

УДК: 616.4:59.084:59.089:612.3 ГРНТИ: 76.29.37

DOI: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ У КРЫС

В. К. Байрашева ¹, И. Ю. Пчелин ², А. Э. Егорова ³, О. Н. Василькова ⁴, О. В. Корнюшин ¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова

Россия, 197341 г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

² Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

⁴ Гомельский государственный медицинский университет

Республика Беларусь, 24600 г. Гомель, ул. Ланге, 5.

✉ Байрашева Валентина Кузьминична – bayrasheva_med@mail.ru

Среди генетических и негенетических моделей ожирения наиболее часто используемыми являются модели алиментарного ожирения у грызунов, поскольку они относительно легко воспроизводятся в эксперименте и наиболее близки по этиологии и механизмам развития к ожирению у человека. В обзоре рассмотрены различные варианты diet-индуцированного ожирения у крыс. Суммированы данные об основных достоинствах и недостатках применения высокожирового питания, комбинированного рациона с выбором жиров и сахаров, «диеты кафетерия» и «западной диеты» при индукции ожирения у крыс. Проанализированы потенциальные механизмы развития ожирения при использовании различных рационов питания. Сформулированы направления повышения воспроизводимости ожирения в эксперименте.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, высокожировое питание, диета кафетерия, западная диета, метаболический синдром, крысы.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ). Проект № 17-75-30052. Работа выполнена в сотрудничестве с ресурсным центром «Развитие молекулярных и клеточных технологий» СПбГУ.

EXPERIMENTAL MODELS OF ALIMENTARY OBESITY IN RATS

V. K. Bayrasheva ¹, I. Y. Pchelin ², A. E. Egorova ³, V. N. Vasilkova ⁴, O. V. Korniyushin ¹

¹ National Almazov Medical Research Centre

2 Akkuratov St., 197341 Saint Petersburg, Russia.

² Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia.

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

6-8 Lev Tolstoy Str., 197022 Saint Petersburg, Russia.

⁴ Gomel State Medical University

5 Lange, 24600 Gomel, Belarus.

✉ Bayrasheva Valentina – bayrasheva_med@mail.ru

Among existing genetic and non-genetic models of obesity, the most widely used are the models of diet-induced obesity in rodents due to their relatively easy reproducibility and similarities to human pathogenesis of obesity. Within this review, we provide the analysis of diet-induced obesity models in rats, highlight attractive strengths as well as disadvantages of high-fat diets, fat or sugar choice diets, “cafeteria diets”, and “western diet”. Potential obesogenic mechanisms of the discussed models are analyzed. The directions of further studies required for an increase in reproducibility of experimental diet-induced obesity are proposed.

Keywords: diet-induced obesity, high-fat diet, cafeteria diets, western diet, metabolic syndrome, rats.

Funding: The reported research was funded by Russian Science Foundation. Project No. 17-75-30052. The research was done using the equipment of the core facilities center “Molecular and Cell Technologies” of St. Petersburg State University.

Ожирение – это хроническое, прогрессирующее при естественном течении, заболевание, принявшее в настоящее время характер пандемии, разнообразное по этиологии и клиническим проявлениям [1]. Ожирение характеризуется избыточным отложением жировой массы в организме вследствие дисбаланса потребления энергии и энерготрат [1]. Увеличение массы тела за счёт жировой ткани является следствием комплексного взаимодействия как неправильного образа жизни (гиподинамия, высококалорийное питание), так и, в меньшей степени, генетической предрасположенности [1, 2]. Ожирение является одним из

главных компонентов метаболического синдрома, значительно повышающим заболеваемость и смертность пациентов [3]. Ожирение сопровождается сахарным диабетом (СД) 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальную гипертензию, дислипидемию, неалкогольную жировую болезнь печени, подагру, онкологические заболевания, хроническую болезнь почек, артроз, аллергические заболевания и др. [1, 3].

Для изучения патогенетических механизмов развития ожирения и разработки препаратов для его лечения применяется моделирование ожирения и метаболического

синдрома у экспериментальных животных [4]. При этом используется 2 основных вида моделей – диет-индуцированные модели метаболических нарушений (модель алиментарного ожирения) и генетические модели (ожирение вследствие спонтанной или полученной искусственно моногенной мутации с утратой функции гена, включая трансгенные варианты), а также варианты их сочетания [5, 6]. Более традиционным является использование моделей ожирения у мелких лабораторных грызунов (мыши, крысы). Однако встречаются отдельные публикации, в которых использованы экзотические для эксперимента животные: тюлени, летучие мыши, жировая ткань которых претерпевает изменения вследствие природных причин, нечеловекообразные приматы, а также животные с сезонным типом отложения жира (хомяки, лемминги и др.) [6]. При этом мыши и крысы считаются более подходящими экспериментальными моделями для изучения ожирения. Крысы имеют много общих с человеком физиологических особенностей, более чем 90-процентную идентичность в составе генов, а также небольшие размеры и высокую плодовитость. Кроме того, немаловажным моментом является относительная простота лабораторного ухода за ними [6, 7].

Развитие ожирения у крыс оценивают по изменению антропометрических параметров (масса тела, длина тела, окружность живота и др.), массе жировой ткани, массе органов и жира в них, по ряду биохимических показателей (инсулин и глюкоза с расчётом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, лептин, грелин, адипонектин и др.). Индекс HOMA-IR рассчитывается по формуле $HOMA-IR = (глюкоза\ плазмы\ крови\ натошак\ (ммоль/л) \times инсулин\ натошак\ (пмоль/л)) / 155$ [8]. Наличие ожирения у крыс можно оценить с помощью индекса Ли = $1000 * (\sqrt[3]{(масса\ тела\ (г)) / (длина\ от\ кончика\ носа\ до\ ануса\ (см))})$. Значение выше 310 свидетельствует о наличии ожирения у крысы [9, 10]. При увеличении массы тела на 10-25% ожирение считается умеренным, на 25-40% – средней степени выраженности, более чем на 40% – тяжелым [10].

В настоящем обзоре кратко представлены основные диет-индуцированные модели ожирения у крыс, их преимущества и недостатки. Проанализированы потенциальные механизмы развития ожирения при использовании различных рационов питания. Сформулированы направления повышения воспроизводимости ожирения в эксперименте.

Модели алиментарного (диет-индуцированного) ожирения. Индукция алиментарного ожирения у крыс широко используется в экспериментальных исследованиях для моделирования ожирения у человека [5, 6, 9, 11]. С этой целью животных обычно кормят в режиме свободного доступа высококалорийным кормам, богатым жирами, сахарами (сахароза, фруктоза) или их комбинацией (наиболее известны «диета кафетерия» и «западная диета») [5, 6, 9, 11, 12, 13]. При этом у животных в связи с превышением калорийности рациона над энергозатратами происходит медленное накопление жировых запасов, что имитирует естественное развитие ожирения в человеческой популяции [5, 6, 9, 11]. Исследования по индукции алиментарного ожирения чаще проводятся на половозрелых крысах, поскольку уровень обмена веществ у них ниже, чем у более молодых особей. Для ускорения развития ожирения у крыс рекомендуется содержать их при более высокой температуре окружающей среды, увеличивая период пребывания в темноте [5, 9, 14]. Объясняется это тем, что повышение

температуры в помещении способствует снижению энергозатрат на теплопродукцию, а пребывание в темноте стимулирует крыс, типичных ночных животных, к интенсивному потреблению пищи [5, 9, 10, 15].

При назначении высококалорийного питания используются разные режимы кормления (в зависимости от методологии и поставленной в исследовании цели). Наиболее часто используемым вариантом является кормление по желанию (*ad libitum*), когда животные имеют неограниченный доступ к еде. Варианты интервального потребления пищи чаще применяются для изучения пищевого поведения, точной ритмичности вагусной афферентации, экспериментального десинхронизма [15, 16, 17].

Высокожировые диеты. Для моделирования ожирения у крыс, как правило, используются определённые высокожировые рационы, от 30-40 до 60% калорийности которых приходится на жиры [5, 6, 8, 9, 11, 18]. Предпочтительнее использование жиров животного происхождения, поскольку в этом случае развивается более выраженное ожирение и инсулинорезистентность, чем при применении растительных жиров (оливкового, кукурузного, сафлорового масла) [9, 19]. В качестве источника жира животного происхождения используются говяжий жир, топленое свиное сало (лярд) и сливочное масло, богатые насыщенными жирными кислотами. Значимый набор веса начинается через 2-4 недели применения такого высокожирового рациона и достигает пика через 4-5 месяцев [20, 21]. Крысы контрольной группы обычно получают рационы питания с содержанием жира (в основном, за счёт говяжьего жира, соевого масла, подсолнечного масла) в пределах 5-14% от общей калорийности рациона [9, 20, 21]. В готовых промышленных кормах от 30-45 до 60% общей калорийности приходится на жиры. Для крыс контрольной группы выпускаются рационы, содержащие 5-10% жира от общей калорийности корма [8, 9, 12, 20]. Для экспериментального моделирования ожирения обычно используются крысы аутбредного стока Wistar и Sprague-Dawley [8, 9, 12, 19-21].

Помимо ожирения, при использовании высококалорийного питания у крыс стока Wistar и Sprague-Dawley развиваются и другие компоненты метаболического синдрома: нарушение толерантности к глюкозе, умеренная артериальная гипертензия, дислипидемия (гипертриглицеридемия, изменение уровня общего холестерина и снижение уровня липопротеидов высокой плотности) [8, 21, 22]. Несмотря на то, что индуцированное диетой ожирение у крыс наиболее сопоставимо по своей этиологии и патогенезу с ожирением у человека, такие модели имеют ряд ограничений. Исследования с применением высококалорийного питания у крыс являются относительно дорогостоящими, при необходимости приготовления рациона в условиях лаборатории – также трудозатратными. Самцы мышей, по сравнению с самками, более склонны к набору массы тела (в отличие от человеческой популяции, в которой ожирение преобладает среди женщин) [1, 23]. У крыс же прогрессирование алиментарного ожирения происходит приблизительно одинаковыми темпами вне зависимости от пола [9, 23, 24]. У самцов грызунов чаще формируется инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена, при этом у крыс стока Wistar выраженность инсулинемии значительно варьирует [8, 23, 25]. Грызуны являются менее подходящей моделью для исследования островковых клеток поджелудочной железы и экстраполяции данных на человека ввиду анатомических различий в строении органа [23].

Недостатком высокожирового питания также является его ежедневное однообразие, которое не соответствует реальной модели потребления пищи в европейском обществе с большим разнообразием пищи, но при этом позволяет экспериментатору унифицировать статистические расчёты и упрощает интерпретацию данных [9, 16]. Кроме того, несколько исследований с использованием гиперкалорийной диеты без возможности выбора продуктов у крыс продемонстрировали лишь первоначальное увеличение потребления пищи с дальнейшим восстановлением исходного пищевого поведения или даже уменьшением потребления корма [26, 27]. Аналогичные результаты были получены и в нашей работе [8]. Эти данные поднимают вопрос о важности возможности выбора вида гиперкалорийного питания для сохранения гиперфагии у крыс. Поскольку питание пациента с алиментарно-конституциональным генезом ожирения характеризуется повышением употребления не только жиров, но и углеводов, были разработаны различные варианты комбинированных диет, к которым относится «диета кафетерия» и «западная диета».

«Диета кафетерия». «Диета кафетерия» характеризуется гиперкалорийностью за счёт большого разнообразия сытных блюд, присутствующих в питании человека и содержащих комбинацию жиров, сладостей, пряностей (сыр, пирожные, сиропы, печенье, жареное мясо, полуфабрикаты, салями, сало, макароны и т.п.) [9, 16, 28]. Ожирение, вызванное «диетой кафетерия», является результатом переизбытка вследствие увеличения как частоты приёма пищи, так и размера порций. Несмотря на повышенный расход энергии, наблюдаемый при «диете кафетерия», стимуляция термогенеза в бурой жировой ткани не способна обеспечить адекватные энерготраты [29]. Ожирение, вызванное «диетой кафетерия», стимулирует окислительное повреждение в белой жировой ткани и активацию провоспалительных киназ, что изменяет передачу сигнала инсулина и приводит к нарушенной толерантности к глюкозе [30]. «Диета кафетерия» может вызывать значимые нарушения в составе микробиоты крыс вследствие наличия пищевых добавок или дефицита витаминов и минеральных веществ [28]. Кишечный дисбиоз провоцирует развитие низкоинтенсивного воспаления, активацию тканеспецифических макрофагов и способствует возникновению различных метаболических нарушений, включая ожирение и сахарный диабет 2 типа [28]. Отсутствие единообразия питания животных на «диете кафетерия» затрудняет интерпретацию данных, в особенности при сравнении с крысами контрольной группы, получающими стандартный лабораторный корм. Наблюдаемые различия в составе микронутриентов не позволяют окончательно разграничить нарушения, вызванные высококалорийным питанием, от изменений вследствие гиповитаминоза и дефицита минералов [9, 16, 31].

«Западная диета». Попытки учёных преодолеть алиментарные недостатки «диеты кафетерия» привели к созданию более сбалансированной «западной диеты», рацион которой обычно разрабатывается на основе данных о среднем потреблении пищи мужчинами в возрасте 20-30 лет в западном обществе [16]. Этот вариант рациона, как и «диета кафетерия», характеризуется высоким содержанием жира, сахара и соли, а также низким содержанием клетчатки. В отличие от «диеты кафетерия», разработанный Bortolin R.C. et al. (2018) вариант «западной диеты» является сбалансированным с точки зрения микронутриентного состава, не содержит добавок (консервантов, красителей,

стабилизаторов и т.п.) и не проявляет пищевой неоднородности, поскольку известен точный состав основных компонентов на 100 грамм корма, оформленного в виде пищевых гранул [16]. Данной группой исследователей было также показано, что «западная диета» наиболее эффективно вызывает ожирение и связанные с ожирением расстройства (инсулинорезистентность, предиабет и сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, жировой гепатоз, повышение соотношения лептин/адипонектин) и, таким образом, является устойчивой моделью человеческого ожирения [16].

Диеты на основе сахаров. Диеты на основе сахаров можно разделить на рационы, обогащённые фруктозой (плодовый сахар) и обогащённые сахарозой (дисахаридом, включающим одну молекулу глюкозы и одну молекулу фруктозы) [32]. В исследовании Sadowska J., Bruszkowska M. (2017) было продемонстрировано, что прирост массы тела и характер отложения жира в органах половозрелых самцов крыс стока Wistar при использовании этих двух рационов статистически сопоставимы [32]. При этом отмечалось более выраженное повышение уровня проатерогенных липидов в группе крыс, получавших кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы (55%) по сравнению с крысами, употреблявшими сахарозу [32]. Более того, полученные результаты подтверждают, что подопытные животные были подвержены неблагоприятному воздействию обоих видов сахаров, добавляемых в их рацион даже в небольших количествах [32]. По-видимому, фруктоза играет важную роль в развитии ожирения и метаболического синдрома, поскольку этот углевод индуцирует развитие инсулинорезистентности и лептин-резистентности, что приводит к увеличению массы тела [33].

Диеты с выбором жиров или сахара. Диеты с выбором жиров или сахара в виде твёрдого и жидкого питания являются более упрощённым видом «диеты кафетерия» и лишены её недостатков, описанных выше [16, 34]. Возможность свободного выбора между блюдами из насыщенных жиров, раствором 30-процентной сахарозы и стандартной едой позволяет поддерживать у крыс стабильно высокие показатели гиперфагии по сравнению с группой крыс, лишённых возможности выбора. Это проявляется в более стабильных показателях прибавки массы тела [34]. Повышение потребления калорий в группе свободного выбора пищи происходит за счёт увеличения количества приёмов гиперкалорийного питания (когда простая, не содержащая калорий, вода заменяется на раствор сахарозы), при этом размер порции твёрдой пищи не изменяется [34]. Преимущества этой модели ожирения заключаются в достижении переизбытка калорий в рационе с возможностью выбора вида пищи в зависимости от аппетита крысы [16, 32]. В работе Чернышевой М.Б. и соавт. (2016) было показано, что у половозрелых самцов крыс стока Sprague Dawley применение в течение 40 недель диеты с высоким содержанием жиров и углеводов (содержащей рафинированное пальмовое масло, фруктозу, белый хлеб) вызывало развитие ожирения у 80% особей с формированием жировой дистрофии печени, липоматоза поджелудочной железы, гипертрофии адипоцитов жировой ткани, повышением уровня инсулина и триглицеридов (по сравнению с контролем). Однако, статистически значимые нарушения углеводного обмена при этом не развивались [35].

Модели психогенного переизбытка. Поскольку потребность в еде является результатом ежедневных привычек и следствием воздействия окружающей обстановки, модели

Таблица

Характеристика различных вариантов диет для индукции алиментарного ожирения

Виды диеты	Высокожировое питание	Диета с выбором жиров или сахаров	«Диета кафетерия»	«Западная диета»
Эффективность в индукции ожирения	Умеренная	Высокая	Умеренная	Высокая
Эффективность в индукции ассоциированных с ожирением состояний	Низкая	Умеренная	Умеренная	Высокая
Вкусовые качества питания	Низкие	Умеренные	Высокие	Высокие
Разнообразие рациона	Низкое	Умеренное	Высокое	Высокое
Стандартизация рациона	Есть	Есть	Нет	Есть
Техническая воспроизводимость	Высокая (для промышленного корма)	Высокая	Низкая	Высокая (для промышленного корма)
Схожесть с «западной диетой» европейцев	Низкая	Умеренная	Высокая	Высокая
Недостаток витаминов и минералов	Нет	Нет	Возможен	Нет
Присутствие добавок	Нет	Нет	Есть	Возможно

психогенного переизбытка используются для изучения контроля пищевого поведения. Основой моделирования расстройств пищевого поведения является использование ароматной пищи, которая добавляется к основному рациону в определённые запланированные промежутки времени. Использование пищи с ароматными добавками может привести к формированию ожирения в моделях с повреждением у крыс гипоталамических, лимбико-ретикулярных структур мозга, отвечающих за мотивационную и аффективную сферу [36-38]. В работе Voggiano MM. et al. (2007) предложены модели ожирения с компульсивным переизбытком и без него [17]. На самках крыс Sprague-Dawley было показано, что склонные к переизбытку крысы, по сравнению с резистентными к переизбытку животными, не различались по количеству потребляемого стандартного корма, но употребляли на 50% больше вкусной, ароматизированной пищи, которую подавали в определённые интервалы времени. При этом склонные к переизбытку крысы в период стресса сокращали потребление стандартного корма, но не вкусной пищи, а будучи сытыми съедали её столько же, сколько в состоянии голода. Половина крыс в каждой группе оказалась склонной к ожирению после перевода на высокожировую диету [17].

Ожирение, индуцированное металлами. Металлы с переменной валентностью за счёт их способности к донорно-акцепторным электронным взаимодействиям могут индуцировать свободнорадикальное окисление и перекисное окисление липидов, что лежит в основе прогрессирования ожирения и других метаболических нарушений [39]. В литературе обсуждается роль некоторых металлов, таких как железо, медь, свинец и кадмий, в патогенезе ожирения

[39, 40]. Для изучения влияния железа и меди на развитие ожирения в исследовании Тинькова А.А. (2014) использовались две экспериментальные модели: модель алиментарного ожирения с добавлением солей данных металлов, а также модель перинатального программирования ожирения у потомства матерей, подвергшихся воздействию этих металлов [39]. В работе было продемонстрировано, что поступление в организм экспериментальных животных солей железа и меди сопровождалось активацией адипогенеза, гипертрофией адипоцитов, а также развитием инсулинорезистентности и характерных изменений уровня адипокинов и провоспалительных цитокинов в сыворотке вне зависимости от периода поступления металлов (перинатальный, постнатальный) [39].

В Таблице суммированы основные характеристики некоторых рассмотренных в обзоре диет для индукции алиментарного ожирения у крыс.

Заключение. Несмотря на большое разнообразие описанных на сегодняшний день моделей ожирения у экспериментальных животных, модели диет-индуцированного ожирения у крыс являются наиболее доступными, относительно легко реализуемыми и достаточно валидными, адекватно воспроизводящими патогенетические механизмы формирования ожирения и ассоциированных с ним состояний. Ряд имеющихся недостатков моделей алиментарного ожирения у крыс могут быть устранены путём тщательного планирования эксперимента (возраст, продолжительность), условий содержания и питания животных, правильного выбора рациона и добавок к нему в зависимости от поставленных в работе целей и задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. *Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм.* 2018. Т. 15. № 1. С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. *Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults).* Obesity and metabolism. 2018;15(1):53-70. (in Russ)]. DOI: 10.14341/omet2018153-70.
2. Huang T, Hu FB. *Gene-environment interactions and obesity: Recent developments and future directions.* BMC Med Genomics. 2015;8(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1755-8794-8-S1-S2.

3. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Ильяшевич И.Г., и др. *Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения* // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. **2017**. Т. 9. № 1. С. 21-27. [Simanenkov VI, Tikhonov SV, Ilyashevich IG, et al. *Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity*. Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. **2017**;9(1):21-27. (in Russ)].
4. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. *Экспериментальные модели метаболического синдрома*. Артериальная гипертензия. **2014**. Т. 20. № 5. С. 377-383. [Kravchuk EN, Galagudza MM. *Experimental models of metabolic syndrome*. Arterial Hypertension. **2014**;20(5):377-383. (in Russ)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-377-383.
5. Никоноров А.А., Тиньков А.А., Железнов Л.М., и др. *Методический подход к изучению ожирения в эксперименте*. Оренбург. **2013**. 240 с. [Nikonorov AA, Tin'kov AA, Zheleznov LM, et al. *Metodicheskii podkhod k izucheniyu ozhireniya v eksperimente*. Orenburg. **2013**. (in Russ)].
6. Speakman J, Hambly C, Mitchell S, et al. *Animal models of obesity*. *Obes Rev*. **2007**;8 Suppl 1(1-2):55-61. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00319.x.
7. Bryda EC. *The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research*. *Mo Med*. **2011**;110 (3):207-211.
8. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В. и др. *Новая модель сахарного диабета 2 типа и диабетической нефропатии у крыс* // Трансляционная медицина. **2016**. № 3(4). С. 44-55. [Bayrasheva VK, Babenko AY, Dmitriev YV, et al. *A novel model of type 2 diabetes and diabetic nephropathy in rats*. *Translational Medicine*. **2016**;3(4):44-55. (in Russ)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55.
9. Макарова М.Н., Макаров В.Г. *Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Сообщение 2: экспериментальное ожирение. Лабораторные животные для научных исследований*. **2018**. № 2. С. 38-48. [Makarova MN, Makarov VG. *Diet-Induced Models Of Metabolic Disturbances. Report 2: Experimental Obesity*. *Laboratory Animals for Science*. **2018**;2:38-48. (in Russ)]. DOI: 10.29296/2618723X-2018-02-05.
10. Thibault L. *Animal models of dietary-induced obesity*. In: *Animal models for the study of human disease*. Edited by: P.M. Conn. Academic Press, Elsevier Inc. **2013**:277-303. DOI: 10.1016/C2011-0-05225-0.
11. Hariri N, Thibault L. *High-fat diet-induced obesity in animal models*. *Nutr Res Rev*. **2010**;23(2):270-299. DOI: 10.1017/S0954422410000168.
12. Lutz T.A., Woods SC. *Overview of animal models of obesity*. In: *Animal Models of Disease*. *Current Protocols in Pharmacology*, **2012**;58(1):5.61.1-5.61.18. DOI: 10.1002/0471141755.ph0561s58/
13. Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е. *Исследование параметров гемостаза, липидного и углеводного обмена у крыс с модифицированной моделью экспериментального метаболического синдрома* // Современные технологии в медицине. **2016**. Т. 8. № 4. С. 303-305. [Obergan TY, Grigorjeva ME. *Evaluation of Hemostasis, Lipid and Carbohydrate Metabolism Parameters in Rats with modified model of Experimental Metabolic Syndrome*. *Modern Technologies in Medicine*. **2016**;8(4):303-305. (in Russ)].
14. Rosini TC, da Silva ASR, de Moraes C. *Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders*. *Rev Assoc Med Bras*. **2012**;58(3):383-387.
15. Жукова О.Б., Зайцев К.В., Степаненко Н. П., и др. *Влияние экспериментального десинхроноза на липидный обмен у крыс при ожирении* // Вестник Томского государственного университета. Биология. **2013**. № 4(24). С. 145-151. [Zhukova OB, Zaitsev KV, Stepanenko NP, et al. *Effect of experiment aldesynchronosis on lipid metabolism in rats with obesity*. *Tomsk State University Journal of Biology*. **2013**;4(24):145-151. (in Russ)].
16. Barrett P, Mercer JG, Morgan P.J. *Preclinical models for obesity research*. *Dis Model Mech*. **2016**;9(11):1245-1255. DOI: 10.1242/dmm.026443.
17. Boggiano MM, Artiga AI, Pritchett CE, et al. *High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: an animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating*. *Int J Obes*. **2007**;31(9):1357-1367. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803614.
18. Ковалева М.А., Гушчин Я.А., Макарова М.Н., и др. *Сравнительное исследование использования высококалорийных диет, обогащенных разным количеством липидов, для моделирования метаболического синдрома*. Лабораторные животные для научных исследований. **2019**. № 1. С. 55-65. [Kovaleva M, Gushchin Ya, Makarova M, et al. *Comparative Study Of The Use Of High-Calorie Diets Enriched By Different Number Of Lipids For Modeling Metabolic Syndrome*. *Laboratory Animals for Science*. **2019**;1(1): 55-65. (in Russ)]. DOI: 10.29296/2618723X-2019-01-04.
19. Kubant R, Poon AN, Sánchez-Hernández D, et al. *A comparison of effects of lard and hydrogenated vegetable shortening on the development of high-fat diet-induced obesity in rats*. *Nutr Diabetes*. **2015**;5(5):e188. DOI: 10.1038/nutd.2015.40.
20. Moreno-Fernandez S, Garcés-Rimon M, Vera G, et al. *High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model*. *Nutrients* **2018**;10(10):E1502. DOI: 10.3390/nu10101502.
21. Караман Ю.К., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., и др. *Способ моделирования полиорганной патологии у крыс*. Патент на изобретение RUS 2453002 от 11.01.2011. [Karaman YuK., Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA., et al. *Method for modeling multiple organ pathology in rats*. Patent for invention RUS 2453002 from 01/11/2011. (in Russ)].
22. Kwitek AE. *Rat models of metabolic syndrome*. *Methods Mol Biol*. **2019**;2018:269-285. DOI: 10.1007/978-1-4939-9581-3_13.
23. Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, et al. *Animal models of obesity and diabetes mellitus*. *Nat Rev Endocrinol*. **2018**;14(3):140-162. DOI: 10.1038/nrendo.2017.161.
24. Апрытин С.А., Мжельская К.В., Балакина А.С. и др. *Линейные и гендерные различия в биохимических показателях и показателях обеспеченности жирорастворимыми витаминами у крыс на in vivo модели метаболического синдрома* // Вопросы питания. **2018**. Т. 87. № 1. С. 51-62. [Apryatin SA, Mzhelskaya KV, Balakina AS. et al. *Sex and line differences in biochemical indices and fat soluble vitamins sufficiency in rats on in vivo model of metabolic syndrome*. *Problems of Nutrition*. **2018**;87(1):51-62. (in Russ)]. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10006.
25. Nascimento AF, Sugizaki MM., Leopoldo AS. et al. *A hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and co-morbidities in Wistar rats*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. **2008**;52(6):968-974. DOI: 10.1590/s0004-27302008000600007.
26. Mercer JG, Archer ZA. *Putting the diet back into diet-induced obesity: diet-induced hypothalamic gene expression*. *Eur J Pharmacol* **2008**;585:31-37. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.077.
27. Woods SC, Seeley RJ, Rushing PA, et al. *A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats*. *J Nutr* **2003**;133:1081-1087. DOI: 10.1093/jn/133.4.1081.
28. Bortolin RC, Vargas AR, Gasparotto J, et al. *A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption*. *Int J Obes (Lond)*. **2018**;42(3):525-534. DOI: 10.1038/ijo.2017.225.
29. Fislis JS, Lupien JR, Wood RD, et al. *Brown fat thermogenesis in a rat model of dietary obesity*. *Am J Physiol*. **1987**;253(5 Pt 2):R756-762. DOI: 10.1152/ajpregu.1987.253.5.R756.
30. Johnson AR, Wilkerson MD, Sampsey BP, et al. *Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose*. *Biochem Biophys Res Commun*. **2016**;473(2):545-550. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.113.

31. Stranahan AM. *Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes*. Neuroscience. **2015**;19;309:125-39. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.045.
32. Sadowska J, Bruszkowska 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.
33. Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA. *Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat*. Eur J Nutr. **2012**;51(4):445-454. DOI: 10.1007/s00394-011-0228-x.
34. la Fleur SE, Luijendijk MCM, van der Zwaal EM, et al. *The snacking rat as model of human obesity: effects of a free-choice high-fat high-sugar diet on meal patterns*. Int J Obes (Lond). 2014;38(5): 643-649. DOI: 10.1038/ijo.2013.159.
35. Чернышева М.Б., Цветков И.С., Диатроптов М.Е., и др. *Морфологические изменения внутренних органов и метаболические нарушения при экспериментальном алиментарном ожирении // Клиническая и экспериментальная морфология*. **2016**. № 1(17). С. 44-51. [Chernysheva MB, Tsvetkov IS, Diatroptov ME, et al. *Morphological changes in the internal organs and metabolic disorders during experimental alimentary obesity*. Clinical and experimental morphology. **2016**;1(17):44-51. (in Russ)].
36. Turton R, Chami R, Treasure J. *Emotional eating, binge eating and animal models of binge-type eating disorders*. Curr Obes Rep. **2017**;6(2): 217-228. DOI: 10.1007/s13679-017-0265-8.
37. Bake T, Hellgren KT, Dickson SL. *Acute ghrelin changes food preference from a high-fat diet to chow during binge-like eating in rodents*. J Neuroendocrinol. **2017**;29(4). DOI: 10.1111/jne.12463.
38. Вахмитров А.В. *Нарушения пищевого поведения при церебральном ожирении (клинико-психологическое и электрофизиологическое исследование)*. Дисс. канд. мед. наук. М. ММА. **2002**. 150 с. [Vakhmitrov AV. *Eating disorders in cerebral obesity (clinical, psychological and electrophysiological studies)*. Diss. Cand. of medical sciences. Moscow, Moscow Medical Academy Sechenova. **2002**. (in Russ)].
39. Тиньков А.А. *Экспериментальное исследование влияния солей железа и меди на свободнорадикальное окисление и локальные механизмы регуляции метаболизма жировой ткани*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Челябинск. **2014**. 24 с. [Tinkov AA. *An experimental study of the influence of iron and copper salts on free radical oxidation and local mechanisms of regulation of adipose tissue metabolism*. Abstract. Diss. Cand. of medical sciences. Chelyabinsk. **2014**. (in Russ)].
40. Baillie-Hamilton PF. *Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic*. J Altern Complement Med. **2002**.8(2):185-192. DOI: 10.1089/107555302317371479.

Поступила в редакцию 30.09.2019