type 2 diabetes // *Metabolism*. — 1999. — Vol. 48, № 12. — P. 1549–1554.
62. Chaabo F., Pronczuk A., Maslova E., Hayes K. Nutritional correlates and dynamics of diabetes in the Nile rat (*Arvicanthis niloticus*): a novel model for diet-induced type 2 diabetes and the metabolic syndrome // *Nutr. Metab.* — 2010. — Vol. 7. — P. 29.
63. Marquie G., Hadjiisky P., Arnaud O., Duhault J. Development of macroangiopathy in sand rats (*Psammomys obesus*), an animal model of non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of gliclazide // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 90, № 6A. — P. 55–61.