

## ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

М.Н. Макарова, доктор медицинских наук, директор,  
В.Г. Макаров, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора,  
АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия,  
Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, 3, к. 245  
e-mail: makarova.mn@doclinika.ru

**Резюме.** Рост распространенности метаболического синдрома (МС) в последние 2 десятилетия приводит к значительному увеличению показателей смертности за счет ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, онкологических и других заболеваний. Поэтому особую актуальность приобретает поиск адекватных экспериментальных моделей с целью создания новых средств профилактики и лечения МС. Наиболее близкими по этиологии и патогенезу МС человека являются диетиндуцированные модели, в которых используются высококалорийные рационы питания с повышенным содержанием жира (до 60% от общей калорийности рациона), сахарозы и фруктозы (до 60–70% от общей калорийности) и комбинированные рационы (43% жира и 15–17% сахарозы или фруктозы и др.). Для ускорения развития проявлений МС высококалорийные рационы сочетают с введением небольших доз стрептозотоцина. Модели МС на грызунах, наиболее популярны в настоящее время, не дают точного представления о патологии человека. Поэтому следует шире внедрять модели МС на кроликах, мини-свиньях и других животных, более близких по анатомии и физиологии человеку. Для оценки развития МС используют показатели липидного, белкового и углеводного обмена, антропометрические и другие показатели.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, диетиндуцированные модели.

**Для цитирования:** Макарова М.Н., Макаров В.Г. Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Экспериментальный метаболический синдром. Лабораторные животные для научных исследований. 2018; 1: DOI: 10.29926/2618723X-2018-01-08

### DIET-INDUCED MODELS OF METABOLIC DISORDERS. EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

Makarova M.N., Makarov V.G.

HOUM OF PHARMACY Research-and-Production Association; 3, Zavodskaya St., Build. 245,  
Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolzhsky District, Leningrad Region, 188663, Russia  
e-mail: makarova.mn@doclinika.ru

**Summary.** A significant increase in the prevalence of metabolic syndrome (MS) over the past 2 decades contributing to the growth of mortality due to coronary heart disease, stroke, cancer and other diseases. The specified necessitates the creation of adequate experimental models to search for means of prevention and treatment of MS. The closest the etiology and pathogenesis of MS are diet-induced models that use high-calorie diets with increased fat content (up to 60% of the total caloric content of the diet), sucrose and fructose (60-70% of total calories) and combined diets (43% fat and 15-17% sucrose or fructose, and others). To accelerate the development of manifestations of MS high-calorie diets combined with the introduction of small doses of streptozotocin. Of the MS model in rodents, the most commonly used at present, do not give an accurate picture of human pathology, so along with them, we need to use the MS model on rabbits,

mini-pigs and other animals more closely at the anatomy and physiology of man. To assess the development of MS using the parameters of lipid, protein and carbohydrate metabolism, anthropometric and many other parameters.

**Key words:** metabolic syndrome, diet-induced model..

**For citation:** Makarova M.N., Makarov V.G. Diet-induced models of metabolic disorders. Experimental metabolic syndrome. Laboratory Animals for Science.2018: 1. DOI: 10.29926/2618723X-2018-01-08

## Введение

Европейское медицинское сообщество озабочено адекватностью прогнозирования результатов экспериментальных исследований на животных для клинического применения у людей [1]. При этом отмечается, что «перенос новых открытий с фундаментальных исследований на клиническое применение – это долгий, зачастую неэффективный и дорогостоящий процесс». Наиболее адекватными по этиологии и механизмам развития метаболических нарушений человека (метаболический синдром – МС, ожирение, сахарный диабет типа 2 – СД-2 и др.) являются диет-индуцированные модели. Следует отметить, что чаще всего используются дешевые и доступные модели на грызунах. Однако они часто не дают точного представления о патологии человека, поэтому существует необходимость в моделях животных, не являющихся грызунами, которые более точно имитируют различные аспекты анатомии и физиологии человека [1]. Поэтому в настоящее время более широко применяют модели на более крупных животных – кроликах, мини-свиньях и др. Каждая модель имеет свои особенности, влияющие на конечный результат исследования, поэтому ни одна из них не может быть полностью экстраполирована на человека. Таким образом, следует экспериментировать с разными моделями на различных видах животных в зависимости от поставленных целей и задач. Попробуем проанализировать и систематизировать имеющуюся на настоящий момент информацию по данной проблеме.

МС – одна из наиболее актуальных и сложных проблем современной медицины, так как он способствует существенному росту общей смертности, не только от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта, но и от онкологических и других заболеваний. Причем последние 2 десятилетия распространенность МС прогрессивно увеличивается [2–6], что связывают в основном со снижением физической активности современных людей на фоне избыточного питания. Несмотря на высокую распространенность МС, патофизиологические механизмы его еще недостаточно выяснены, что затрудняет профилактику и лечение МС, в том числе и с помощью лекарственных средств. В связи с этим особую актуальность приобретает использование патогенетически обоснованных экспериментальных моделей МС на различных видах животных.

## Характеристика метаболического синдрома

Согласно В. Balkau et al. [7], впервые одновременное наличие комплекса симптомов (артериальной гипертензии, гипергликемии и подагры), характерных для МС, было описано Kylin в 1923 г. Затем в конце 1940-х годов во

Франции Jean Vague сообщил о взаимосвязи ожирения, диабета, атеросклероза и подагры [7]. В 1970-х годах немецкие исследователи впервые ввели термин «метаболический синдром», а в 1988 г. Раевен предложил называть группу сердечно-сосудистых факторов риска, включающих гипертензию, толерантность к глюкозе, высокий уровень триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности, синдромом X [6]. МС также называют синдромом инсулинорезистентности, полиметаболическим синдромом, смертельным квартетом и цивилизационным синдромом.

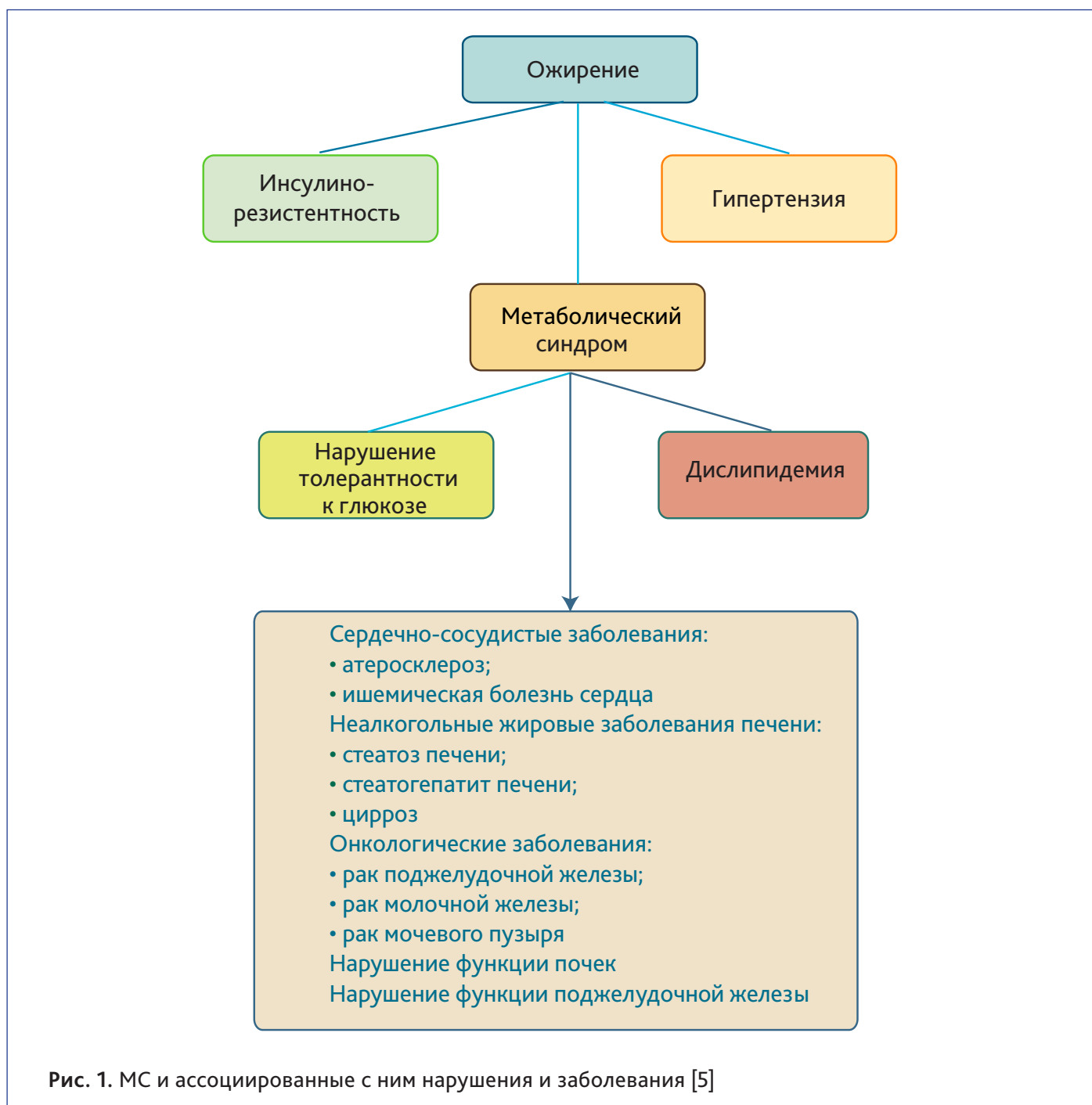
Таким образом, МС (комплекс симптомов) – это комплекс различных, но связанных между собой заболеваний и нарушений в организме, включающих ожирение, инсулинорезистентность, предиабет или СД-2, гиперинсулинемию, триглицеридемию, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, артериальную гипертензию, стеатогепатоз [2, 4–6, 8]. Существуют разные варианты проявлений МС, при которых отмечаются лишь отдельные заболевания или нарушения метаболизма. В настоящее время выделяют 5 главных признаков МС (рис. 1), при наличии 3 из которых уже допустим диагноз «метаболический синдром». Для ранних стадий МС наиболее характерно сочетание ожирения, предиабета или СД-2 с нарушениями липидного обмена, причем главным его проявлением считается ожирение.

В основе патогенеза МС важнейшее значение придается инсулинорезистентности и ожирению [6]. В свою очередь этиологическими факторами возникновения инсулинорезистентности считают избыточную массу тела, малоподвижный образ жизни, курение, низкую массу тела при рождении и перинатальное недоедание, а также генетические нарушения, способствующие чрезмерному накоплению жира. Вместе с тем и абдоминальное, или висцеральное ожирение тесно связано с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гипертензией и другими проявлениями МС, а в этиологии ожирения основную роль играет избыточное потребление рафинированных углеводов (сахарозы, фруктозы и др.) и жиров на фоне недостаточной физической нагрузки [6].

МС тесно ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольных жировых заболеваний печени, онкологических заболеваний (рак молочной железы, мочевого пузыря и поджелудочной железы), а также нарушений функции почек и поджелудочной железы (см. рис. 1) [3, 5].

### **Виды животных и рационы питания, используемые для индуцирования метаболического синдрома**

Изначально для моделирования МС использовались высококалорийные рационы питания, обогащенные жирами. Так, например, если стандартный корм для грызунов содержит около 10% жира, то в высокожировом рационе его содержание может достигать 30% и более [3, 9, 10]. Причем модели с животными жирами (свиной жир и др.) более эффективны, чем с растительными (оливковое масло и др.), хотя и последние способны вызывать ожирение и инсулинорезистентность. Имеются также экспериментальные модели МС с обогащением рациона животных углеводами (фруктозой и сахарозой) [11, 12].



В настоящее время все большее распространение приобретают комбинированные модели МС с высоким содержанием жира и углеводов, в том числе так называемая диета кафетерия [8]. Считается, что именно такие комбинированные модели наиболее близки к питанию человека и адекватны по механизмам развития МС. Как было показано, высокожировой рацион плюс сахара быстрее вызывают МС, чем только высокожировой [9].

### Модели МС на грызунах

Наиболее полный анализ диетиндуцированных моделей МС на грызунах по состоянию на 2012 г. проведен S. Audin et al. [6] (рис. 2). Так, различные проявления МС можно вызвать у животных с помощью следующих рационов питания: с повы-

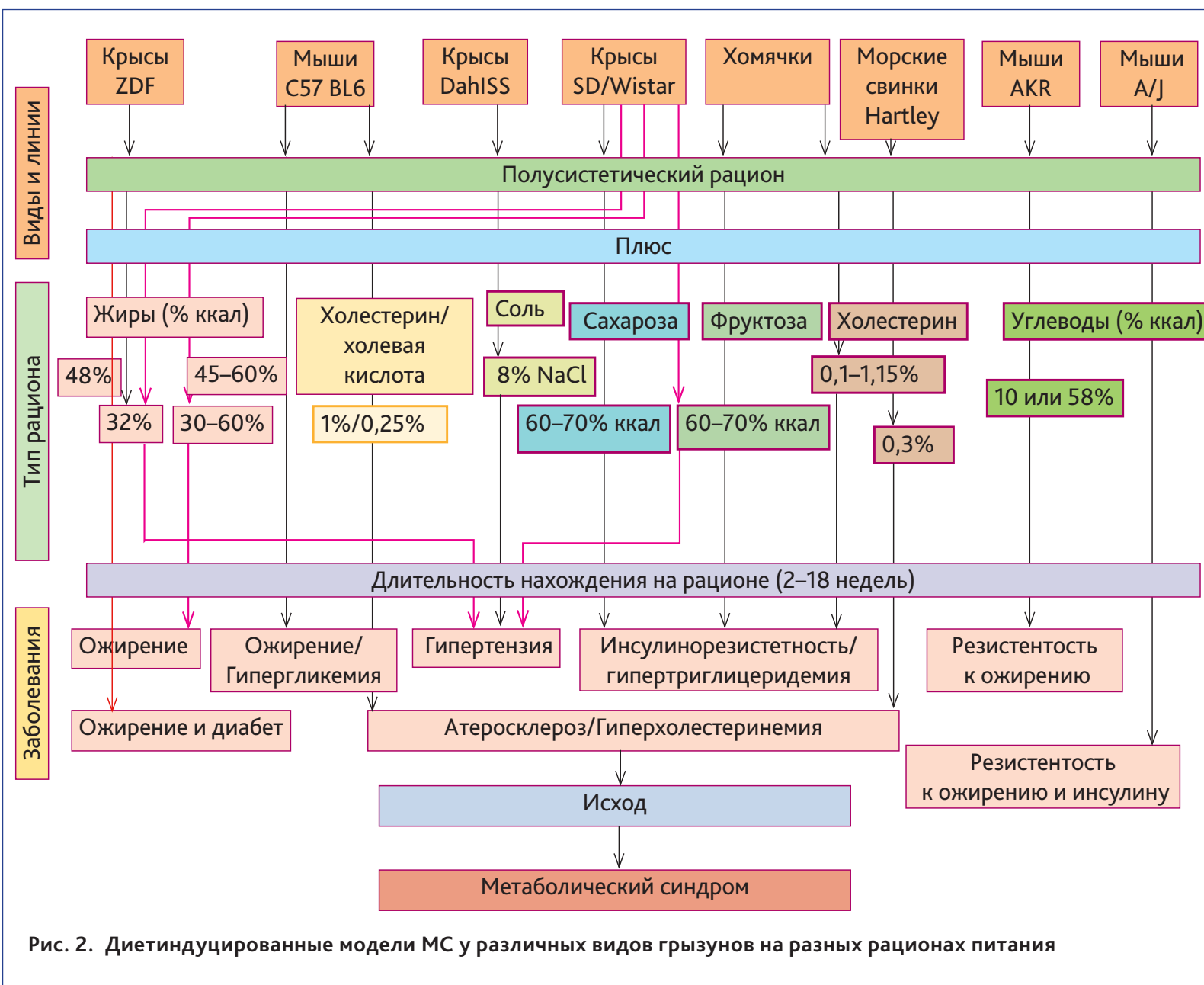


Рис. 2. Диетиндуцированные модели МС у различных видов грызунов на разных рационах питания

шенным количеством жиров (30–60% от калорийности рациона), холестерина (0,1–1,25% от калорийности рациона), поваренной соли (8%), сахарозы и фруктозы (60–70% от калорийности рациона). При этом использовались как генетически модифицированные животные (крысы линий ZDF, DahlSS, мыши AKR, A/J), так и дикие породы животных (крысы линии Wistar и Sprague Dawley (SD), мыши линии C57BL/6, золотистые хомячки, морские свинки). Подробная характеристика некоторых рационов представлена в табл. 1.

### Высокожировые рационы

Использование рационов с различным содержанием жира у крыс Zucker (названы по имени ученого L. Zucker), со спонтанной мутацией, приводящей к развитию ожирения и СД-2 (ZDF), показало, что у самцов для развития гипергликемии было достаточно увеличить содержание жира в рационе до 23,3% от общей калорийности, а у самок гипергликемия развивалась только при 48%



Рационы, используемые для моделирования МС у грызунов [9, 11, 14–16]

Состав рациона, г	ВЖР (крысы)	СЖР (крысы)	ВУР (крысы)	ВФР (крысы)	ВЖР и ВХР (хомячки)	ВХР (мор- ские свин- ки)	ВЖР (мыши)	ВЖР и ВСР (мыши)
Лярд	230	87	-	-	-	-	316,1	354,6
Растительные масла	50	40	45	-	-	150	-	-
Соевое масло	-	-	-	40	-	-	32,3	-
Кокосовое масло	-	-	-	-	200	-	-	-
Сафлоровое масло	-	-	-	-	20	-	-	-
Мальтодекстрин	97	159	95	-	125	-	161,3	128,5
Целлюлоза	-	-	-	-	150	100	-	-
Гуаровая смола	-	-	-	-	-	25	-	-
Кукурузный крахмал	98	159	95	-	156	300	-	-
Соевые бобы	-	-	-	250	-	-	-	-
Кукурузный шрот	-	-	-	40	-	-	-	-
Сахароза	130	212	445	6	95	100	88,8	241,6
Фруктоза	-	-	-	600	-	-	-	-
Казеин	325	255	250	-	250	-	258,1	201,7
Соевый белок	-	-	-	-	-	230	-	-
Лизин	-	-	-	10	-	-	-	-
Метионин	-	-	-	4	5	5	-	-
Холин битартрат	-	-	-	-	2	-	-	-
Холестерин	-	-	-	-	1,5	3,3	1,5	1,5
Витаминная смесь	30	30	30	10	10	10	10	10
Минеральная смесь	40	40	40	40	35	80	40	40
Общий вес, г	1000	1000	1000	1000	1050	998,3	908,1	977,9
Энергетическая плот- ность, ккал/г	5.15	4.29	3.93	-	-	-	5,24	5,54
Жиры, %ккал	50	25	10	-	44	-	60	58
Углеводы, %ккал	25	50	65	-	34	-	20	28 (в т.ч. сахароза 17,5)
Белки, %ккал	25	25	25	-	22	-	20	14

Примечание: ВЖР – высокожировой рацион; СЖР – среднежировой рацион; ВУР – высокоуглеводный рацион, ВФР – высокофруктозный рацион, ВХР – высокохолестериновый рацион, ВСР – высокосахарозный рацион. Витаминная смесь V10001 для рациона грызунов AIN-76A; минеральная смесь S10001 для рациона грызунов AIN-76A

жира [6]. При этом на моделях с крысами линии SD при высокожировых рационах (в среднем около 50% ккал) разные исследователи отмечали наиболее выраженное увеличение массы тела (ожирение) по сравнению с контролем на 5–6-й неделе эксперимента (см. рис. 2). Причем животный жир (лярд) влиял более интенсивно, чем растительный. Кормление крыс линии SD рационом с 32% жира от общей энергоценности в течение 10 нед способствовало развитию такого симптома МС, как артериальная гипертензия (см. рис. 2). Модели с высокожировыми рационами (45–60%) на диких мышах линии C57BL/6J способствуют довольно быстрому (8 нед) развитию ожирения и гипергликемии [13] (см. рис. 2).

### Рационы с высоким содержанием холестерина

Добавление холестерина (0,33 г/100 г) в рацион самок морских свинок вызывало развитие атеросклероза и гиперхолестеринемии на 12-й неделе исследований (см. рис. 2). Умеренный атеросклероз и гиперхолестеринемия появлялись у мышей линии C57BL/6J между 14-й и 18-й неделями [6]. У хомячков, получавших 0,15% холестерина с рационом питания в течение 6 нед, отмечены достоверное увеличение общего уровня холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [14], что указывает на МС.

### Рационы с высоким содержанием сахарозы или фруктозы

У крыс линии Wistar, получавших 60–70% сахарозы от общей энергоценности рациона, на 8-й неделе отмечались существенные изменения инсулинорезистентности и концентрации триглицеридов (табл. 2). При этом у крыс линии SD на таком же рационе подобные нарушения отмечались уже на 2-й неделе [6]. Что касается рациона с повышенным содержанием фруктозы (60–70% ккал), то уже на 2-й неделе ее применения у золотистых хомячков развивается инсулинорезистентность и гипертриглицеридемия. Согласно данным литературы [6], у золотистых хомячков проявления МС развиваются быстрее, чем у других грызунов. Если у крысам линии Wistar и линии SD давать для питья вместо воды 10% раствор фруктозы, то уже к концу 1-й недели у них развивается гипертензия [6].

Однако мыши линий AKR и A/J резистентны к развитию ожирения при воздействии высокожировых и высокоуглеводных рационов. Поэтому нецелесообразно использование их в исследованиях по моделированию МС. Хотя у A/J мышей может развиваться инсулинорезистентность на высокоуглеводном рационе питания. Для моделирования основных проявлений МС лучше всего подходят дикие породы мышей C57BL/6 [6], а также крысы со спонтанной гипертензией линии SHR [8].

### Рацион с высоким содержанием поваренной соли

Добавление 8% поваренной соли к стандартному полусинтетическому рациону вызывает у солечувствительных крыс линии DahlSS существенное повышение и систолического, и диастолического давления в период со 2-й по 4-ю неделю применения рациона (см. рис. 2).

Показатели МС у разных видов животных на различных рационах

Показатели	Рацион								
	Ст	ВФР (60%)	Ст	ВЖР (60%)	Ст	Ст+30% раствор сахарозы вместо воды	Ст+0,15% холестерин	Ст	ВЖР (43,1%) + 15% рас- твор саха- розы вме- сто воды
	Виды животных								
	мыши C57BL/6J		мыши C57BL/6J		крысы Wistar		хомячки	кролики	
ТГ, ммоль/л	0,59±0,01	0,89±0,02*	0,46±0,08	0,70±0,23	0,6±0,2	1,8±0,9*	4,36 ±0,56	0,34	1,05*
Общий ХС, ммоль/л	1,23±0,03	1,56±0,08*	1,73±0,08	3,67±0,05*	1,43±0,18	1,30±0,21	9,39±0,50	0,78	0,85
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,86±0,03	0,41±0,02*	0,86±0,26	0,41±0,18	1,01±0,16	0,62±0,10*	2,66 ±0,10	0,34	0,18*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,09±0,005	0,74±0,03*	-	-	-	-	-	0,13	0,28*
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,27±0,02	0,41±0,004*	-	-	-	-	-	-	-
ХС-ЛПНП+ЛПОНП, ммоль/л	-	-	0,11±0,04	0,51±0,16*	0,47±0,13	0,73±0,23*	6,73±0,56	-	-
Глюкоза натощак, ммоль/л	-	-	4,55±0,05	7,72±0,63*	7,2±1,0	8,7±1,5	-	5,61±0,56	6,49±0,61
Инсулин, пмоль/л	-	-	0,76±0,07	1,25±0,14*	110 (60–213)	401 (219–1220)*	-	-	-
НОМА-IR	-	-	0,59±0,06	1,77±0,30*	5,9 (3,0–7,6)	15,6 (5,5–48,5)*	-	-	-
HbA1c, %	-	-	3,66±0,13	4,80±0,38*	-	-	-	-	-
Масса тела, г	-	-	31.6±0.6	41.8±1.7*	-	-	-	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	32,9±2,5	40,2±4,2*
Окружность живото- та, см	-	-	-	-	-	-	-	40,0±1,2	49,0±3,1*
САД, мм рт.ст.	-	-	-	-	-	-	-	98,3±9,8	110,4±9,3
ДАД, мм рт.ст.	-	-	-	-	-	-	-	72,5±4,7	84,3±6,5
Время на рационе, нед	3		8		12		6	28	
Источник	[11]		[10]		[12]		[14]	[4]	

**Примечания.** Здесь и в табл. 3: Ст – стандартный рацион; ВЖР – высокожировой рацион; ВФР – высокофруктозный рацион; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; САД – артериальное давление систолическое, ДАД – диастолическое; \* – p<0,05.

Кроме полусинтетических рационов, широко используются стандартные рационы промышленного производства, в частности высокожировой рацион с холестерином, содержащий 60% ккал за счет жира, 20% углеводов и 20% белка, а также 0,15% холестерина (D01120401; Research Diets Inc., New Brunswick, NJ, США) и др. [9].



## Показатели для оценки развития метаболического синдрома у разных видов животных

Для оценки развития МС в условиях эксперимента используются как биохимические показатели углеводного, липидного и белкового обмена (глюкоза и триглицериды крови, липидные фракции холестерина и др.), так и антропометрические и физиологические показатели (длина и масса тела, окружность живота, длина голени, артериальное давление и др.). На основании этих показателей рассчитываются различные коэффициенты (ИМТ, соотношение окружности живота к длине тела и др.); исследуется также масса органов, гистология и гистохимия органов и тканей [4, 12, 17]. Функцию почек оценивают по таким показателям, как общий белок, альбумины, креатинин и мочевины плазмы крови [4].

Антропометрические исследования проводят под наркозом. Животных обычно взвешивают еженедельно, ИМТ рассчитывают у кроликов как массу тела (кг) [длину тела (м) × высоту (м)]<sup>-1</sup>, у крыс – как массу тела (г)/длину тела<sup>2</sup> (см<sup>2</sup>), а длину тела крысы измеряют между носовой и анальной областями [4, 11]. Окружность живота (см) измеряют рулеткой вокруг передней части живота.

Согласно данным табл. 2 у диких мышей линии C57BL/6J уже через 3 нед нахождения на высокофруктозном рационе отмечаются существенные нарушения липидного обмена. Высокожировой рацион также вызывает у этой породы мышей дислипидемию, гипергликемию, гиперинсулинемию, ожирение и инсулинорезистентность. У крыс линии Wistar на рационе, обогащенном сахарозой, изменения липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентность развиваются несколько позже, чем у мышей – на 12-й неделе. Следует отметить, что и у хомячков наблюдается высокое содержание триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП и ЛПОНП. У кроликов к 28-й неделе выявляют достоверное повышение содержания триглицеридов и холестерина ЛПВП, увеличение окружности живота и ИМТ. Кроме того, отмечают выраженную тенденцию к увеличению содержания глюкозы в плазме крови, а также повышение САД и ДАД (табл. 2).

### Модели МС на кроликах

Экспериментальные диетиндуцированные модели МС на кроликах адекватнее МС человека, чем модели на грызунах [4]. В одной из последних работ по данной проблеме испанские исследователи указывают, что наиболее эффективными для моделирования большинства проявлений МС у кроликов являются модели с высоким содержанием жира и сахарозы [4]. Так, они использовали высокожировой рацион S9052-E020 немецкой фирмы Ssniff (Soest) с добавлением в воду для питья 15% сахарозы. Контрольная группа животных находилась на стандартном рационе V2333-000 той же фирмы. При этом высокожировой рацион содержал 15,7% белка, 43,1% жира и 41,2% углеводов; его энергетическая плотность равнялась 3,7 ккал/г; а контрольный – соответственно 23,4, 11,1 и 65,5%, с энергетической плотностью 2,7 ккал/г. За 28 нед, в течение которых кролики находились на указанных рационах, у них развивалось множество проявлений МС (см. табл. 2).

## Модели МС на мини-свиньях

Модели МС на мини-свиньях наиболее близки патогенезу его развития у человека: сходство анатомии организма, желудочно-кишечного тракта, состава тела, всеядность, предрасположенность к развитию тучности и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия и атеросклероз) [1]. Тот факт, что содержание холестерина ЛПНП у мини-свиней высокое, а холестерина ЛПВП – низкое как и у человека, что дополнительно указывает на целесообразность выбора этого крупного вида животных для доклинических фармакологических исследований МС и связанных с ним заболеваний. Наиболее часто используются рационы питания с высоким содержанием жира (43%), обогащенные холестерином (2–4%) и холатом натрия (0,7%) [18].

Однако не у всех пород мини-свиней удается вызвать симптомы МС; в частности, у породы Yucatan большинство показателей МС, за исключением дислипидемии, развивается довольно слабо. Этих животных тоже используют, но очень редко [18–20]. В то же время у таких пород мини-свиней, как Ossabaw, Göttingen, Chinese Guizhou, довольно легко развивается МС на фоне высококалорийного питания [1, 20, 21]. Особенно рекомендуются и наиболее часто используются мини-свиньи породы Ossabaw [18, 22], у которых наблюдаются основные критерии МС: первичная инсулинорезистентность, ожирение, гипертриглицеридемия, повышение соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, гипертензия и ишемическая болезнь сердца.

Развитие МС у мини-свиней, в частности у породы Ossabaw, происходит постепенно. Примерно на 4-м месяце применения высококалорийного (4700 ккал/сут) и высокожирового (43%) рациона (КТ324, Purina Test Diet, Richmond, IN) отмечается уже 3 основных проявления МС: ожирение, дислипидемия и гипертензия [22, 23] (табл. 3). Затем присоединяется резистентность к инсулину, однако явная гипергликемия у них не развивается даже через 6 мес после начала кормления рационом с высоким содержанием сахарозы [1]. Поэтому для ускорения индукции ожирения СД-2, мини-свиней рекомендуют подвергать воздействию небольших доз стрептозотоцина, выборочно повреждающего инсулин-производящие  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Дозы стрептозотоцина подбираются индивидуально путем титрования, с учетом того, чтобы они, вызывая гипергликемию, не стимулировали липолиз [1].

## Заключение

Широкое распространение метаболического синдрома диктует необходимость создания адекватных экспериментальных моделей для поиска средств его профилактики и лечения. Используемые в настоящее время модели, имеют свои особенности, что влияет на конечный результат исследования. Поэтому ни одна из них не может быть полностью экстраполирована на человека. Следует экспериментировать с разными моделями на различных видах животных в зависимости от поставленной цели. Большинство применяемых в настоящее время моделей МС на грызунах не дают точного представления о патологии человека. Поэтому целесо-

Таблица 3

## Показатели МС у разных видов мини-свиней на различных рационах

Показатели	Рацион					
	Ст	ВЖР (40%)	Ст	ВЖР (43%)+ холестерин (2%)	Ст	ВЖР (43%) + фруктоза (17%)
	Породы мини-свиней					
	Göttingen		Ossabaw		Ossabaw	
ТГ, ммоль/л	0,72±0,06	1,03±0,35	0,3±0,03	0,4±0,02*	0,40±0,05	1,04±0,33
Общий ХС, ммоль/л	0,87±0,03	1,80±0,23*	2,1±0,1	8,5±0,8*	2,04±0,18	15,78±3,13*
ХС-ЛПВП, моль/л	-	-	1,1±0,1	2,0±0,15*	-	-
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-	-	0,9±0,1	6,3±0,7*	-	-
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,6±0,3	4,3±0,4	4,4±0,2	4,8±0,1*	-	-
Инсулин, пмоль/л	23±21	80±23*	76,4±13,8	104,2±6,9*	77,1±10,4	74,3±8,3
НОМА-IR	-	-	2,0±0,3	3,0±0,3*	3,0±0,5	2,8±0,2
Масса тела, кг	24,9±0,5	32,6±2,4*	53±2	94±4*	64,6 ±5,0	93,2±20,4*
САД, мм рт.ст.	-	-	-	-	116±12	147±15*
ДАД, мм рт.ст.	-	-	-	-	75±11	99±16*
Время на рационе	3 мес		24 нед		24 нед	
Источник	[24]		[25]		[26]	

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ .

образно также шире внедрять модели МС на других животных – кроликах, мини-свиньях и других.

Для моделирования основных проявлений МС больше всего подходят диетиндуцированные модели, близкие по этиологии и патогенезу МС человека. При этом наиболее часто применяются высококалорийные рационы питания с повышенным содержанием жира (до 60% от общей калорийности рациона), сахарозы и фруктозы (до 60–70% от общей калорийности) и комбинированные рационы (43% жира и 15–17% сахарозы или фруктозы). Большинство моделей требуют довольно значительного времени для индуцирования выраженных проявлений МС, поэтому широко применяется сочетание высококалорийных рационов с введением небольших доз стрептозотоцина.

Для оценки развития МС используются различные показатели, характеризующие основные проявления МС: липидный и углеводный обмен (триглицериды, фракции холестерина, глюкоза и инсулин плазмы крови, инсулинорезистентность, гликированный гемоглобин и др.), масса тела, окружность живота, артериальное давление и др.

## Литература

1. Koopmans S.J., Schuurman T. Considerations on pig models for appetite, metabolic syndrome and obese type 2 diabetes: From food intake to metabolic disease. *Eur J Pharmacol.* 2015 Jul 15;759:231–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.044.
2. Smoljanskijj BL, Lifljandskijj VG. *Lechebnoe pitanie.* M. : Eksmo, 2010. 688 s.
3. Kravchuk E.N., Galagudza M.M. Jeksperimental'nye modeli metabolicheskogo sindroma. *Arterial'naja gipertenzija.* 2014. Vol.20; 5: 377–83.
4. Arias-Mutis O.J., Marrachelli V.G., Ruiz-SauröA., Alberola A., Morales J.M., Such-Miquel L., Monleon D., Chorro F.J., Such L., Zarzoso M. Development and characterization of an experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit. *PLOS ONE,* |May 23, 2017: 18. DOI: 10.1371/journal.pone.0178315. eCollection 2017.
5. Panchal S.K. and Brown L. Rodent Models for Metabolic Syndrome Research. / *J. Biomed. Biotechnol.* Volume 2011, Article ID 351982, 14 pages. DOI:10.1155/2011/351982.
6. Aydin S., Aksoy A., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Kuloglu T., Citil C., Catak Z. Today's and yesterday's of pathophysiology: Biochemistry of metabolic syndrome and animal models / Suleyman Aydin [et al.]. *Nutrition.* 2014. Jan; 30 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.013.
7. Balkau B., Valensi P., Eschwege E., Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab J.* 2007;33:405–13. DOI: 10.1016/j.diabet.2007.08.001
8. Kovaleva M.A., Makarova M.N., Selezneva A.I., Makarov V.G. Primenenie zhivotnyh so spontannoj gipertenziej dlja modelirovanija metabolicheskogo sindroma. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii,* 2012; 4: 91–94.
9. Neuhofer A., Wernly B., Leitner L., Sarabi A., Sommer N.G., Staffler G., Zeyda M., Stulnig T.M. An accelerated mouse model for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan 17;13:23. DOI: 10.1186/1475-2840-13-23.
10. Kim H.J., Kim S., Lee A.Y., Jang Y., Davaadamdin O., Hong S.-H., Kim J.S., Cho M.-H. The Effects of *Gymnema sylvestre* in High-Fat Diet-Induced Metabolic Disorders. *American. J. Chin. Med.,* 2017. Vol. 45; 4: 1–20. DOI: 10.1142/S0192415X17500434
11. Ajiboye T.O., Hussaini A.A., Nafiu B.Y., Ibitoye O.B. Aqueous seed extract of *Hunteria umbellata* (K. Schum.) Hallier f. (Apocynaceae) palliates hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, inflammation and oxidative stress in high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2017 Feb 23; 198: 184–93. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.043
12. Lucero D., Olano C., Bursztyn M., Morales C., Stranges A., Friedman S., Macri E.V., Schreier L., Zago V. Supplementation with n-3, n-6, n-9 fatty acids in an insulin resistance animal model: Does it improve VLDL quality? *Food Funct.* 2017 May 24; 8 (5): 2053–61. DOI: 10.1039/c7fo00252a.
13. Chu D.T., Malinowska E., Jura M., Kozak L.P. C57BL/6J mice as a polygenic developmental model of diet-induced obesity. *Physiol Rep.* 2017 Apr; 5 (7). pii: e13093. DOI: 10.14814/phy2.13093.
14. Wilson T.A., Nicolosi R.J., Delaney B., Chadwell K., Moolchandani V., Kotyla T., Ponduru S., Zheng G.H., Hess R., Knutson N., Curry L., Kolberg L., Goulson M., Ostergren K. Reduced and high molecular weight barley beta-glucans decrease plasma total and non-HDL-cholesterol in hypercholesterolemic Syrian golden hamsters. *J Nutr.* 2004 Oct; 134 (10): 2617–22.
15. Dourmashkin J.T, Chang G.Q., Gayles E.C., Hill J.O., Fried S.K., Julien C., Leibowitz S.F. Different forms of obesity as a function of diet composition. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1368–78. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803017.
16. Zern T.L., West K.L., Fernandez M.L. Grape polyphenols decrease plasma triglycerides and cholesterol accumulation in the aorta of ovariectomized guinea pigs. *J. Nutr* 2003; 133: 2268–72.
17. Hansen A.K. Animal Models of Metabolic and Inflammatory Diseases In: J. Hau, S.J. Schapiro (editors) *Handbook of Laboratory Animal Science, Volume III, Third Edition.* Animal Models. CRC Press. – 2013. – P. 159–94.
18. Zhang X., Lerman L.O. Investigating the Metabolic Syndrome: Contributions of Swine Models. *Toxicol Pathol.* 2016 Apr; 44 (3): 358–66. DOI: 10.1177/0192623316630835.

19. Neeb Z.P., Edwards J.M., Alloosh M., Long X., Mokolke E.A., Sturek M. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease in Ossabaw Compared with Yucatan Swine. *Comparative Medicine*. – 2010. – Vol. 60, 4: 300–15.
20. Litten-Brown J.C., Corson A.M., Clarke L. Porcine models for the metabolic syndrome, digestive and bone disorders: a general overview. *Animal*. 2010 Jun;4(6):899-920. DOI: 10.1017/S1751731110000200.
21. M. E. Spurlock, N.K. Gabler The Development of Porcine Models of Obesity and the Metabolic Syndrome *J. Nutr.* 2008.138: 397–402.
22. Westover A.J., Johnston K.A., Buffington D.A., Humes H.D. An Immunomodulatory Device Improves Insulin Resistance in Obese Porcine Model of Metabolic Syndrome. *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016, Article ID 3486727, 10 pages. DOI: 10.1155/2016/3486727.
23. Sham J.G., Simianu V.V., Wright A.S., Stewart S.D., Alloosh M., Sturek M., Cummings D.E., Flum D.R. Evaluating the Mechanisms of Improved Glucose Homeostasis after Bariatric Surgery in Ossabaw Miniature Swine. *J. Diabetes Res.* Vol. 2014, Article ID 526972, 7 pages. DOI: 10.1155/2014/526972.
24. Larsen M.O., Rolin B., Wilken M., Carr R.D., Svendsen O. High-Fat High-Energy Feeding Impairs Fasting Glucose and Increases Fasting Insulin Levels in the Göttingen Minipig: Results from a Pilot Study. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002 Jun; 967: 414–23.
25. Bell L.N., Lee L., Saxena R., Bemis K.G., Wang M., Theodorakis J.L., Vuppalanchi R., Alloosh M., Sturek M., Chalasani N. Serum proteomic analysis of diet-induced steatohepatitis and metabolic syndrome in the Ossabaw miniature swine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. 298 (5), G746-G754. DOI: 10.1152/ajpgi.00485.2009.
26. Liang T., Alloosh M., Bell L.N., Fullenkamp A., Saxena R., Van Alstine W., Bybee P., Werling K., Sturek M., Chalasani N., Masuoka H.C. Liver Injury and Fibrosis Induced by Dietary Challenge in the Ossabaw Miniature Swine. *PLoS ONE*, 2015. 10 (5): e0124173. DOI:10.1371/journal.pone.0124173.