

Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты

Бирулина Ю.Г.¹, Иванов В.В.¹, Буйко Е.Е.^{1,2}, Быков В.В.^{1,3}, Смаглий Л.В.¹, Носарев А.В.¹, Петрова И.В.¹, Гусакова С.В.¹, Попов О.С.¹, Васильев В.Н.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ ООО «Инновационные фармакологические разработки»
Россия, 634021, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4

РЕЗЮМЕ

Цель. Разработать экспериментальную модель метаболического синдрома (МС) у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 20 самцах крыс линии Вистар, которые были распределены на контрольную и опытную группы. Крысы контрольной группы находились на стандартной диете. Крысы опытной группы в течение 12 нед получали высокожировую и высокоуглеводную диету, содержащую животный жир (17%), фруктозу (17%) и 20%-й раствор фруктозы вместо питьевой воды. В конце исследования у животных измеряли массу тела, артериальное давление (АД), проводили глюкозотолерантный (ГТТ) и инсулинотолерантный (ИТТ) тесты. В плазме крови определяли отдельные показатели липидного обмена, в печени – содержание триацилглицеролов (ТАГ) и холестерина (ХС).

Результаты. Содержание животных на высокожировой и высокоуглеводной диете в течение 12 нед приводило к повышению АД, увеличению удельной массы висцеральной жировой ткани. Выполнение ГТТ и ИТТ позволило выявить у крыс с МС гипергликемию, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность. Было обнаружено увеличение концентрации ТАГ в плазме крови крыс опытной группы, при этом уровень общего ХС не отличался от контроля. У крыс с МС наблюдалось увеличение удельной массы печени, а также содержания в ней ТАГ и ХС.

Заключение. Полученная экспериментальная модель диет-индуцированного метаболического синдрома воспроизводит большинство типичных признаков МС у человека и может быть полезна в изучении патофизиологических основ развития МС и методов его профилактики и лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром, высокожировая и высокоуглеводная диета, ожирение, дислипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Томской области в рамках научного проекта № 19-415-703015 (№ 18-44-700009, 18-44703008) и Совета по грантам президента Российской Федерации (МК-143.2020.4).

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 7793 от 27.05.2019).

Для цитирования: Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В., Петрова И.В., Гусакова С.В., Попов О.С., Васильев В.Н. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 14–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-14-20>.

High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats

Birulina J.G.¹, Ivanov V.V.¹, Buyko E.E.^{1,2}, Bykov V.V.^{1,3}, Smagliy L.V.¹, Nosarev A.V.¹, Petrova I.V.¹, Gusakova S.V.¹, Popov O.S.¹, Vasilev V.N.¹

¹ *Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

² *National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

³ *Innovative Pharmacology Research
79/4, Elizarovikh Str., Tomsk, 634021, Russian Federation*

ABSTRACT

Purpose. The study is focused on development of high-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome (MS) in rats.

Materials and methods. The 6-week old Wistar rats ($n = 20$) were used for study. Rats were separated into control and *experimental* groups. The rats from the control group were fed standard rat chow. The rats from the experimental group had a high-fat, high-carbohydrate diet rich in lard (17%) and fructose (17%) and drank 20% fructose solution. At the end of the study, body weight and blood pressure (BP) were assessed. After 12 weeks of a diet load, an oral glucose tolerance test (GTT) and insulin tolerance test (ITT) were carried out. Lipid and protein biochemical parameters in plasma were analyzed. Adipose tissue and liver were measured at the end of the study. The levels of triacylglycerol (TAG) and cholesterol (Ch) in the liver were determined by enzymatic methods.

Results. High-fat, high-carbohydrate diet feeding in rats for 12 weeks led to BP elevation and increase in the adipose tissue/body weight ratio. Hyperglycemia, impaired glucose tolerance and insulin resistance were found in rats with MS by means of GTT and ITT. Elevation of plasma TAG level was observed in the experimental group, although plasma total Ch and HDL-Ch did not differ from those of controls. Liver/body weight ratio and the level of TAG and Ch in the liver were elevated in rats with MS.

Conclusion. Experimental rat model of diet-induced MS reproduces many aspects of MS in humans. This model may be useful for studying the pathophysiology of MS and methods for its prevention and treatment.

Key words: metabolic syndrome, high-fat, high-carbohydrate diet, obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, insulin resistance.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. The study was funded by RFBR and Tomsk region according to the research project No. 19-415-703015 (No. 18-44-700009, 18-44703008) and by The Council for Grants of the President of the Russian Federation (CS-143.2020.4).

Conformity with the principles of ethics. The study was carried out in compliance with the principles of humanity set out in the directives of the European Community (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the ethics committee at SSMU (Protocol No. 7793 of 27.05.2019).

For citation: Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Smagliy L.V., Nosarev A.V., Petrova I.V., Gusakova S.V., Popov O.S., Vasilev V.N. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 14–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-14-20>.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность метаболического синдрома (МС) в современном обществе стремительно увеличивается в течение последних лет, что становится причиной повышенной заболеваемости и смертности населения. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), 25–68% людей во всем мире страдают МС [1, 2]. Наиболее значимыми факторами развития МС считаются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность [3, 4]. IDF определяет МС как состояние, включающее висцеральное ожирение и по крайней мере два из следующих параметров: высокий уровень триацилглицеролов (ТАГ), низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенное артериальное давление (АД) и гипергликемию [1]. Таким образом, МС представляет собой сложный комплекс метаболических, гормональных и гемодинамических нарушений, увеличивающих риск развития сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 5, 6].

Для изучения патофизиологических механизмов развития МС и методов его профилактики и терапии необходима разработка доступных экспериментальных моделей [7–9]. Одним из подходов является использование животных с генетическим дефектом, вызывающим развитие различных патологических изменений, характерных для МС у людей. Также существуют разработки по индукции этих нарушений с помощью специальных диет [7]. В последние годы все большее распространение приобретает комбинированная высокожировая диета с повышенным содержанием углеводов (также именуемая как западная диета, диета кафетерия) [10–12]. Показано, что животные жиры (лярд или говяжий жир) в этом случае оказываются более эффективными для моделирования МС по сравнению с растительными жирами [11], тогда как в качестве добавляемых в рацион углеводов можно использовать глюкозу [12], фруктозу [13, 14] или сахарозу [15]. Такая диета наиболее приближена к питанию современного человека и считается максимально адекватной для моделирования метаболического синдрома и воспроизведения патогенетических факторов и феноменологии метаболических нарушений при МС.

В связи с этим целью исследования явилась разработка экспериментальной модели МС у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модель МС воспроизведена на самцах крыс линии Вистар (20 животных массой 200–250 г, возраст 6 нед). Исследование выполнено с соблюдением

принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовой продолжительностью светового дня и свободным доступом к пище и воде. Случайным образом крысы были распределены на контрольную и экспериментальную группы (по 8 и 12 животных соответственно). Крысы контрольной группы содержали на стандартной диете (корм «Дельта Фидс», Биопроект, Россия, общая калорийность 3 000 ккал/кг). Крысы экспериментальной группы в течение 12 нед получали рацион, содержащий стандартный корм (66%) с добавлением животного жира (лярд, 17%), фруктозы (17%), а питьевая вода была заменена на 20%-й раствор фруктозы (общая калорийность 4 400 ккал/кг, 54% энергии за счет жиров).

Перед началом и в конце исследования у животных измеряли массу тела и АД (система неинвазивного измерения АД «Систола», Нейроботикс, Россия). На последней неделе эксперимента проводили глюкозотолерантный (ГТТ) и инсулинотолерантный (ИТТ) тесты [11, 16]. С этой целью животным натощак (лишение корма на 12 ч) внутрижелудочно вводили раствор глюкозы в дозе 2 г/кг (D-глюкоза, Sigma-Aldrich, США) или подкожно делали инъекцию инсулина короткого действия в дозе 0,75 МЕ/кг («НовоРапид Пенфил», Дания). В полученной из хвостовой вены крыс крови спектрофотометрически ферментативным методом с помощью набора реагентов «Глюкоза-Ново В-8054» (Вектор-Бест, Россия) определяли концентрацию глюкозы через 0, 15, 30, 60, 90 и 120 мин. Константу скорости утилизации глюкозы по данным ИТТ ($K_{ИТТ}$, % глюкозы/мин) рассчитывали по формуле $K_{ИТТ} = (0,693/t_{1/2}) \times 100$, где $t_{1/2}$ – время снижения концентрации глюкозы в плазме крови в 2 раза после введения инсулина [17]. Плазму крови получали путем центрифугирования цельной крови (4 °C, 8 000 g, 6 мин) и хранили при –20 °C для последующего анализа. Содержание ТАГ, общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в плазме крови животных определяли на биохимическом анализаторе (RX Imola, Randox, Япония).

Животных выводили из эксперимента CO_2 -асфиксией. Методом диссекции получали и взвешивали на аналитических весах висцеральную жировую ткань и печень, рассчитывали их удельную массу. Концентрацию ТАГ и ХС в печени (в мг/г ткани) определяли после экстракции из навесок печени (50 мг) липидной фракции смесью хлороформ – метанол (2 : 1) по методу J. Folch и соавт. [18]. Содержание ТАГ и ХС в экстрагированных липидах определяли ферментативными методами с помощью наборов

(Chronolab, Испания). Перед проведением анализа к хлороформной фазе добавляли 20%-й раствор детергента Thesit (Sigma-Aldrich, США) в хлороформе. Хлороформ удаляли потоком азота, эмульгированные липиды растворяли в дистиллированной воде. К полученной водной эмульсии добавляли рабочие реагенты из соответствующих наборов для определения ТАГ и ХС. Рассчитывали атерогенный индекс плазмы (Atherogenic Index of Plasma, AIP) [19].

Статистический анализ данных выполняли в программе IBM SPSS Statistics 23. Определяли соответствие полученных количественных показателей нормальному закону распределения с помощью *W*-критерия Шапиро – Уилка. Поскольку данные подчинялись нормальному закону распределения, результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), анализ различий между выборками выполняли при помощи *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные модели МС направлены на воспроизведение большинства характерных признаков синдрома у человека, таких как избыточный вес, висцеральное ожирение, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, артериальная гипертензия [8, 9].

Содержание животных на высокожировой и высокоуглеводной диете в течение 12 нед приводило к повышению систолического и диастолического артериального давления, увеличению удельной массы жировой ткани и печени (табл. 1).

Таблица 1

Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на физиологические параметры крыс контрольной и экспериментальной группы, $M \pm SD$

Параметр	Группа	
	Контроль, $n = 8$	Метаболический синдром, $n = 12$
Масса тела, г	$425,8 \pm 25,6$	$463,1 \pm 22,4$ ($p = 0,101$)
САД, мм рт. ст.	$124,1 \pm 9,2$	$136,2 \pm 8,3$ ($p = 0,007$)
ДАД, мм рт. ст.	$87,4 \pm 10,2$	$100,3 \pm 13,6$ ($p = 0,036$)
Удельная масса жировой ткани, г	$2,4 \pm 0,3$	$4,9 \pm 1,3$ ($p = 0,001$)
Удельная масса печени, г	$2,7 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,3$ ($p = 0,002$)
Потребление пищи, г/день/группа	$130,2 \pm 8,4$	$101,7 \pm 9,8$ ($p = 0,005$)
Потребление жидкости, мл/день/группа	$249,5 \pm 11,9$	$347,5 \pm 12,6$ ($p = 0,011$)

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (здесь и в табл. 2).

Одной из типичных особенностей МС является центральное ожирение. Однако манипуляции с диетой у животных не всегда приводят к достоверному увеличению массы тела, и в этом отношении данные литературы разнятся [11, 12, 20]. В нашем эксперименте кормление животных специальной диетой не вызывало увеличения масса тела крыс опытной группы. Возможным объяснением полученных результатов является тот факт, что животные потребляли меньше пищи, обогащенной жиром и фруктозой, вероятно, из-за ее более высокой калорийности.

В то же время у экспериментальных крыс более чем в 2 раза увеличилась удельная масса абдоминального жира, включающего мезентериальную, эпидидимальную и забрюшинную жировую клетчатку, что также является важным симптомом МС. Полученные данные свидетельствуют о возникновении ожирения у крыс опытной группы (см. табл. 1) и согласуются с данными других диет-индуцированных моделей МС [12, 14, 21].

У животных, содержащихся на высокожировой и высокоуглеводной диете, через 12 нед развивалась гипергликемия, о чем свидетельствует повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак (табл. 2). По данным ГТТ, через 30 мин после глюкозной нагрузки у крыс опытной группы уровень глюкозы в крови превышал уровень в контрольной группе на 25,2% ($p = 0,005$). Через 60 мин уровень глюкозы в крови крыс контрольной и экспериментальной групп начинал постепенно снижаться, оставаясь высоким в группе крыс с МС: разница составила 32,4% ($p = 0,003$). Через 2 ч уровень глюкозы в контрольной группе практически вернулся к исходному, тогда как в экспериментальной группе он оставался повышенным на 10% ($p = 0,093$), рис. 1, *a*. Площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» (AUC_{0-120}) в экспериментальной группе составила $809,9 \pm 81,9$ ммоль/л \times 120 мин, что превышало значение в контрольной группе ($585,5 \pm 53,1$ ммоль/л \times 120 мин, $p = 0,001$), рис. 1, *b*.

Известно, что ИТТ позволяет выявить нарушение реакции клеток-мишеней на инсулин, которое может быть вызвано снижением чувствительности или числа рецепторов инсулина [5, 22]. После подкожного введения инсулина наблюдалось постепенное снижение концентрации глюкозы в крови животных контрольной и опытной групп. Однако ее уровень оставался высоким у крыс экспериментальной группы через 30 мин после инъекции инсулина, разница составила 30,1% ($p = 0,002$), через 60 мин – 32,5% ($p = 0,001$), через 2 ч – 25,7% ($p = 0,011$), рис. 2, *a*. Площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» (AUC_{0-120}) в экспериментальной группе составила

440,9 ± 57,4 ммоль/л × 120 мин и превышала таковую в контрольной группе (307,1 ± 31,1 ммоль/л × 120 мин, $p = 0,004$). Развитие инсулинорезистентности у животных с МС подтверждается данными по изучению $K_{итг}$.

Установлено, что КИТТ у крыс, получавших высокожировую и высокоуглеводную диету, составила

1,3 ± 0,7% глюкозы/мин, что на 36,5% ниже этого показателя у животных контрольной группы (2,1 ± 0,7% глюкозы/мин, $p = 0,001$), рис. 2, *b*. Таким образом, выявленные гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность свидетельствуют о развитии у животных МС.

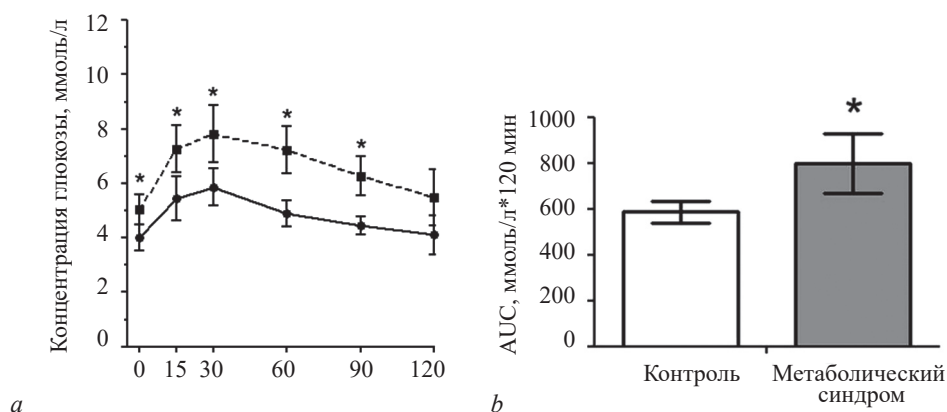


Рис. 1. Динамика концентрации глюкозы в крови крыс (*a*) и площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» (*b*) в глюкозотолерантном тесте. Здесь и на рис. 2: сплошная линия – контрольная группа, пунктирная линия – экспериментальная группа. * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

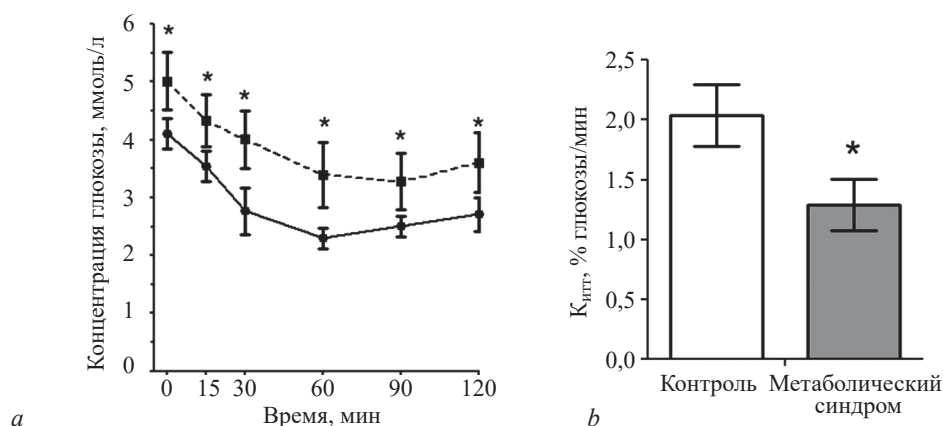


Рис. 2. Динамика инсулин-стимулированного снижения концентрации глюкозы в крови крыс (*a*) и константа скорости утилизации глюкозы (*b*) в инсулинотолерантном тесте

Таблица 2

Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на биохимические показатели крыс контрольной и экспериментальной группы, ммоль/л, $M \pm SD$					
Группа	Глюкоза натощак	ТАГ	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП
Контроль, $n = 8$	4,0 ± 0,5	1,8 ± 0,8	2,4 ± 0,5	0,9 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Метаболический синдром, $n = 12$	5,3 ± 0,6 $p = 0,021$	3,7 ± 0,9 $p = 0,001$	2,8 ± 0,7 $p = 0,062$	0,8 ± 0,1 $p = 0,201$	1,9 ± 0,5 $p = 0,044$

Дислипидемия при МС характеризуется как количественными, так и качественными изменениями в составе липопротеинов крови. Наиболее характерным проявлением дислипидемии являются: повышение уровня ТАГ в липопротеинах очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), которые являются основными транспортерами синтезированного в печени эндогенного жира. При этом увеличивается уровень

ХС в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛПНП), а также снижается в ЛПВП (ХС-ЛПВП) [4].

В нашем исследовании у крыс экспериментальной группы наблюдалось увеличение ТАГ плазмы крови в 2,1 раза по сравнению с контролем. Подобное увеличение содержания ТАГ в плазме крови может быть обусловлено тем, что чрезмерное употребление фруктозы в составе диеты, приводит

к активации липогенеза в печени [13, 23]. Уровень общего ХС у животных на фоне кормления диетой с высоким содержанием жиров и углеводов статистически значимо не увеличивался. В то же время у крыс опытной группы повышалось содержание атерогенного ХС-ЛПНП, при этом уровень ХС-ЛПВП не изменялся (табл. 2).

Данные по изменению уровней ХС и ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП в крови в моделях диет-индуцированного МС у крыс значительно различаются. В некоторых работах отмечается повышение содержания общего ХС в плазме крови, например в диетах, богатых фруктозой или жирами и фруктозой [10, 24], или отсутствие изменения его уровня [12]. Сведения относительно ХС-ЛПВП также варьируют, с преобладанием данных об их уменьшении [15]. Рассчитанный АПР у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров и углеводов, увеличивался в 3 раза ($0,2 \pm 0,1$ в контрольной против $0,6 \pm 0,2$ в опытной группе, $p = 0,001$). Данный показатель используется в клинической медицине при оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов и рассматривается в качестве потенциального биомаркера при ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний [25].

Известно, что кормление животных высокожировой [14] или высокожировой и высокоуглеводной [21, 26] диетой приводит к метаболическим изменениям в печени по типу неалкогольного стеатогепатоза. В нашем эксперименте наблюдалось увеличение удельной массы печени у животных с МС, а также повышение уровня в печени ТАГ в 1,8 раза ($4,3 \pm 1,5$ мг/г в контрольной против $7,8 \pm 3,4$ мг/г в опытной, $p = 0,005$) и ХС в 2,4 раза ($1,1 \pm 0,4$ мг/г в контрольной против $2,6 \pm 0,6$ мг/г в опытной, $p = 0,020$). Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что высокожировая и высокоуглеводная диета может способствовать развитию жировой дистрофии печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что использование предложенной высокожировой и высокоуглеводной диеты у крыс воспроизводит большинство типичных особенностей МС: ожирение, повышение АД, гипергликемию, снижение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемию с преобладанием триглицеридемии. Использованная диета максимально приближена к высококалорийному питанию современного человека. Данная модель диет-индуцированного МС может быть полезна в изучении причин развития и прогрессирования метаболических и гемодинамических нарушений при МС, а также в исследовании потенциальных подходов к его профилактике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА

- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23 (5): 469–480. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20 (2): 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- 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. *Nutrition.* 2014; 30 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.013.
- Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.* 2009; 24 (5): 560–577. DOI: 10.1177/0884533609342436.
- Fowler M.J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes.* 2008; 26 (2): 77–82. DOI: 10.2337/diaclin.26.2.77.
- Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕД-М54 пресс-информ, 2007: 224.
- Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Экспериментальные модели метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия.* 2014; 20 (5): 377–383. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-377-383.
- Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., Василькова О.Н., Корнюшин О.В. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. *Juvenis Scientia.* 2019; 9–10: 8–13. DOI: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02.
- Kwitek A.E. Rat models of metabolic syndrome. *Methods Mol. Biol.* 2019; 2018: 269–285. DOI: 10.1007/978-1-4939-9581-3_13.
- Panchal S.K., Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 351982. DOI: 10.1155/2011/351982.
- Gancheva S., Zhelyazkova-Savova M., Galunska B., Chervenkov T. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica.* 2015; 47 (2): 23–30. DOI: 10.14748/ssm.v47i2.1145.
- Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G., Astier J., Landrier J.F., Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1502. DOI: 10.3390/nu10101502.
- Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7: 251–264. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.41.
- Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A., Nazer R., Alam A., Diwan V., Kauter K., Sernia C., Campbell F., Ward L., Gobe G., Fenning A., Brown L. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011; 57 (5): 611–624. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31821b1379.
- Sadowska J., Brzuskowska M. Comparing the effects of sucrose and high-fructose corn syrup on lipid metabolism and the risk of cardiovascular disease in male rats. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2017; 16 (2): 231–240. DOI: 10.17306/J.AFS.0482.
- Dupas J., Feray A., Goanvec C., Guernec A., Samson N., Bougaran P., Guerrero F., Mansourati J. Metabolic syndrome and hypertension resulting from fructose enriched diet in

- Wistar rats. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 2494067. DOI: 10.1155/2017/2494067.
17. Patarrao R.S., Lauth W.W., Macedo M.P. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2014; 9 (1): 65–73. DOI: 10.1016/j.rpedm.2013.10.004.
18. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226 (1): 497–509.
19. Dobiášová M., Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin. Biochem.* 2001; 34 (7): 583–588. DOI: 10.1016/s0009-9120(01)00263-6.
20. Nagai Y., Yonemitsu S., Erion D.M., Iwasaki T., Stark R., Weismann D., Dong J., Zhang D., Jurczak M.J., Löffler M.G., Cresswell J., Yu X.X., Murray S., Bhanot S., Monia B.P., Bogan J.S., Samuel V., Shulman G.I. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 beta in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2009; 9 (3): 252–264. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.01.011.
21. Dos Santos Lacerda D., Garbin de Almeida M., Teixeira C., De Jesus A., Da Silva Pereira J.E., Martins Bock P., Pegas Henriques J.A., Gomez R., Dani C., Funchal C. Biochemical and physiological parameters in rats fed with high-fat diet: the protective effect of chronic treatment with purple grape juice (Bordo Variety). *Beverages.* 2018; 4 (4): 100. DOI: 10.3390/beverages4040100.
22. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014; 2: 29–40. DOI: 10.14341/DM2014229-40.
23. Schaefer E.J., Gleason J.A., Dansinger M.L. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *J. Nutr.* 2009; 139 (6): 1257–1262. DOI: 10.3945/jn.108.098186.
24. Alam M.A., Kauter K., Brown L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. *Nutrients.* 2013; 5 (3): 637–650. DOI: 10.3390/nu5030637.
25. Fernández-Macías J.C., Ochoa-Martínez A.C., Varela-Silva J.A., Pérez-Maldonado I.N. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Arch. Med. Res.* 2019; 50 (5): 285–294. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.08.009.
26. Basaranoglu M., Basaranoglu G., Sabuncu T., Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (8): 1166–1172. DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1166.

Вклад авторов

Бирулина Ю.Г., Иванов В.В. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи. Смаглий Л.В., Васильев В.Н., Попов О.С. – анализ и интерпретация данных. Носарев А.В., Петрова И.В., Гусакова С.В. – обоснование рукописи, утверждение рукописи для публикации. Буйко В.В., Быков В.В. – выполнение экспериментальной части исследования.

Сведения об авторах

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1237-9786.

Иванов Владимир Владимирович, канд. биол. наук, руководитель Центра доклинических исследований ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9348-4945.

Буйко Евгений Евгеньевич, лаборант, Центр доклинических исследований ЦНИЛ, СибГМУ; аспирант, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6714-1938.

Быков Владимир Валерьевич, аспирант, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ; начальник отдела фармакологических исследований, ООО «Инновационные фармакологические разработки», г. Томск. ORCID 0000-0002-5145-2184.

Смаглий Людмила Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5263-027X.

Носарев Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0119-9707.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9034-4226.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5047-8668.

Попов Олег Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии, СибГМУ, г. Томск.

Васильев Владимир Николаевич, д-р биол. наук, профессор, кафедра физической культуры и здоровья, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Бирулина Юлия Георгиевна, e-mail: birulina20@yandex.ru.

Поступила в редакцию 03.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020