УДК 616-092.9

Д.В. Лещенко[1], Н.В. Костюк[2], М.Б. Белякова[1], Е.Н. Егорова[1], М.В. Миняев[3], М.Б. Петрова[2]

ДИЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]*Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО*
[2]*Кафедра биологии*
[3]*Отдел планирования и организации НИР ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России*

Обзор посвящен вопросам диетического моделирования метаболического синдрома на животном организме. Рассмотрены механизмы влияния диеты на изменения метаболических параметров у животных моделей. Основное внимание уделено наиболее надежным и изученным диетически индуцированным моделям метаболического синдрома, разработанным для мелких лабораторных животных (мышей и крыс) с краткой характеристикой их получения и использования.

Ключевые слова: *животные модели, метаболический синдром, диета, фруктоза, сахароза, липиды.*

DIET-INDUCED ANIMAL MODELS OF METABOLIC SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

D.V. Leshchenko, N.V. Kostiuk, M.B. Belyakova, E.N. Egorova, M.V. Miniaev, M.B. Petrova
Tver State Medical University

The review is devoted to the issues of dietary modeling of metabolic syndrome in an animal organism. Mechanisms of the influence of the diet on metabolic parameters in animal models are reviewed. The focus is on the most reliable and well-studied models of nutritionally induced metabolic syndrome, with a brief description of their production and use, which are designed for small laboratory animals (mice, rats).

Key words: *animal models, metabolic syndrome, diet, fructose, sucrose, lipids.*

Распространенность метаболического синдрома (МС) в современном обществе прогрессивно увеличивается в течение последних лет, принимая характер эпидемии, и встречается в среднем у каждого пятого взрослого человека среди населения развитых стран [1]. Согласно NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), критериями метаболического синдрома являются три или более из следующих нарушений: абдоминальное ожирение, гипергликемия натощак, гипертриглицеридемия, гипертензия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2]. Наиболее распространена точка зрения о роли инсулинорезистентности как механизма, запускающего весь каскад метаболически взаимосвязанных нарушений МС [1].

Одной из главных причин распространения резистентности к инсулину, которая в дальнейшем приводит к развитию ожирения и метаболического синдрома, являются особенности современной высококалорийной диеты. Питание представляет собой элемент образа жизни, который можно контролировать и тем самым непосредственно влиять на здоровье. В связи с этим особый интерес представляют экспериментальные исследования по моделированию МС у животных с помощью диеты, позволяющие понять причины развития и прогрессирования МС, а также исследовать потенциальные методы его профилактики и лечения.

В качестве животных моделей МС очень часто используются крысы и мыши, поскольку у них сравнительно короткое время беременности, большое по численности потомство, а также дешевое содержание и разведение. Немаловажным является и тот факт, что мелкие лабораторные животные, как правило, доступны и могут быть использованы даже в небольших исследовательских лабораториях [3].

Моделирование метаболического синдрома диетой, обогащенной липидами

Метаболический синдром представляет собой многофакторный комплекс патологических изменений, поэтому выбор адекватной экспериментальной модели является основополагающим при изучении данного состояния. Для моделирования ожирения, дислипидемии и резистентности к инсулину у грызунов в течение нескольких десятилетий использовались различные типы диет с высоким содержанием жиров.

Нормальное соотношение основных нутриентов (по калорийности от суточного рациона) для грызунов, 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 общей суточной калорийности. Однако пищевые рационы, используемые для моделирования МС у животных, не являются абсолютно стандартизированными, поэтому фенотип грызунов, индуцированный богатой жирами диетой, отличается у разных исследователей [4]. В связи с этим в конце прошлого века Американский институт питания предложил использовать для изучения всех аспектов нормальных и патологических

состояний у животных очищенные ингредиенты для создания стандартного корма с открытой формулой. Например, для грызунов был принят стандартный рацион AIN-формула 76A, где требования по белку покрываются за счет молочного белка казеина с добавлением метионина. Углеводы в этом случае поставляются за счет кукурузного крахмала и сахарозы, кукурузное масло обеспечивает потребности в жирах, а целлюлоза является источником волокон. Витамины и минеральные вещества добавляются в специальных для грызунов пропорциях. Таким образом, каждое питательное вещество в отдельности представляет собой очищенный ингредиент. Поскольку формула такого корма «открыта», она может быть доступна для научного сообщества, что делает возможным ее воспроизведение и модификацию с учетом других питательных компонентов [5]. Пищевой рацион грызунов на основе очищенных ингредиентов, модифицированный в отношении липидного компонента, можно разделить на следующие типы: диета с низким содержанием жира (до 10% от калорийности суточного рациона), диета с высоким содержанием жира (30–50% от суточной калорийности), диета с очень высоким содержанием жира (более 50% от суточной калорийности) [5].

У большинства грызунов диета с высоким и очень высоким содержанием жира стимулирует развитие ожирения. Показано, что длительное кормление крыс (60% от калорийности суточного рациона) и мышей (35% от калорийности суточного рациона) пищей с высоким содержанием жиров приводит к увеличению массы тела [6–7]. Однако по отношению к толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, плазменному содержанию триглицеридов и другим параметрам животные различаются в зависимости от линии крыс или мышей, их пола и вида липидов, обогащающих их диету [5]. Самцы крыс линии Zucker diabetic fatty (ZDF) становятся тучными и диабетическими уже на диете с низким содержанием жира, но использование рациона с высоким содержанием жира способствует более выраженному и стабильному развитию заболевания. При этом у самок линии ZDF, страдающих ожирением, диабет не развивается до тех пор, пока содержание жиров в рационе не составит 48% от суточной калорийности [5].

Различные линии мышей, получавшие рацион на основе очищенных ингредиентов с очень высокой долей жиров (60% от суточной калорийности), показывают значительные различия по отношению к изменению массы [5]. Некоторые инбредные линии мышей, например, C57BL/6 и AKR, восприимчивы к развитию ожирения на такой диете, в то время как мыши линий A/J и SWR/J, как правило, к ожирению устойчивы [5]. Необходимо отметить, что склонные к ожирению линии мышей C57BL/6 и AKR отличаются и другими метаболическими реакциями, например, C57BL/6-мыши демонстрируют сниженную толерантность к глюкозе, а AKR-мыши инсулинорезистентны [5].

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 развития ее стеатоза и фиброза, снижение чувствительности к инсулину, а также повышение концентрации триглицеридов, свободных жирных кислот и инсулина в плазме крови с уменьшением в ней концентрации адипонектина [8]. Использование говяжьего жира в качестве источника липидов (40% от калорийности суточного рациона) приводит к увеличению концентрации инсулина, лептина и липидов в плазме крови и развитию стеатоза печени у крыс [9]. Крысы и мыши, содержащиеся на диете, обогащенной рыбьим жиром, не склонны к увеличению массы тела и имеют большую чувствительность к инсулину, чем грызуны, получающие корм, богатый насыщенными жирами [5].

Обнаружено, что у молодых крыс индукция ожирения диетой, богатой липидами, более эффективна, чем в старшем возрасте [4]. Исследованиями de Castro U.G.M et al. (2013) показано, что у молодых крыс (в возрасте 4 недель) линии Fischer, содержащихся на диете, обогащенной животным жиром (свиное сало, 40% по весу), наблюдались увеличение массы тела и абдоминальное депонирование липидов, в то время как у взрослых животных данные изменения не обнаруживались. Также у молодых крыс, в отличие от взрослых, богатая жирами диета индуцировала повышение уровня глюкозы натощак, снижение количества холестерина в ЛПВП [10]. Механизм воздействия на организм обогащенной липидами пищи связывают со снижением экспрессии инсулиновых рецепторов, ингибированием окисления жирных кислот, уменьшением количества переносчика GLUT4 и нарушением его транслокации в клеточную мембрану [10]. Возможно, поэтому продолжительное кормление пищей, обогащенной жирами животного и растительного происхождения, в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, умеренной гипергликемии и нарушению толерантности к глюкозе у большинства линий крыс и мышей [11].

Данные литературы свидетельствуют, что осложнения, развивающиеся у грызунов в ходе потребления большого количества жиров, проявляются гипертрофией и фиброзом сердца, некрозом миокарда, стеатозом печени [8,12–14]. У мышей кормление пищей с высоким содержанием жиров индуцирует также повышение систолического артериального давления и развитие дисфункции эндотелия [14]. Увеличение содержания жиров в рационе у мышей может приводить к альбуминурии, накоплению липидов в почках, отложению коллагена в клубочках и увеличению инфильтрации макрофагов в мозговом веществе почек [15].

Известно, что нормальные мыши и крысы традиционно не являются идеальными моделями для изучения сердечно-сосудистых заболеваний, так как они, как правило, имеют очень низкий уровень об-

щего холестерина и холестерина в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП), но высокое его содержание в ЛПВП. Способность крыс и мышей поддерживать уровень холестерина даже в условиях диеты с высоким содержанием холестерина означает, что они не склонны к заболеванию атеросклерозом [5]. Возможность изменять генотип мышей и производить трансгенных или «нокаутированных» мышей позволила создать полезные модели с мутациями, замедляющими удаление ЛПНП из крови, что увеличивало концентрацию ЛПНП в кровяном русле [5]. Некоторые из «нокаутированных» мышиных моделей (мыши с нокаутом рецептора ЛПНП или аполипопротеина Е) имеют повышенный уровень ЛПНП в плазме крови и значительные атеросклеротические поражения после 12-недельной диеты, обогащенной холестерином (0,15–1,25% по весу) [5]. Причем у таких мышей диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров (оливковое масло) больше способствовала развитию атеросклероза, чем диета с высоким содержанием насыщенных жиров (кокосовое масло) и полиненасыщенных жиров (кукурузное масло, сафлоровое масло) [5].

Подводя итог вышесказанному, представляется оправданным вывод о том, что рацион грызунов с высоким содержанием жиров животного и растительного происхождения в течение нескольких недель приводит к развитию у них ожирения, гипергликемии и гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, нарушению толерантности к глюкозе, повышению уровня холестерина и ЛПНП. Однако результаты моделирования МС на животных с помощью диеты, богатой жирами, зависят от их генотипа, пола, возраста, а также типа, вида и продолжительности воздействия. 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 [16].

Моделирование метаболического синдрома диетой, богатой углеводами

Последние исследования показывают, что высокое потребление именно рафинированных углеводов, особенно фруктозы, повышает риск развития резистентности к инсулину, стеатоза печени, увеличивает содержание триглицеридов в крови и массу тела [5].

Фруктоза является простым моносахаридом, который используется в качестве подсластителя в продуктах питания и напитках. Потребление фруктозы с 1986-го по 2007 г. выросло в среднем на 16%, и данное обстоятельство связывают с увеличением распространенности ожирения [17]. Метаболизм фруктозы в печени оказывает значительное влияние на обмен как глюкозы, так и липидов. Включение фруктозы в метаболизм через фруктозо-1-фосфат минует стадию, катализируемую фосфофруктокиназой, которая является пунктом метаболического контроля скорости катаболизма глюкозы. Этим обстоятельством можно объяснить, почему увеличение количества фруктозы ускоряет в печени процессы, ведущие к синтезу жирных кислот, а также их этерификацию с образованием триглицеридов [17–18]. Фруктоза в отличие от глюкозы не вызывает секреции инсулина из панкреатических β-клеток, возможно, из-за отсутствия переносчика для фруктозы (GLUT5) в β-клетках [19]. Фруктоза не стимулирует секреции лептина, однако имеет возможность активировать липогенез в печени [19]. В ходе метаболизма фруктозы происходит бесконтрольное накопление двух- и трехуглеродных молекул, которые используются в процессе липогенеза [20].

Моделирование МС на грызунах с помощью диеты, богатой фруктозой, возможно в виде нескольких вариантов: добавление фруктозы в коммерческие корма, обогащение фруктозой корма на основе очищенных ингредиентов, добавление фруктозы в питьевую воду (10–30% растворы фруктозы в качестве питья). Содержание фруктозы в коммерческих кормах и кормах на основе очищенных ингредиентов может составлять 60% и более от суточной калорийности, либо 60% и более по весу.

Исследованиями I.S. Hwang et al. (1987) на крысах было показано, что диета с высоким содержанием фруктозы (66% от суточной калорийности) у грызунов индуцирует развитие симптомов МС, включающих высокое кровяное давление, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию [21]. Данные об изменении массы тела грызунов, содержащихся на рационе, богатом фруктозой, противоречивы. Ряд исследователей отмечали увеличение массы тела у взрослых крыс после 8-недельного содержания на диете, обогащенной фруктозой (60% по весу) [10], другие ученые не наблюдали изменения веса крыс ни после четырехнедельного кормления, ни в более отдаленные сроки [18].

Диета, обогащенная фруктозой, индуцирует расширение желудочков сердца, снижение их сократительной функции и гипертрофию, а также стеатоз печени [22]. У крыс кормление фруктозой вызывает повреждение почечных канальцев, отложение коллагена в интерстиции и повышение макрофаговой инфильтрации с пролиферацией и гиперплазией почечных проксимальных канальцев, а также способствует устойчивости к лептину без изменения веса организма и ожирения [23]. При этом увеличение мочевой кислоты и концентрации триглицеридов в плазме крови были зарегистрированы без изменений концентрации холестерина [24].

Одним из перспективных вариантов моделирования МС, индуцированного употреблением фруктозы, является ее добавление в питьевую воду экспериментальных животных. Крысы линии Wistar, содержавшиеся в течение 6 недель на стандартном рационе (коммерческий корм), но употреблявшие в качестве питьевой воды 10% раствор фруктозы, показывали

развитие таких ключевых признаков МС, как гипергликемия и висцеральное ожирение. Кроме того, у них отмечалась тенденция к увеличению массы тела, повышению концентрации общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови [18].

N. Mamikutty et al. (2014) разработали две модели МС, индуцированные употреблением 20% или 25% растворов фруктозы в качестве питьевого раствора при нормальном потреблении обычного корма. Данный питьевой режим у 8-недельных крыс линии Wistar обеих групп приводил к развитию систолической гипертензии, гипертриглицеридемии, гипергликемии. Гипертрофия адипоцитов, увеличение массы тела и абдоминальное ожирение у крыс, получавших 20% раствор фруктозы в качестве питьевого, были более выражены вследствие большего потребления такой воды, а значит, и калорий [17].

Установлено, что у крыс линии Wistar с целью моделирования МС более эффективно использовать твердые корма, на 60% состоящие из фруктозы, чем 10% раствор фруктозы в качестве питьевого раствора [18]. При использовании 10% раствора фруктозы, как правило, требуется более длительный период кормления для развития признаков МС [18]. Кроме того, имеет значение возраст животных: чем старше крысы, тем быстрее развивается МС [18]. Исследованиями U.G.M. de Castro et al. (2013) было показано, что богатая фруктозой диета (60% по весу) вызывает у взрослых крыс большие изменения в содержании плазменных липидов и накопление их в печени и почках по сравнению с молодыми особями [10].

Недавние исследования влияния диеты, обогащенной фруктозой (18% по весу), были проведены на взрослых мужчинах, употреблявших такой рацион в течение 4 недель. Измеренные параметры крови показали увеличение количества триглицеридов на 36%, липопротеинов очень низкой плотности на 72% и лептина на 48%. Однако изменения в содержании инсулина, глюкозы, чувствительности к инсулину и веса тела не отмечались, т. е. накопление жиров в жировой ткани отсутствовало [25].

Сахароза – это доступный источник фруктозы, и таким образом, питание сахарозой может быть использовано для имитации «человеческого» МС на животных моделях. Для моделирования МС у грызунов используют сахарозу, которой обогащают как коммерческие корма, так и рацион на основе очищенных ингредиентов, а также применяют диету, содержащую фруктозу и сахарозу в комплексе. Крысы линий Sprague–Dawley и Wistar, получавшие корм на основе очищенных ингредиентов, богатый сахарозой (65% от суточной калорийности), уже после двухнедельного кормления развивали инсулинорезистентность и гипертриглицеридемию [5]. Как и фруктозная диета, 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 [26]. Кормление крыс сахарозой приводило к повышению у них систолического кровяного давления 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, обнаружены не были [27].

В отличие от крыс мыши реже используются в качестве модели для сахарозо- или фруктозоиндуцированной инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии. Метаболический ответ на диету, богатую фруктозой и сахарозой, у них очень вариабелен и зависит от линии мышей [5]. Например, линия мышей C57BL/6, используемая для моделирования МС богатой жирами диетой, не развивает инсулинорезистентность, или ее формирование происходит очень медленно после кормления фруктозой [5]. Тем не менее геномом мышей легче манипулировать, чем геномом крыс, поэтому создание генетических моделей мышей остается актуальной задачей. Отмечено, что несколько «нокаутированных» линий мышей, склонных к развитию атеросклероза, действительно показывают высокий уровень триглицеридов в результате использования диеты, обогащенной фруктозой [5].

Таким образом, диета с высоким содержанием углеводов у грызунов индуцирует развитие многих симптомов МС, зависящих от вида и характера углеводного воздействия, его продолжительности, выбора линии грызунов. Результаты исследования, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии на гомеостаз глюкозы употребления больших количеств фруктозы, могут послужить поводом для дальнейших исследований с целью пересмотра общераспространенного мнения об относительной безопасности фруктозы, что особенно важно для больных сахарным диабетом, которые зачастую бесконтрольно употребляют продукты с фруктозой [18].

Моделирование метаболического синдрома диетой с высоким содержанием углеводов и жиров

Употребление рациона, сочетающего большое количество углеводов и жиров, точнее имитирует диету человека, поэтому ее использование для индукции МС у грызунов должно помочь полнее смоделировать его признаки и понять механизмы его развития [28]. Разные виды и количества углеводов и жиров могут быть использованы для создания такой высококалорийной комбинированной диеты. Во всех рационах углеводная часть, как правило, представляется фруктозой или сахарозой, в то время как источник жира варьирует в разных исследованиях.

Содержание сахарозы в такой комбинированной высококалорийной диете может колебаться от 10 до 30% (от суточной калорийности), тогда как содержание жира составляет от 20 до 40% [29–31]. У мышей, которые находились на подобной диете, наблюдались увеличение массы тела, отложение

жира в брюшной полости, в крови отмечалась гиперинсулинемия, гипергликемия и гиперлептинемия [29–30]. Содержание сахарозы и жира в рационе крыс в вышеназванном сочетании также способствовало стеатозу печени и увеличению активности ферментов липогенеза в печени [31].

Z.H. Yang et al. (2012) исследовали краткосрочное влияние комбинированной высококалорийной диеты, состоящей из молочного жира (21% по весу) и сахарозы (34% по весу), на индукцию развития МС у 8-недельных мышей линии C57BL/6 с целью изучения изменений в экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм липидов, а также генов, участвующих в механизме передачи сигнала инсулина в клетки тканей. Результаты исследования показали, что вес тела у мышей, содержавшихся на высококалорийном рационе, прогрессивно увеличивался уже с первой недели, а ко 2-й неделе развивались признаки стеатоза печени, увеличивалось содержание в ней триглицеридов. Авторы отмечали массивное депонирование липидов во многих органах (мышцы, печень, скелетные мышцы, жировая ткань), что связывают с повышенной экспрессией генов, вовлеченных в синтез ферментов липогенеза в печени, результатом деятельности которых является продукция жирных кислот и триглицеридов. Также отмечалась повышенная активность генов, кодирующих липопротеинлипазу, ответственную за гидролиз хиломикронов и ЛПОНП и ассимиляцию липидов тканями с целью их депонирования. Экспрессия генов, кодирующих белки, которые принимают участие в передаче сигнала инсулина, снижалась, что уменьшало резистентность тканей к инсулину на фоне его повышенной концентрации в крови [32].

Для индукции МС у грызунов также используются диеты, содержащие сочетание фруктозы (10–60%) и жира (20–60% от калорийности суточного рациона) [33]. Например, мыши линии C57BL/6, получавшие коммерческий корм, обогащенный липидами (60% от суточной калорийности), и 30% раствор фруктозы в качестве питья в течение 8 недель, демонстрировали признаки МС, включающие инсулинорезистентность, гипертензию, дислипидемию и жировую дистрофию печени [33]. Другой разновидностью такой комбинированной диеты может быть сочетание в ней жиров (20% по весу), углеводов (57% по весу) и 15% раствора фруктозы в качестве питьевого. Воздействие подобного рациона на взрослых крыс в течение 16 недель индуцировало у них развитие таких симптомов МС, как гипертензия, дислипидемия, гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе, в крови также наблюдалось увеличение содержания малонового диальдегида и маркеров перекисного окисления липидов [34].

S.K. Panchal et al. (2011) использовали 8–9-недельных крыс-самцов линии Wistar для моделирования МС диетой, богатой углеводами и жирами. Пищевой рацион в данном случае включал следующие компоненты по весу: молоко (39,5%), говяжий жир (20%), фруктозу (17,5%) и питьевую воду, содержащую 25% раствор фруктозы. Продолжительность диеты составляла 16 недель, после чего оценивали параметры крови, сердечно-сосудистые, печеночные, почечные и панкреатические изменения. В ходе анализа было отмечено прогрессивное увеличение массы тела, абдоминальное ожирение, снижение толерантности к глюкозе, в крови наблюдалась дислипидемия, гиперинсулинемия, увеличение содержания лептина и малонового альдегида. Сердечно-сосудистые изменения включали увеличение систолического кровяного давления и эндотелиальную дисфункцию с воспалением, фиброз и гипертрофию сердца. В печени отмечалось увеличение ее массы, депонирование липидов, воспаление, фиброз, а также высокая активность печеночных ферментов в крови. В почках наблюдали воспаление и фиброз, а в поджелудочной железе – увеличение размера островков [28]. Авторы заключают, что данная модель МС, индуцированная высококалорийной диетой, наиболее полно имитирует его проявления. Однако, на наш взгляд, многие нарушения, развивающиеся при такой диете, могут быть спровоцированы недостатком в вышеназванном пищевом рационе полезных компонентов, например витаминов, минеральных веществ, клетчатки, а также белка.

Очевидно, что диета с высоким содержанием углеводов и жиров у грызунов индуцирует развитие многих симптомов, присущих МС человека, имеет сходство с диетой человека (так называемая «кафе-диета») и может стать наиболее адекватной для моделирования МС при соблюдении в ней определенных пропорций жизненно необходимых макро- и микронутриентов [33]. Вместе с тем следует учитывать, что результаты моделирования МС на животных с помощью диеты зависят от их генотипа, пола и возраста, а также типа, вида и продолжительности диетического воздействия, поэтому создание адекватных животных моделей МС остается по-прежнему задачей актуальной.

Литература / References

1. Метаболический синдром /Под. ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберг. – М.: МЕД-пресс-информ. – 2007. – 224 с.

Metabolic syndrome /By ed. G.E. Roytberg. – M.: Med-press-inform. – 2007. – 224 il.

2. *Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO expert consultation // Diabetologia. – 2010. – V. 53, № 4. – P. 600–605.

3. *Чуканова Г.Н., Дворацка М., Искакова С.С., Курмамбаев Е.Ж.* Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 4. – С. 15–21.

Tchukanova G.N., Dvoratska M., Iskakova S.S., Kurmambayev E.J. Modeling of diabetes mellitus 2 for investigation of drugs with antidiabetic activity // Science and Health. – 2014. – № 4. – P. 15–21.

4. *Buettner R., Scholmerich J., Bollheimer L.C.*. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents // OBESITY. – 2007. – V. 15, № 4. – P. 798–808.

5. *Gajda A.M., Pellizzon M.A., Ricci M.R., Ulman E.A.* Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rodent Models animal // LABNEWS. – 2007. – March.

6. *Sutherland L.N., Capozzi L.C., Turchinsky N.J. et al.* Time course of high-fat diet-induced reductions in adipose tissue

mitochondrial proteins: potential mechanisms and the relationship to glucose intolerance // American Journal of Physiology. – 2008. – V. 295, № 5. – P. 1076–1083.

7. *Lei F., Zhang X.N., Wang W. et al.* Evidence of antiobesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice // International Journal of Obesity. – 2007. – V. 31, № 6. – P. 1023–1029.

8. *Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M. et al.* Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types // Journal of Molecular Endocrinology. – 2006. – V. 36, № 3. – P. 485–501.

9. *Hsu C.L., Wu C.H., Huang S.L., Yen G.C.* Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2009. – V. 57, № 2. – P. 425–431.

10. *de Castro U.G.M, dos Santos R.A.S., Silva M.E. et al.* Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats // Lipids in Health and Disease. – 2013. – V. 12. – № 136. doi:10.1186/1476–511X-12–136.

11. *Sweazea K.L., Lekic M., Walker B.R.* Comparison of mechanisms involved in impaired vascular reactivity between high sucrose and high fat diets in rats // Nutrition &Metabolism. – 2010. – V. 7. – Article 48.

12. *Woods S.C., Seeley R.J., Rushing P.A. et al.* A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats // Journal of Nutrition. – 2003. – V. 133, № 4. – P. 1081–1087.

13. *Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A.* Heart and blood pressure adaptations in Wistar rats fed with different high-fat diets for 18 months // Nutrition. – 2003. – V. 19, № 4. – P. 347–352.

14. *Kobayasi R., Akamine E.H., Davel A.P. et al.* Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice // Journal of Hypertension. – 2010. – V. 28, № 10. – P. 2111–2119.

15. *Deji N., Kume S., Araki S.I. et al.* Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice // American Journal of Physiology. – 2009. – V. 296, № 1. – P. 118–126.

16. *Panchal S.K., Brown L.* Rodent Models for Metabolic Syndrome Research // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2011. – V. 2011. – Article ID 351982.

17. *Mamikutty N., Thent Z.C., Sapri S.R. et al.* The Establishment of Metabolic Syndrome Model by Induction of Fructose Drinking Water in Male Wistar Rats // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2014. – V. 2014. – Article ID 263897.

18. *Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. и др.* Модель метаболического синдрома, вызванная кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 23–27.

Reshetnyak M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N. et al. Fructose-fed model of the metabolic syndrome: pathogenetic relationships between metabolic disorders // Med. Acad. Journ. – 2011. – Vol. 11. – № 3. – P. 23–27.

19. *Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M.* Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in theepidemic of obesity // American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – V. 79, № 4. – P. 537–543.

20. *Rutledge A.C., Adeli K.* Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms // Nutrition Reviews. – 2007. – V. 65, № 6. – P. 13–23.

21. *Hwang I.S., Ho H., Hoffman B.B., Reaven G.M.* Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats // Hypertension. – 1987. – № 10. – P. 512–516.

22. *Chang K.C., Liang J.T., Tseng C.D. et al.* Aminoguanidine prevents fructose-induced deterioration in left ventricular arterial coupling in Wistar rats // British Journal of Pharmacology. – 2007. – V. 151, № 3. – P. 341–346.

23. *Shapiro A., Mu W., Roncal C. et al.* Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding //American Journal of Physiology. – 2008. – V. 295, № 5. – P. 1370–1375.

24. *Nakagawa T., Tuttle K.R., Short R.A., Johnson R.J.* Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome: Nature clinical practice // Nephrology. – 2005. – V. 1, № 2. – P. 80–86.

25. *Le K.A., Faeh D., Stettler R. et al.* A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – V. 84. – P. 1374–1379.

26. *Lombardo Y.B., Drago S., Chicco A. et al.* Long-term administration of a sucrose-rich diet to normal rats: Relationship between metabolic and hormonal profiles and morphological changes in the endocrine pancreas // Metabolism. – 1996. – V. 45, № 12. – P. 1527–1532.

27. *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, № 1. – P. 35–42.

28. *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. – V. 57, № 5. – P. 611–624.

29. *Murase T., Mizuno T., Omachi T. et al.* Dietary diacylglycerol suppresses high fat and high sucrose diet-induced body fat accumulation in C57BL/6J mice // Journal of Lipid Research. – 2001. – V. 42, № 3. – P. 372–378.

30. *Parekh P.I., Petro A.E., Tiller J.M. et al.* Reversal of diet-induced obesity and diabetes in C57BL/6J mice //Metabolism. – 1998. – V. 47, № 9. – P. 1089–1096.

31. *Sato A., Kawano H., Notsu T. et al.* Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: importance of hepatic lipogenesis // Diabetes. – 2010. – V. 59, № 10. – P. 2495–2504.

32. *Yang Z.H., Miyahara H., Takeo J., Katayama M.* Diet high in fat and sucrose induces rapid onset of obesity-related metabolic syndrome partly through rapid response of genes involved in lipogenesis, insulin signaling and inflammation in mice // Diebetology & Metabolic Syndrom. – 2012. – V. 4, № 32. doi:10.1186/1758-5996-4-32.

33. *Wada T., Kenmochi H., Miyashita Y. et al.* Spironolactone improves glucose and lipid metabolism by ameliorating hepatic steatosis and inflammation and suppressing enhanced gluconeogenesis induced by high-fat and high-fructose diet // Endocrinology. – 2010. – V. 151, № 5. – P. 2040–2049.

34. *Senaphan K., Boonla O., Timinkul A. et al.* Effect of Feluric Acid on High-Carbohydrate, High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats // Srinagarind Med. J. – 2013. – V. 28. – P. 211–214.

Лещенко Джулианна Викторовна (контактное лицо) – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсом КЛД ФДПО ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России. г. Тверь, 170100, Советская, 4. Тел. 8-4822-34-52-26, e-mail: dvleshchenko@mail.ru.