

Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа у крыс, вызванная диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином в низкой дозе

Кайдаш О.А.¹, Иванов В.В.¹, Венгеровский А.И.¹, Буйко Е.Е.¹, Щепеткин И.А.^{1,3}

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 Montana State University
United States, 59715, Montana, Bozeman, 960 Technology Blvd.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – разработать с помощью диеты с высоким содержанием жиров и однократной инъекции стрептозотоцина в низкой дозе патогенетически обоснованную модель сахарного диабета 2-го типа у крыс с выраженной периферической инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 16 аутбредных самцах крыс. Сахарный диабет 2-го типа моделировали кормлением экспериментальных животных высокожировой диетой (55% калорий за счет жиров) в течение 28 сут с последующей однократной интраперитонеальной инъекцией стрептозотоцина в дозе 35 мг/кг. Концентрацию глюкозы и инсулина в сыворотке крови крыс измеряли до введения стрептозотоцина и по окончании эксперимента. Для оценки инсулинорезистентности проводили глюкозотолерантный и инсулинотолерантный тесты. В сыворотке крови определяли содержание общего белка, альбуминов, общего и прямого билирубина, мочевины, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и низкой плотности, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Результаты. Диета с высоким содержанием жиров в сочетании с однократной инъекцией стрептозотоцина приводила у экспериментальных животных к нарушению липидного и белкового обменов и развитию инсулинорезистентности. Уровень базального инсулина не изменялся на фоне выраженной гликемии.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при кормлении крыс диетой с высоким содержанием жиров и однократном введении стрептозотоцина в низкой дозе (35 мг/кг) воспроизводятся патологические процессы, характерные для сахарного диабета 2-го типа. Созданная модель может использоваться для изучения патогенеза сахарного диабета 2-го типа, а также для исследования действия потенциальных гипогликемических средств.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, высокожировая диета, стрептозотоцин, инсулинорезистентность, гипергликемия.

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

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Президента РФ для молодых кандидатов наук МК-1052.2019.7.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 7733/1 от 09.09.2019).

✉ Кайдаш Ольга Александровна, e-mail: kaidash_2011@mail.ru.

Для цитирования: Кайдаш О.А., Иванов В.В., Венгеровский А.И., Буйко Е.Е., Щепеткин И.А. Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа у крыс, вызванная диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином в низкой дозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 41–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-41-47>.

The experimental model of type 2 diabetes mellitus caused by a high-fat diet with low-dose streptozotocin in rats

Kaydash O.A.¹, Ivanov V.V.¹, Vengerovsky A.I.¹, Buyko E.E.¹, Schepetkin I.A.^{1,3}

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 Montana State University
960, Technology Blvd., Bozeman, 59715, United States of America

ABSTRACT

Aim. To develop a pathogenetically reasonable model of type 2 diabetes with marked peripheral insulin resistance and relative insulin deficiency in rats using a high-fat diet and a single injection of streptozotocin in the low dose.

Materials and methods. Experiments were conducted on 16 outbred male rats. Type 2 diabetes model in experimental animals was achieved by feeding them with high-fat diet (55% of energy from fat) for 28 days followed by a single injection of streptozotocin (35 mg/kg). The serum glucose and insulin concentrations in rats were measured before streptozotocin administration and at the end of the experiment. To estimate insulin resistance, insulin tolerance test and glucose tolerance test were performed. Total protein, albumin, total and direct bilirubin, urea, uric acid, total cholesterol, high-density lipoproteins and low-density lipoproteins, and activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were measured in the blood serum.

Results. A high-fat diet with a single injection of streptozotocin resulted in lipid and protein metabolism disorders and peripheral tissues insulin resistance in experimental animals. Basal insulin levels did not change against the backdrop of high glucose level.

Conclusions. These results indicate that feeding rats with a high-fat diet (55% of calories from fats) and a single administration of streptozotocin at a low dose (35 mg/kg) reproduce general pathological processes of type 2 diabetes. This model can be used to study the pathogenesis of type 2 diabetes as well as to investigate the effect of potential hypoglycemic agents.

Key words: type 2 diabetes, a high-fat diet, streptozotocin, insulin resistance, hyperglycemia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the grant from the President of the Russian Federation for young Candidates of Sciences MK-1052.2019.7.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University (Protocol No. 7733/1 of September 9, 2019).

For citation: Kaydash O.A., Ivanov V.V., Vengerovsky A.I., Buyko E.E., Schepetkin I.A. The experimental model of type 2 diabetes mellitus caused by a high-fat diet with low-dose streptozotocin in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 41–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-41-47>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и ожирением приобрела характер эпидемии. Согласно данным Международной федерации диабета, во всем мире от СД страдает около 422 млн человек (2017 г.) [1]. По статистике Госрегистра за 2015 г. в России СД2 болеют около 4,5 млн человек [2]. Ключевыми звеньями патогенеза СД2 являются инсулинорезистентность (ИР) и нарушение функции β -клеток поджелудочной железы, что препятствует регулируемому влиянию инсулина на метаболизм глюкозы, белков и липидов. Развитие СД протекает в несколько этапов и переход от состояния предиабета к явному диабету у людей развивается в течение нескольких лет. Для разработки эффективных методов лечения СД2 и ожирения необходимо создание клинически релевантных экспериментальных моделей этих заболеваний, которые позволят в короткие сроки воспроизводить патогенетические этапы формирования СД2.

Известны генетические модели спонтанного СД и модели, основанные на повреждении островков поджелудочной железы химическими агентами [3]. Одним из подходов для моделирования СД2 у грызунов является введение диабетогена стрептозотоцина на фоне диеты с высоким содержанием жиров или углеводов. Стрептозотоксин избирательно накапливается в β -клетках поджелудочной железы с помощью переносчика глюкозы GLUT2. Перенос метильной группы от стрептозотоцина в молекулу ДНК вызывает ее фрагментацию и некроз β -клеток. Выраженность этого процесса зависит от пути введения, дозы, частоты и временного интервала между инъекциями стрептозотоцина, что позволяет моделировать раннюю или позднюю стадии явного СД [4, 5].

Диета, обогащенная жирами и углеводами, способствует развитию ожирения, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и (или) непереносимости глюкозы [6]. Соотношение жиров, белков и углеводов в рационе экспериментальных животных и продолжительность кормления влияют на массу тела, базальный уровень глюкозы, инсулина, триглицеридов, холестерина и жирных кислот в плазме крови. Для моделирования диабета наиболее часто используют диету с высоким содержанием жира, но с нормальным количеством углеводов. Для получения энергии преимущественно за счет жиров к стандартному рациону добавляют жиры животного (топленое масло, свиное сало) или растительного (оливковое, кокосовое, соевое масла) происхождения. Кратковременный прием обогащенной жирами пищи, как правило, вызывают резистентность к инсулину и (или) непереносимость глюкозы, более длительный

прием способствует приросту жировой массы, что соответствует состоянию предиабета [7].

Цель настоящего исследования – разработать у крыс с помощью диеты с высоким содержанием жиров и однократной инъекции стрептозотоцина в низкой дозе патогенетически обоснованную модель СД2 с выраженной периферической ИР и относительным дефицитом инсулина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на 16 аутбредных самцах крыс массой 280–340 г, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей ФГБУ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии на естественном световом режиме при свободном доступе к воде и пище.

Стандартный корм «ПроКорм» (БиоПро, г. Новосибирск) для лабораторных крыс представлял собой гранулы с минеральными и витаминными добавками, содержал 6% жира, 59% углеводов, 19% белков, 3% витаминно-минеральной смеси и 13% воды. В 100 г корма с высоким содержанием жира содержалось 26 г кокосового масла, 2 г холестерина и 72 г стандартного корма для лабораторных животных, при этом 55% энергии обеспечивали жиры [7, 8].

Животные были разделены на две группы: 1-я группа – контрольные животные, получавшие стандартный лабораторный корм, 2-я группа – животные с экспериментальным СД2, вызванном кормлением в течение 28 сут высокожировой диетой и однократной инъекцией стрептозотоцина. Этим животным на 29-е сут эксперимента после 12-часового голодания вводили однократно внутрибрюшинно свежеприготовленный раствор стрептозотоцина (35 мг/кг в 0,1 М цитратном буфере с pH 4,5). На 44-е сут от начала эксперимента у животных обеих групп проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ): вводили внутрь 2 г/кг 20%-го раствора глюкозы и через 15, 30, 60 и 120 мин измеряли гликемию натощак. На 47-е сут от начала эксперимента проводили инсулинотолерантный тест (ИТТ): подкожно вводили инсулин (НовоРапид Пенфил, Ново Нордиск А/С, Дания) в дозе 0,75 ЕД/кг. Рассчитывали площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» (AUC). Массу тела животных определяли при формировании групп перед введением стрептозотоцина и после окончания эксперимента, количество потребляемой воды и пищи учитывали за 1 сут до окончания эксперимента.

После завершения эксперимента крыс умерщвляли асфиксией в атмосфере углекислого газа. В сыворотке крови с использованием анализатора

ARCHITECT с4000 (США) определяли содержание глюкозы, общего белка, альбуминов, общего и прямого билирубина, мочевины, мочевой кислоты, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), спектрофотометрически измеряли содержание общего холестерина (ХС) (наборы фирмы Randox, Великобритания), холестерина в липопротеинах высокой (ХС-ЛВП) и низкой (ХС-ЛНП) плотности прямым методом (наборы фирмы Chronolab, Испания). Вычисляли индекс атерогенности по формуле: общий холестерин – холестерин липопротеинов высокой плотности / холестерин липопротеинов высокой плотности. Количество инсулина оценивали иммуноферментным методом с помощью ИФА-набора ALPCO Diagnostics (США). Для характеристики инсулинорезистентности рассчитывали показатель НОМА-IR (содержание инсулина, пмоль/л, × содержание глюкозы, ммоль/л) / 155) [https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php] и константу скорости утилизации глюкозы на основании проведенного ИТТ (КИТТ) [9].

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов однофакторного дисперсионного анализа при использовании пакета SPSS Statistica 12.0. Количественные показатели представляли в виде медианы, 25- и 75-го перцентилей $Me [Q_1; Q_3]$. При сравнении двух независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Масса тела животных контрольной группы возрастала на протяжении всего эксперимента (табл. 1). У животных 2-й группы с моделью СД2, получавших высокожировую диету до инъекции стрептозотоцина, масса тела увеличивалась более значительно, а концентрация инсулина в сыворотке крови повышалась на 20%, индекс НОМА-IR, характеризующий развитие толерантности к глюкозе, на – 23%. Компенсаторное повышение секреции инсулина препятствует развитию гипергликемии в сыворотке крови экспериментальных животных 2-й группы (см. табл. 1). Набор массы тела, гиперинсулинемия, ИР и отсутствие гипергликемии подтверждают развитие стадии предиабета у животных с моделью СД2. Для перехода от предиабета к явному СД2 необходима частичная утрата функциональной массы β -клеток, поэтому на 29-е сут эксперимента животным вводили однократно внутривентриально стрептозотоцин (35 мг/кг).

На 50-е сут эксперимента (через 21 сут после введения стрептозотоцина) масса тела животных группы СД2 снижалась на 10,7% по сравнению массой

контрольных крыс. Суточное потребление воды животными 2-й группы повышалось в 3,9 раза. Количество потребляемого корма в обеих группах не различалось (см. табл. 1), но энергоёмкость пищи была значительно выше у животных 2-й группы.

Таблица 1

Влияние высокожировой диеты (55% калорийности – жиры) и стрептозотоцина (однократно, 35 мг/кг) на массу тела, потребление пищи и воды, содержание в сыворотке крови глюкозы и инсулина у крыс, $Me [Q_1; Q_3]$		
Показатель	Экспериментальная группа	
	Контроль, $n = 8$	Диета + стрептозотоцин, $n = 8$
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,6; 5,6]	5,6 [5,2; 5,9]
Инсулин, пг/мл	229,1 [212,7; 234,0]	280,1 [260,5; 284,3]*
НОМА-IR	1,3 [1,1; 1,4]	1,7 [1,6; 1,8]*
Масса тела, г	0-е сут	311,0 [305,0; 320,0]
	29-е сут	424,0 [398,0; 439,0]
	50-е сут	465 [446; 475]
Потребление корма, г/сут	31,2 [30,0; 36,0]	36,7 [31,9; 39,1]
Потребление воды, мл/сут	49,0 [39,4; 54,9]	189,5 [147,9; 205,4]*

* $p < 0,05$ при сопоставлении опытной группы с контрольной.

Через 15 сут после введения стрептозотоцина проведение ГТТ выявило значительное нарушение чувствительности к глюкозе по сравнению с чувствительностью в контрольной группе. У крыс с экспериментальным СД2 исходный уровень глюкозы в крови был значительно повышен после ночного голодания и во все интервалы времени после введения глюкозы (рис. 1). При экспериментальном СД2 площадь под кривой при проведении ГТТ увеличивалась в 4,4 раза по сравнению с контролем.

По результатам ИТТ, характеризующего чувствительность тканей к экзогенному инсулину, концентрация глюкозы в крови животных контрольной группы после введения инсулина (0,75 ЕД/кг) максимально уменьшалась через 30 мин (2,3 [1,9; 2,8] ммоль/л), в крови животных с моделью СД2 – спустя 60 мин (11,3 [9,4; 12,7] ммоль/л), что свидетельствует о медленной утилизации глюкозы периферическими тканями из-за развития инсулинорезистентности (рис. 2). Это подтверждается увеличением площади под кривой, рассчитанной на основании ИТТ, у животных с экспериментальным СД2 (в 4,8 раза) по сравнению с контрольной группой. Показатель КИТТ у животных контрольной группы составлял 2,7 [1,9; 3,1]% глюкозы/мин. При экспериментальном СД2 скорость утилизации глюкозы снижалась на 53% ($K_{ИТТ} = 1,4 [1,0; 1,7]$ % глюкозы/мин) (рис. 3).

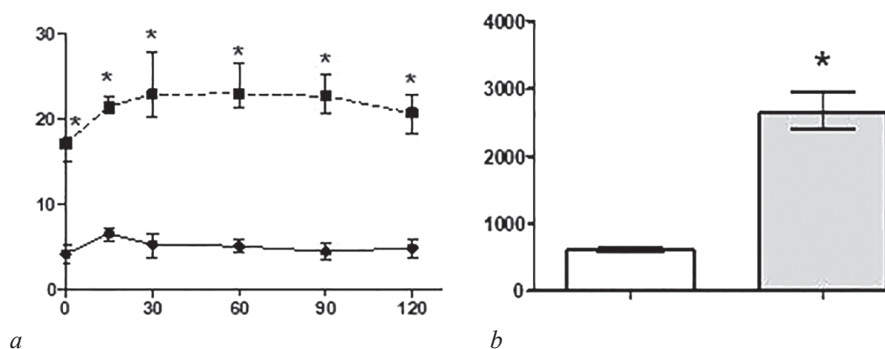


Рис. 1. Результаты теста на толерантность к глюкозе у самцов крыс линии Wistar, получавших высокожировую диету (55% калорийности – жиры) и однократную внутрибрюшинную инъекцию стрептозотоцина (35 мг/кг), 15-е сут после введения: *a* – динамика концентрации глюкозы в крови у крыс контрольной (сплошная линия, $n = 8$) и экспериментальной (пунктирная линия, $n = 8$) групп после внутрибрюшинного введения глюкозы (2 г/кг). Ось абсцисс – время после внутрибрюшинного введения глюкозы, мин; ось ординат – концентрация глюкозы в крови, ммоль/л; *b* – площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» при глюкозотолерантном тесте в контроле (светлый столбик) и при модели СД2 (темный столбик), мин \times ммоль/л. *достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,05$

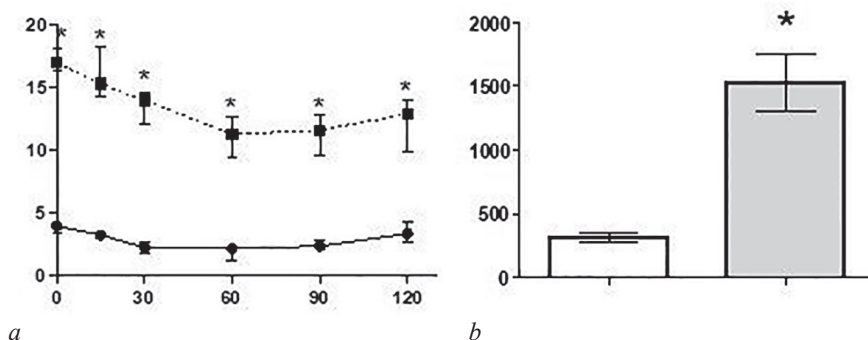


Рис. 2. Результаты теста на толерантность к инсулину у самцов крыс линии Wistar, получавших высокожировую диету (55% калорийности – жиры) и однократную внутрибрюшинную инъекцию стрептозотоцина (35 мг/кг), 18-е сут: *a* – динамика концентрации глюкозы в крови у крыс контрольной группы (сплошная линия, $n = 8$) и при модели СД2 (пунктирная линия, $n = 8$) после подкожного введения инсулина (0,75 ЕД/кг). Ось абсцисс – время после подкожного введения инсулина, мин; ось ординат – концентрация глюкозы в крови, ммоль/л; *b* – площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» при инсулинотолерантном тесте в контроле (светлый столбик) и при модели СД2 (темный столбик), мин \times ммоль/л. *достоверность различий в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

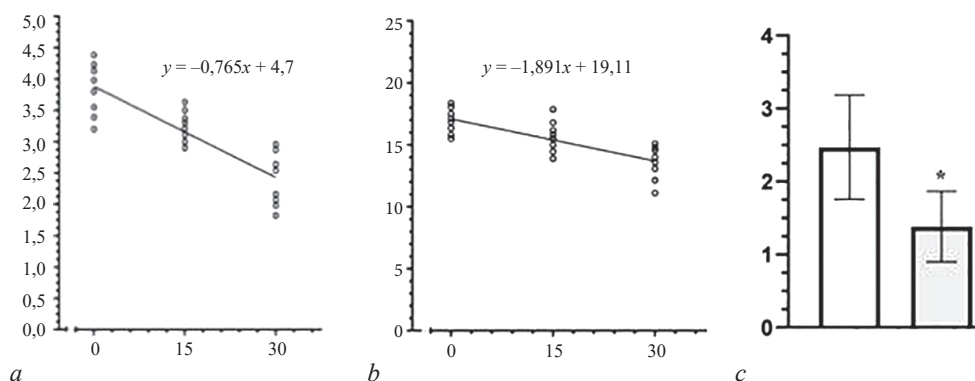


Рис. 3. Результаты теста на толерантность к инсулину у самцов крыс линии Wistar, получавших высокожировую диету (55% калорийности – жиры) и однократную внутрибрюшинную инъекцию стрептозотоцина (35 мг/кг), 18-е сут после введения: *a* и *b* – динамика концентрации глюкозы в крови у крыс контрольной группы (*a*, $n = 8$) и при модели СД2 (*b*, $n = 8$) после подкожного введения инсулина (0,75 ЕД/кг). Ось абсцисс – время после подкожного введения инсулина, мин; ось ординат – концентрация глюкозы в крови, ммоль/л; *c* – константа скорости утилизации глюкозы Китт при инсулинотолерантном тесте в контроле (светлый столбик) и при модели СД2 (темный столбик), % глюкозы/мин. *достоверность различий в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

Известно, что патогенез СД2 характеризуется сочетанием резистентности тканей к инсулину и недостаточной функцией β -клеток поджелудочной железы [8]. Нарушение углеводного гомеостаза у животных с экспериментальным СД2 подтверждается ростом в 3 раза концентрации глюкозы в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2

Влияние высокожировой диеты (55% калорийности – жиры) и стрептозотоцина (однократно, 35 мг/кг) на биохимические параметры сыворотки крови крыс, $Me [Q_1; Q_3]$		
Показатель	Контроль, $n = 8$	Модель СД2, $n = 8$
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	53,0 [49,0; 57,5]	97,0 [93,0; 109,0]*
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	113,0 [108,0; 134,5]	134,0 [121,5; 146,0]
Билирубин общий, мкмоль/л	2,6 [2,4; 2,9]	3,2 [2,5; 4,2]
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,6 [1,4; 1,7]	1,8 [1,5; 3,1]
Общий белок, г/л	76,0 [72,0; 79,0]	72,5 [71,0; 75,5]
Альбумины, г/л	36,5 [35,0; 37,0]	32,0 [31,5; 33,0]*
Мочевина, ммоль/л	5,5 [5,0; 5,7]	15,8 [14,5; 17,8]*
Мочевая кислота, мкмоль/л	165,0 [155; 182,5]	266,0 [236,0; 282,0] *
Общий холестерин, ммоль/л	1,8 [1,6; 2,6]	13,6 [8,3; 17,3]*
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	0,6 [0,4; 0,7]	5,6 [3,8; 7,6]*
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]
Индекс атерогенности	1,0 [0,6; 1,5]	14,0 [8,9; 16,6]*
Свободные жирные кислоты, мМ	0,7 [0,6; 0,8]	1,4 [1,3; 1,8]*
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,7; 1,4]	5,1 [2,9; 7,0]*
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,3]	16,9 [15,9; 17,6]*
Инсулин, пг/мл	328,8 [229,1; 520,4]	355,9 [279,1; 521,2]
НОМА-IR	1,9 [1,2; 4,5]	5,4 [3,9; 8,4]*

* $p < 0,05$ при сопоставлении опытной группы с контрольной.

Содержание инсулина в сыворотке крови животных контрольной группы и при модели СД2 не отличалось, но индекс НОМА-IR был в 2,8 раза выше у животных с экспериментальным СД2 (см. табл. 2). Известно, что стрептозотоцин в низких дозах вызывает частичную гибель β -клеток поджелудочной железы, при этом компенсаторно увеличиваются их масса и секреция инсулина [8]. Высокий уровень глюкозы в сыворотке крови животных с СД2 в наших экспериментах при том же уровне инсулина, что и в контроле, свидетельствует о невозможности компенсировать ИР повышенной секрецией инсулина

выжившими клетками. Такие нарушения характерны для поздней стадии СД2.

При СД2 нарушается не только углеводный, но и липидный и белковый обмен. В сыворотке крови животных с экспериментальным СД2 в 7,5 раза возрастало содержание ХС в 9,3 раза повышалось количество ХС-ЛНП, содержание ХС-ЛВП не изменялось, а индекс атерогенности увеличивался (см. табл. 2). Нарушение обмена липидов сопровождается развитием дислипидемии – одной из наиболее частых причин сердечно-сосудистых осложнений СД [10]. У животных с моделью СД2 в 2 раза увеличивалось содержание циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов вследствие вызванной ИР стимуляции липолиза в жировой ткани. Свободные жирные кислоты включаются в триглицериды в эктопических тканях, что еще больше усугубляет ИР. Содержание мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови крыс с экспериментальным СД2 увеличивалось в 2,8 и 1,6 раза по сравнению с данными группы контроля. Эти метаболические нарушения обусловлены активацией катаболизма белков, главным образом в мышцах и печени. У животных с экспериментальным СД2 появлялись симптомы нарушений функций печени: в сыворотке крови содержание альбуминов уменьшалось, активность печеночного фермента АЛТ повышалась; при этом активность АСТ и концентрация билирубина не отличались от показателей контроля (см. табл. 2).

Таким образом, на данной модели прослеживаются основные проявления нарушения углеводного, липидного и белкового обмена, характерные для патогенеза СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при кормлении крыс диетой с высоким содержанием жиров (55% калорий – жиры) и однократном введении панкреотоксина стрептозотоцина в низкой дозе (35 мг/кг) воспроизводятся патологические процессы, характерные для СД2. У животных с моделью СД2 не изменяется базальный уровень инсулина, но выражена гипергликемия. Это указывает на развитие инсулинорезистентности периферических тканей. Метаболические изменения коррелируют с результатами, полученными при проведении ИТТ и ГТТ, и более высоким индексом НОМА-IR. Созданная модель может использоваться для изучения патогенеза СД2, а также для исследования действия потенциальных гипогликемических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., Da R.F.J., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates

- of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018; 138: 271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 144–159. DOI: 10.14341/DM9686.
 3. Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51 (2): 216–226. DOI 10.1007/s00125-007-0886-7.
 4. Guo X.X., Wang Y., Wang K., Ji B.P., Zhou F. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *Journal of Zhejiang University-Science B*. 2018; 19 (7): 559–569. DOI: 10.1631/jzus. B1700254.
 5. Premilovac D., Gasperini R.J., Sawyer S., West A., Keske M.A., Taylor B.V., Foa L. A new method for targeted and sustained induction of type 2 diabetes in rodents. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 14158. DOI: 10.1038/s41598-017-14114-4.
 6. Kapilevich L.V., Zakharova A.N., Dyakova E.Yu., Kironenko T.A., Milovanova K.G., Kalinnikova J.G., Chibalin A.V. Mice experimental model of diabetes mellitus type ii based on high fat diet. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 53–61. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-53–61.
 7. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation*. 2014; 5 (4): 349–358. DOI: 10.1111/jdi.12235.
 8. Gheibi S., Kashfi K., Ghasemi A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomed Pharmacotherapy*. 2017; 95: 605–613. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.098.
 9. Monzillo L.U., Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutrition Reviews*. 2003; 61 (12): 397–412. DOI: 10.1301/nr.2003.dec.397-412.
 10. Kumar Sharma A., Bharti S., Ojha S., Bhatia J., Kumar N., Ray R., Kumari S, Singh Arya D. Up-regulation of PPAR γ , heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, β -cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*. 2011; 106 (11): 1713–1723. DOI: 10.1017/S000711451100225X.

Вклад авторов

Кайдаш О.А. – разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста. Иванов В.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Венгеровский А.И. – проверка интеллектуального содержания, утверждение для публикации рукописи. Буйко Е.Е. – анализ полученных данных, написание текста. Щепеткин И.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Кайдаш Ольга Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8761-7537.

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

Венгеровский Александр Исаакович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5094-3742.

Буйко Евгений Евгеньевич, аспирант, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6714-1938.

Щепеткин Игорь Александрович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отдел микробиологии и иммунологии, Университет штата Монтана, г. Бозман, США; ст. науч. сотрудник, Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2139-8110.

(✉) **Кайдаш Ольга Александровна**, e-mail: kaidash_2011@mail.ru.

Поступила в редакцию 02.03.2020

Подписана в печать 25.12.2019