

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 616-092.9

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖИВОТНЫХ ДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ И ДИЕТЫ

Д.В. Лещенко¹, Н.В. Костюк², Е.Н. Егорова¹,
М.Б. Белякова¹, М.В. Миняев³, М.Б. Петрова²

Тверская государственная медицинская академия

¹Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО

²Кафедра биологии

³Отдел планирования и организации НИР

Обзор посвящен вопросам негенетического моделирования метаболического синдрома на животном организме. Модели систематизированы по методам воздействия на опытное животное как индукция химическими веществами, моделирование диетой, а также их сочетанным воздействием. Рассмотрены механизмы влияния факторов, вызывающих компоненты метаболического синдрома. Основное внимание уделено наиболее надежным и изученным моделям метаболического синдрома. Дана их краткая характеристика получения и использования, которые разработаны для мелких лабораторных животных (мышей, крыс).

Ключевые слова: животные модели, метаболический синдром, аллоксан, стрептозотцин, аурутиоглюкоза, фруктоза.

Метаболический синдром (МС) – это комплекс патологических состояний, медико-социальная значимость которого ставит его в разряд важных проблем XXI в. [1]. Согласно NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) критериями метаболического синдрома являются три или более из следующих нарушений: висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, снижение толерантности к глюкозе, гипертензия, дислипидемия [2]. По данному определению, 20-25% населения земного шара имеет метаболический синдром [3]. Развитию сложного симптомокомплекса МС способствуют определенные особенности образа жизни и диета, приводящие к системным нарушениям в липидном и углеводном метаболизме, что вызывает патофизиологические изменения во всем организме [4]. Считается, что лица с МС имеют в два раза выше риск возникновения сердечного приступа или инсульта, а также пятикратное увеличение риска развития сахарного диабета [3; 4].

Широкое распространение МС обуславливает повышенный интерес исследователей к поиску причин его возникновения и

разработке новых методов лечения. Данные обстоятельства требуют создания жизнеспособных моделей на животных, которые адекватно имитировали бы все аспекты человеческой болезни, развитие всех основных признаков метаболического синдрома, особенно ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии.

В последние годы было предложено множество экспериментальных животных моделей МС. Моделировать МС можно на различных видах животных, однако наиболее полно описаны модели на грызунах – мышах и крысах, поскольку у них сравнительно короткое время беременности, большое по численности потомство, а также дешевое содержание и разведение. Немаловажным является и тот факт, что мелкие животные, как правило, доступны и могут быть использованы даже в небольших исследовательских лабораториях [5].

Модели МС можно разделить на два основных вида: 1) генетические или спонтанно вызванные и 2) негенетические или экспериментально вызванные (путем внешних воздействий) модели. Однако следует отметить, что генетические модели отличаются высокой стоимостью, поэтому наиболее подходящими для исследований являются негенетические модели, прежде всего, из-за их простой воспроизводимости, относительно низкой стоимости и достоверности полученных результатов [6; 7]. К наиболее простым методикам моделирования МС путем внешних воздействий относится индукция его развития у грызунов с помощью введения специальных химических веществ, диетой, обогащенной углеводами и липидами, а также сочетанием данных факторов.

В связи с вышеизложенным данный обзор посвящен описанию и анализу существующих в настоящее время химически и диетически индуцированным животным моделям, имитирующим ряд изменений в организме человека при метаболическом синдроме.

Химически индуцированные животные модели метаболического синдрома

Для воспроизведения симптомов МС, таких, как гипергликемия, нарушенная толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность и ожирение, в последние десятилетия разработаны модели на грызунах, индуцированные цитотоксическими диабетогенными веществами: стрептозотоцином, дексаметазоном, аллоксаном, ауротиоглюкозой и др. [8–11].

Для получения химически индуцированных моделей диабета на животных применяются вещества токсичные в отношении клеток вентромедиальных гипоталамических ядер (ауротиоглюкоза). Ауротиоглюкоза (goldthioglucose, GTG) – соль

одновалентного золота и тиоглюкозы. С помощью радиографического исследования мышей с использованием изотопов ^{198}Au и ^{35}S было установлено наличие повышенных концентраций золота в вентромедиальных ядрах гипоталамуса этих животных, ответственных за восприятие сигналов насыщения [12]. Избирательность действия ауротиоглюкозы связывают с присутствием в поражаемых клетках ферментов, высвобождающих из нее цитотоксичные ионы золота [11]. Способность ауротиоглюкозы вызывать у животных гиперфагию применяется для получения экспериментальных моделей гипоталамического ожирения [11] и сахарного диабета II типа (СД II типа) [13]. Методика индукции диабета II типа у мышей заключается в однократном интраперитонеальном введении 200 мкг/кг ауротиоглюкозы [14]. Через 16-20 недель после инъекции препарата у животных постепенно развивается ожирение, гипергликемия, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, жировой гепатоз, сниженный метаболизм глюкозы в мышцах, обнаружены молекулярные дефекты сигнальных путей инсулина [15], т.е. многие симптомы МС. Отрицательными моментами применения ауротиоглюкозы является чрезвычайно высокий уровень смертности животных, а также продолжительный период формирования патологии, что ограничивает использование данной методики в экспериментальных исследованиях [13].

Аллоксан и стрептозотоцин являются структурными аналогами глюкозы и способны повреждать β -клетки поджелудочной железы, проникая в них посредством транспортера GLUT-2 [9], однако механизмы повреждения клеток поджелудочной железы этими веществами различаются. Аллоксан представляет собой 2,4,5,6-тетраоксипиримидин 5,6-диоксиурацил. Преимущественный механизм его повреждающего действия связан с образованием свободных радикалов кислорода, к которым β -клетки поджелудочной железы чувствительны ввиду недостаточности нейтрализующих механизмов [16]. Результатом такого взаимодействия является фрагментация ДНК β -клеток и их последующий некроз [17]. Другими механизмами повреждающего действия аллоксана на β -клетки поджелудочной железы являются окисление тиоловых групп белков, особенно глюкокиназы [18], а также нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция [19].

Стрептозотоцин (2-дезоксидеокси-2-(3-(метил-3-нитрозоуреидо)-D-глюкопираноза) – это антибиотик, синтезируемый *Streptomyces achromogenes*, который относится к глюкозаминовым производным нитрозомочевины. Стрептозотоцин после проникновения в клетки поджелудочной железы, аналогично аллоксану посредством рецепторов GLUT-2 [9], вызывает повреждение ДНК, во-первых, путем

алкилирования и, во-вторых, вследствие стимуляции продукции свободных радикалов, в частности оксида азота и пероксинитрита [17]. Стрептозотоцин также способствует активации полиАДФ-рибозо-полимеразы, приводящей к истощению содержания НАД⁺, последующему снижению уровня АТФ в клетках поджелудочной железы и, как следствие, ингибированию функциональной активности клеток, в том числе и продукции инсулина [20].

Введение низких доз аллоксана или стрептозотоцина животным неонатально или в первые дни после рождения провоцируют формирование химически индуцированного сахарного диабета II типа у взрослых животных. Данные методики заключаются в однократном введении аллоксана или стрептозотоцина в дозе 80-100 мг/кг в зависимости от линии животных подкожно, внутривенно и интраперитонеально до пятого дня жизни [21]. Впоследствии у взрослых животных развивается дистрофия β -клеток поджелудочной железы, стойкая гипергликемия, однако не происходит развития ожирения, гипертензии, характерных для метаболического синдрома.

Следует отметить, что в последнее время методики с использованием стрептозотоцина вытеснили применение аллоксана в связи с рядом недостатков последнего. Аллоксан является производным мочево́й кислоты и проявляет нестабильность при нейтральном значении рН, приемлемая стабильность раствора наблюдается при рН, равном 3,0. Кроме того, помимо целевых признаков, характерных для сахарного диабета, применение аллоксана сопровождается токсическими эффектами на различные органы: развивается кардиомиопатия, нефропатия, ретинопатия и др. [13; 17].

Моделирование неонатального стрептозотоцинового диабета обычно осуществляется на крысах линии Вистар, при этом можно использовать два варианта введения стрептозотоцина: 1) внутритрибрюшинное однократное введение стрептозотоцина в дозе 100 мг/кг массы тела на вторые сутки после рождения; 2) внутритрибрюшинное введение стрептозотоцина в дозе 80 мг/кг 5-суточным крысятам. Следует учитывать, что при втором варианте моделирования СД II типа отмечается высокая летальность животных (около 50%) на протяжении ближайших трех суток. При первом варианте моделирования у крысят, которым вводят стрептозотоцин в двух суточном возрасте, через 3–5 дней развивается острый инсулинодефицитный диабет (выраженная гипергликемия, снижение содержания инсулина в поджелудочной железе и плазме крови, высокий уровень глюкогона в плазме крови при его неизменном содержании в поджелудочной железе). Летальность животных – меньше 30%. Однако быстрая спонтанная ремиссия, сопровождающаяся регенерацией β -клеток, приводит к нормализации уровней глюкозы и инсулина в крови.

Начиная с 8-недельного возраста у крыс возникают умеренная базальная гипергликемия, нарушенная толерантность к глюкозе, 50%-ное уменьшение содержания инсулина в поджелудочной железе без изменения уровня глюкагона [5].

При введении стрептозотоцина 5-суточным крысятам (2-й вариант) развивается более тяжелый вариант диабета: после кратковременного синдрома острого дефицита инсулина отмечаются выраженная базальная гипергликемия, глюкозная интолерантность, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, значительное уменьшение содержания инсулина и инсулинорезистентность. Выраженность инсулинонезависимого сахарного диабета у взрослых крыс, которым вводили стрептозоточин в неонатальном периоде, зависит также от линии крыс и диеты [5].

В ряде случаев в доклинических исследованиях новых препаратов с антидиабетической активностью используют модель дексаметазонового инсулинонезависимого сахарного диабета. Известно, что высокие дозы глюкокортикоидов могут приводить к нарушениям секреторной функции β -клеток и развитию инсулинорезистентности. Модель воспроизводится следующим образом: 18-месячным крысам линии Wistar на протяжении 13 суток вводят подкожно дексаметазон в дозе 0,125 мг/кг массы тела. У животных развивается умеренная базальная гипергликемия, двухкратное возрастание концентрации инсулина и ненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови, снижение толерантности к углеводам и чувствительности периферических тканей к действию инсулина [10]. В последующем было показано, что снижение утилизации глюкозы адипоцитами после введения дексаметазона связано с его прямым влиянием на экспрессию транспортеров глюкозы GLUT1 и GLUT4, что приводит к инсулинорезистентности [22].

Таким образом, применение вышеназванных химических агентов индуцирует сахарный диабет II типа, однако применение данной экспериментальной модели с целью изучения метаболического синдрома нельзя считать адекватным, поскольку до сих пор нет данных о формировании стабильных характерных признаков метаболического синдрома? таких, как гипертензия, ожирение, дислипидемия.

Животные модели метаболического синдрома, индуцированные диетой

Особый интерес вызывает моделирование метаболического синдрома с помощью диеты, поскольку современная диета, особенно в западных странах, богата углеводами, такими, как фруктоза и сахароза, а также насыщенными жирами. Это повышенное потребление

энергетических высококалорийных субстратов связано со многими индуцированными диетой осложнениями, в том числе развитием метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и безалкогольной жировой дистрофией печени [4].

Различные типы диеты с высоким содержанием жиров были использованы для моделирования ожирения, дислипидемии и резистентности к инсулину у грызунов в течение многих десятилетий. Осложнения, развивающиеся в ходе потребления большого количества жиров, похожи на проявления метаболического синдрома у человека, при котором наблюдается гипертрофия и фиброз сердца, некроз миокарда, стеатоз печени, гиперинсулинемия и изменения гомеостаза глюкозы из-за недостаточной компенсации панкреатическими островками [23–26]. У мышей при кормлении пищей с высоким содержанием жиров повышалось систолическое артериальное кровяное давление и развивалась дисфункция эндотелия [26]. Повышенное содержание жиров в рационе у мышей приводило к альбуминурии, накоплению липидов в почках, отложению коллагена в клубочках и увеличению инфильтрации макрофагов в мозговом веществе почек [27].

Нормальное соотношение основных нутриентов по калорийности, как правило, составляет около 26% белка, 63% углеводов и 11% жира, в то время как богатая жирами диета предполагает существенное увеличение их доли в рационе (до 60% от энергии, получаемой из жира). Жиры могут иметь животное происхождение, например свиное сало или говяжий жир, а также растительное, например оливковое или кокосовое масло [25]. Длительное (4 недели) кормление крыс (60% от калорийности суточного рациона) и мышей (35% от калорийности суточного рациона) пищей с высоким содержанием жиров приводит к увеличению массы тела по сравнению с группой животных со стандартным рационом [28; 29]. Хотя увеличение массы тела было значительным после 2-й недели такой диеты, характерный фенотип формировался только на 4-й неделе [28]. Продолжительное кормление пищей, обогащенной жирами животного и растительного происхождения, в конечном итоге приводит к умеренной гипергликемии и нарушению толерантности к глюкозе у большинства линий крыс и мышей [30].

Диета, имеющая в своем составе свиное сало, кокосовое и оливковое масло (42% от калорийности суточного рациона), вызывает увеличение массы тела, отложение триглицеридов в печени без ее стеатоза и фиброза, повышение концентрации триглицеридов, свободных жирных кислот и инсулина в плазме крови, уменьшению в ней концентрации адипонектина, а также снижению чувствительности к инсулину [25]. Использование говяжьего жира в качестве источника жира (40% от калорийности суточного рациона) приводит к увеличению

концентрации инсулина, лептина и липидов в плазме крови и развитию стеатоза печени [31]. Несмотря на то, что диета с высоким содержанием жиров вызывает у грызунов развитие большинства симптомов метаболического синдрома, характерных для человека, она отличается от пищевого рациона человека, у которого диета является более сложной, чем просто богатая жирами [4].

Диета с высоким содержанием углеводов, в частности фруктозы, у грызунов индуцирует развитие симптомов метаболического синдрома, включающего высокое кровяное давление, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемии [32]. Фруктоза, в отличие от глюкозы, не вызывает секрецию инсулина из панкреатических β -клеток, возможно, из-за отсутствия переносчика для фруктозы (GLUT5) в β -клетках [33]. Фруктоза не стимулирует секрецию лептина, однако имеет возможность активировать липогенез в печени [33]. В ходе метаболизма фруктозы происходит бесконтрольное накопление углеродного скелета для использования его в липогенезе в печени [34].

Кормление фруктозой индуцирует расширение желудочков сердца, снижение их сократительной функции и гипертрофию, а также стеатоз печени [35]. У крыс кормление фруктозой вызывает повреждение почечных канальцев, отложение коллагена в интерстиции и повышение макрофаговой инфильтрация с пролиферацией и гиперплазией почечных проксимальных канальцев, а также способствует устойчивости к лептину без изменения веса организма и ожирения [36]. Увеличение мочевой кислоты и концентрации триглицеридов в плазме крови было зарегистрировано без изменений концентрации холестерина [37].

Сахароза – это диетический источник фруктозы, и, таким образом, питание сахарозой может быть использовано для имитации человеческого метаболического синдрома на животных моделях. Как при фруктозной диете, кормление сахарозой индуцировало у крыс липогенез вместе с увеличением концентрации инсулина, лептина, триглицеридов, глюкозы и свободных жирных кислот в плазме крови наряду со снижением толерантности к глюкозе [38]. Кормление крыс сахарозой приводило к повышению систолического кровяного давления у них с увеличением массы левого желудочка, но без фиброза сердца и вызывало развитие жировой дистрофии печени. Изменения в почках крыс, получавших питание с высоким содержанием сахарозы, не обнаружены [39].

Диета с высоким содержанием углеводов и жиров, животного или растительного происхождения более точно имитирует диету человека и может способствовать развитию метаболического синдрома у грызунов. Разные комбинации и количества углеводов и жиров были

использованы в исследованиях [4]. Углеводная часть во всех рационах была представлена фруктозой и сахарозой, в то время как источник жира варьирует, например, содержание сахарозы колебалось от 10 до 30%, тогда как содержание жира в этой диете составляло от 20 до 40% [40–42]. У грызунов, которые содержались на такой диете, наблюдались увеличение массы тела, отложение жира в брюшной полости, отмечалась гиперинсулинемия, гипергликемия и гиперлептинемия [40; 41]. Содержание сахарозы и жира в рационе крыс в вышеназванном сочетании также способствовало стеатозу печени и увеличению активности липогенных ферментов в печени [42].

Для того чтобы стимулировать развитие метаболического синдрома у крыс, была использована диета, содержащая сочетание фруктозы от 10 до 60% и жира от 20 до 60% от калорийности суточного рациона [43]. Кормление фруктозой и жиром приводило к увеличению массы тела и повышению концентрации триглицеридов, холестерина, свободных жирных кислот и лептина в плазме крови [43]. Сочетание фруктозы и жира также вызывает гиперинсулинемию, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение абдоминального отложения жира, воспаление и стеатоз печени [43]. Крысы, получавшие высокое содержание фруктозы и жиров с пищей, имели гипертрофию сердца, увеличение желудочковой дилатации, сердечное воспаление и фиброз, гипертонию, снижение сердечной функции и дисфункцию эндотелия наряду с умеренным повреждением почек, а также увеличением массы панкреатических островков [43].

Таким образом, диета с высоким содержанием углеводов и жиров у грызунов способствует развитию всех симптомов, присущих метаболическому синдрому человека, имеет сходство с диетой человека (так называемой «кафе-диета») и является наиболее адекватной для моделирования МС [43].

Моделирование метаболического синдрома сочетанным воздействием диабетогенных химических веществ и высококалорийной диеты

В последнее десятилетие многие исследователи сообщали, что содержание крыс на рационе с высоким содержанием жира приводит к развитию у них устойчивости к инсулину [44]. Вместе с тем известно, что низкие дозы стрептозотоцина вызывают умеренное ухудшение секреции инсулина, подобно более поздней стадии СД II типа [45; 46]. Поэтому, в мире начали активно разрабатываться модели инсулинонезависимого диабета, получаемые путем комбинации высокожировой диеты и низких доз стрептозотоцина. Эти модели представляют несомненный интерес для фармакологического

тестирования, так как позволяют воспроизвести метаболические особенности этого заболевания, характерные для человека [46; 47].

Такая модель была предложена в 2005 г Srinivasan K. et al., согласно которой крысы-самцы линии Sprague-Dawley массой 160-180 г в течение двух недель получали диету с высоким содержанием жиров (58% от суточной калорийности), контрольная группа находилась на обычном коммерческом корме (12% суточной калорийности за счет жиров) [47]. У крыс опытной группы было отмечено существенное увеличение массы тела, базального уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, триглицеридов и общего холестерина по сравнению с их уровнем в группе контроля. Гиперинсулинемия вместе с выраженным уменьшением скорости исчезновения глюкозы (внутривенный тест на толерантность к глюкозе) свидетельствовали о возникновении инсулинорезистентности. После двух недельного содержания крыс на высокожировой диете обеим группам был введен стрептозотцин внутривенно в низкой дозе (35 мг/кг). У крыс, находившихся на высокожировой диете, в ответ на инъекцию диабетогенного агента стрептозотцина была обнаружена выраженная гипергликемия, а в контроле – умеренное повышение уровня плазменной глюкозы. Содержание плазменного инсулина в опытной группе снижалось лишь до уровня его в контроле после инъекции стрептозотцина. Кроме того, у крыс опытной группы оставались повышенными концентрации триглицеридов и общего холестерина в плазме крови. Напротив, у крыс контрольной группы, получавших диету с нормальным содержанием жиров, стрептозотцин не вызывал значительного изменения плазменного инсулина, триглицеридов, общего холестерина. Таким образом, авторы пришли к заключению, что данная модель (высокожировая диета /стрептозотцин) воспроизводит естественное развитие болезни и метаболические особенности, типичные для людей с повышенным риском развития СД II типа из-за инсулинорезистентности и ожирения. Zhang M. et al., также предложили стабильную модель СД II типа, полученную на крысах-самцах линии Wistar (200–250 г) путем комбинации высокожировой диеты (4 недели) и двукратного введения низких доз стрептозотцина внутривенно (30 мг/кг массы тела) с интервалом две недели [48].

Необходимо отметить, что приведенные выше литературные данные не отражают весь спектр разработанных на сегодня моделей СД II типа и МС, индуцированных химическим и диетическим путем. Их количество постоянно возрастает, но не все они достаточно изучены. При этом также следует учитывать, что каждая экспериментальная модель воссоздает лишь определенные звенья патогенеза этих заболеваний и не имеет полного соответствия с развитием и течением этого заболевания у человека. Поэтому во всем мире продолжают

работы по модификации имеющихся и созданию новых, более совершенных моделей, наиболее полно отражающих изменения, присущие МС и СД II типа у человека.

Список литературы

1. Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г., Матюшева Н.Б. и др. // Бюллетень сибирской медицины. 2008. № 1. С.80-86.
2. Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al. // *Diabetologia*. 2010. V. 53. № 4. P. 600–605.
3. Kennedy A.J., Ellacott K.L.J., King V.L., Hasty A.H. // *Dis Model Mech*. 2010. V. 3. № 3-4. P. 156–166. doi: 10.1242/dmm.003467
4. Panchal S. K. and Brown L. // *Journal of Biomedicine and Biotechnology* V. 2011, Article ID 351982,14pages doi:10.1155/2011/351982
5. Чуканова Г.Н., Дворацка М., Искакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. // Наука и здравоохранение. 2014. №4. С. 15–21.
6. Islam M.S., Loots du T. // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009. V. 31. № 4. P. 249–261.
7. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. // *Биомедицина*. 2011. № 3. С. 12–18.
8. Portha B., Kergoat M. // *Diabetes*.1985. 34. P. 547–579.
9. Lenzen S. // *Diabetologia*. 2008. V. 51. № 2. P. 216–226.
10. Novelli M., Barbera M., Fierabracci V. et al. // *Diabetologia*. 1996. V. 1. P. 124.
11. Deter, R. L., Liebelt R.A. // *Texas Reports on Biology and Medicine*. 1964. V. 22. P. 229–243.
12. Brecher, G. Laqueur G. L., Cronkite E.P., Edelman P.M., Schwartz I.L. // *The Journal of Experimental Medicine*. 1965. V. 121. P. 395–401.
13. Srinivasan K., Ramarao P. // *Indian J Med Res*. 2007. V. 125. P. 451–472.
14. Le Marchand, Brustel Y., Jeanrenaud B., Freychet P. // *Am J Physiol*. 1978. V. 234. P.348–358.
15. Le Marchand, Brustel Y. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999. V. 107. P. 126–132.
16. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S. et al. // *Diabetologia*. 1994. V. 37. № 2. P. 82–89.
17. Szkudelski T. // *Physiol Res*. 2001. V. 50. P. 537–546.
18. Walde S.S., Dohle C., Schott-Ohly P., Gleichmann H. // *Life Sci*. 2002. V. 71. P. 1681–1694
19. Kim H.R., Rho H.W., Park B.H. et al. // *Biochim Biophys Acta*. 1994. V. 1227. P. 87–91.
20. King A. // *British Journal of Pharmacology*. 2012. V. 166. P. 877–894.
21. Bonner-Weir S., Trent D.F., Weir G.S. // *Diabetes*. 1981. V. 30. P. 64–69.
22. Buren J., Ereksson J. // *Diabetol*. 1999. V. 42. № 1. P. 170.
23. Woods S.C., Seeley R.J., Rushing P.A. et al. // *Journal of Nutrition*. 2003. V. 133. № 4. P. 1081–1087.
24. Aguila M. B., Mandarim-de-Lacerda C. A. // *Nutrition*. 2003. V. 19. № 4. P. 347–352.

25. Buettner R., Parhofer K. G., Woenckhaus M. et al. // *Journal of Molecular Endocrinology*. 2006. V. 36. № 3. P. 485–501.
26. R. Kobayasi, E. H. Akamine, A. P. Davel, M. et al. // *Journal of Hypertension*. 2010. V. 28. № 10. P. 2111–2119.
27. Deji N., Kume S., Araki S.I. et al. // *American Journal of Physiology*. 2009. V. 296. № 1. P. 118–126.
28. Sutherland L.N., Capozzi L.C., Turchinsky N.J. et al. // *American Journal of Physiology*. 2008. V. 295. № 5. P. 1076–1083.
29. Lei F., Zhang X.N., Wang W. et al. // *International Journal of Obesity*. 2007. V. 31. № 6. P. 1023–1029.
30. Sweazea K.L., Lekic M., Walker B.R. // *Nutrition & Metabolism*. 2010. V. 7. P. 48.
31. Hsu C.L., Wu C.H., Huang S.L., and Yen G.C. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009. V. 57. № 2. P. 425–431.
32. Tran L.T., Yuen V.G., McNeill J.H. // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2009. V. 332. № 1–2. P. 145–159.
33. Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. V. 79. № 4. P. 537–543.
34. Rutledge A.C., Adeli K. // *Nutrition Reviews*. 2007. V. 65. № 6. P. 13–23.
35. Chang K.C., Liang J.T., Tseng C.D. et al. // *British Journal of Pharmacology*. 2007. V. 151. № 3. P. 341–346.
36. Shapiro A., Mu W., Roncal C. Et al. // *American Journal of Physiology*. 2008. V. 295. № 5. P. 1370–1375.
37. Nakagawa T., Tuttle K.R., Short R.A., and Johnson R.J. // *Nature clinical practice. Nephrology*. 2005. V. 1. № 2. P. 80–86.
38. Lombardo Y.B., Drago S., Chicco A. et al. // *Metabolism*. 1996. V. 45. № 12. P. 1527–1532.
39. Andrews P., Karadaghi P.A., Memon S. et al. No effect of high sucrose diets on the kidneys of Wister Kyoto (WKY) rats // *Geriatric Nephrology and Urology*. 1992. V. 2. N. 1. P. 35–42.
40. Murase T., Mizuno T., Omachi T. et al. // *Journal of Lipid Research*. 2001. V. 42. № 3. P. 372–378.
41. Parekh P.I., Petro A.E., Tiller J.M. et al. // *Metabolism*. 1998. V. 47. № 9. P. 1089–1096.
42. Sato A., Kawano H., Notsu T. et al. // *Diabetes*. 2010. V. 59. № 10. P. 2495–2504.
43. Wada T., Kenmochi H., Miyashita Y. et al. // *Endocrinology* 2010. V. 151. № 5. P. 2040–2049.
44. Flanagan A.M., Brown J.L., Santiago C.A. et al. // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2008. V. 19. № 8. P. 505–513.
45. Reed M.J., Meszaros K., Entes L.J. et al. // *Metabolism*. 2000. V. 49. № 11. P. 1390–1394.
46. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. // *Pharmacol Res*. 2005. V. 52. № 4. P. 313–320.
47. Sahin K., Onderci M., Tuzcu M. et al. // *Metabolism*. 2007. V. 56. № 9. P. 1233–1240.

48. Zhang M., Lv X.Y., Li J., Xu Z.G., Chen L. // Exp. Diabetes Res. 2009. V. 2008. ID 704045.

MODELING OF THE METABOLIC SYNDROME IN ANIMALS BY CHEMICAL AGENTS AND DIET

**D.V.Leshchenko, N.V.Kostiuk, E.N.Egorova,
M.B.Belyakova, M.V.Miniaev, M.B.Petrova**

Tver State Medical Academy
Department of Biochemistry
with course of clinical laboratory diagnostics of FPE
Department of Biology
Department of planning and organization of research works

The review is devoted to the issues of non-genetic modeling of metabolic syndrome in an animal organism. Models are classified according the methods of influence on the experimental animal as the induction by chemicals, modeling the diet, as well as their combined effects. The mechanisms of influence of the factors causing the components of the metabolic syndrome are reviewed. The focus is on the most reliable and well-studied models of the metabolic syndrome, with a brief description of their production and use, which are designed for small laboratory animals (mice, rats).

Keywords: *animal models, metabolic syndrome, alloxan, streptozotocin, aurothioglucose, fructose.*

Об авторах:

ЛЕЩЕНКО Джулианна Викторовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсом КЛД ФДПО ТГМА, e-mail: dvleshchenko@mail.ru

КОСТЮК Наталья Валериевна – доцент, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии ТГМА, e-mail: biologiatgma@mail.ru

ЕГОРОВА Елена Николаевна – доцент, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биохимии с курсом КЛД ФДПО ТГМА, e-mail: enegor@mail.ru

БЕЛЯКОВА Майя Борисовна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии с курсом КЛД ФДПО ТГМА, e-mail: mayabe@yandex.ru

МИНЯЕВ Михаил Владимирович - кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела планирования и организации НИР ТГМА, e-mail: Mmb_77@mail.ru

ПЕТРОВА Маргарита Борисовна – профессор, доктор биологических наук, заведующая кафедрой биологии ТГМА, e-mail: biologiatgma@mail.ru