



Генетические биомодели метаболического синдрома

Р.А. Клёсов, О.И. Степанова

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: Клёсов Роман Алексеевич, klesrom@mail.ru

Представлен обзор основных доступных в настоящее время генетических биомodelей метаболического синдрома, используемых для изучения патофизиологических основ его развития, и пригодных для поиска и оценки новых эффективных способов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулин, лептин, ожирение.

Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) – комплекс патологических состояний. Классическим вариантом МС считается следующее сочетание: абдоминальное ожирение + гиперинсулинемия + артериальная гипертензия (АГ) + гиперлипидемия + нарушение толератности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет типа 2 (СД-2).

В качестве альтернативных вариантов выступают следующие сочетания:

- гиперинсулинемия + АГ + гиперлипидемия + НТГ или СД-2 («европейский вариант» – метаболический синдром без ожирения);
- гиперинсулинемия + АГ + гиперлипидемия + абдоминальное ожирение (вариант без НТГ);
- гиперинсулинемия + АГ + гиперлипидемия (вариант без ожирения и НТГ) [1].

Для изучения патофизиологических основ развития и методов профилактики и лечения МС требуется поиск и создание адекватных экспериментальных моделей.

Развитие тех или иных компонентов МС может быть выражено в различной степени, поэтому для каждой конкретной ситуации важно выбрать приемлемых животных-биомodelей.

Животные модели метаболического синдрома

В настоящее время наиболее известной животной моделью для изучения метаболического синдрома являются крысы линии fa/fa Zucker fatty rats (ZFR, Lep^{rfa}) [22]. У этих грызунов обнаружена мутация гена – рецептора лептина на 5-й хромосоме, что приводит к снижению связывания лептина с поверхностью рецептор-экспрессирующих кле-

ток (без изменения сродства к лептину) развивается гиперфагия и ожирение уже и к развитию устойчивости к лептину в на 4-й неделе жизни (табл.). Эти нарушения сочетаются с небольшой гипер- головном мозге, вследствие чего у них

Таблица

Модели метаболического синдрома

Модель	Ожирение	Гиперлипиде- мия	Инсулинрети- стентность	Артериальная гипертензия
Модели ожирения				
Lep ^{ob/ob}	После прекращения вскармливания молоком	↑ЛПВП	+	Неустойчивое АД
LepR ^{db/db}	После прекращения вскармливания молоком	↑ЛПВП	+	Неустойчивое АД
Ay/a	Отсроченное начало	Незначительно ↑ЛПВП	С задержкой	+
MC4-R ^{-/-}	Отсроченное начало; обостряется после диеты с высоким содержанием жира; MC4-R также наблюдается у людей с ожирением	Не определяется	+	Снижение АД
MC3-R ^{-/-}	Отсроченное начало	Не определяется	Защищена	Не определяется
Модели гиперлипидемии				
LDLR ^{-/-}	Индуктируется после диеты с высоким содержанием жира	↑ЛПНП	Индуктируется после диеты с высоким содер- жанием жира	-
apoE ^{-/-}	В целом устойчива	↑ЛПНП и ЛПОНП ↓ЛПВП	В целом устой- чива	-
Модели с ожирением и гиперлипидемией				
Lep ^{ob/ob} ; LDLR ^{-/-} and LepR ^{db/db} ; LDLR ^{-/-}	После прекращения вскармливания молоком	↑↑ЛПНП и ЛПОНП	+	Не определяется
Lep ^{ob/ob} ; apoE ^{-/-} and LepR ^{db/db} ; apoE ^{-/-}	После прекращения вскармливания молоком	↑↑ЛПНП и ЛПОНП ↓↓ЛПВП	+	Не определяется
Ay/a; LDLR ^{-/-} western diet feeding	Отсроченное начало	↑ЛПНП и ЛПОНП	+	Не определяется
LDLR 3KO	После прекращения вскармливания молоком	↑ЛПНП и ЛПОНП	+	+
apoE 3KO	После прекращения вскармливания молоком	↑ЛПНП и ЛПОНП	+	+
apoE ^{-/-} 60% HFD	Спустя время после диеты с высоким содержанием жира	↑ ЛПОНП	+	+
Модели с АГ				
NZBWF1	Возрастное начало	Не определя- ется	+	+
KKAY/a	+	-	+	+
Модели с СД-2				
C57BL/ KsJYLepr ^{db/+} (B/Ks-Lepr ^{db/+})	На 2-м мес. жизни	Недостовер- но ↑ЛПНП и ЛПОНП	+	+

Примечания: наличие (+), отсутствие (-); повышение (↑), сильное повышение (↑↑); снижение (↓), сильное снижение (↓↓).

гликемией, инсулинрезистентностью, гиперинсулинемией, гиперлипидемией и умеренной гипертензией [7]. Островки Лангерганса гипертрофированы, их количество увеличено. Кроме того, у животных наблюдается поражение почек. В плазме крови этих крыс повышено содержание холестерина, жирных кислот и триглицеридов, а в печени обнаружена гиперпродукция липопротеинов. Увеличение концентрации триглицеридов в крови связано с накоплением липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а увеличение холестерина крови связано с его увеличением во фракциях ЛПОНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2].

Крысы линии Zucker diabetic fatty rat (ZDF) – избирательно инбредны к гипергликемии и являются подштаммом линии ZFR. Они несут аутосомно-рецессивный дефект транскрипции β -клеток, что наследуется независимо от мутации гена рецептора лептина (*Lepr*). Ген, ответственный за дефект, не был определен, но этого дефекта недостаточно, чтобы вызвать диабет, и только в сочетании с мутацией гена *Lepr* он может привести к гипергликемии [21]. Крысы линии ZDF менее страдают ожирением, но больше инсулинустойчивы, чем крысы ZFR. Мужские особи более склонны к развитию диабета, который развивается, как правило, на 7-10-й неделе после рождения. У женских особей отмечены ожирение, инсулинзависимость, но без развития диабета [19]. У крыс ZDF гипергликемия, гиперинсулинемия и гипертриглицеридемия развиваются после 12-15-недельного возраста наряду с диастолической и систолической дисфункцией. В этот же период жизни у них отмечалось умеренное увеличение

систолического АД. В возрасте 20-ти недель содержание холестерина в сыворотке крови у ZDF-крыс было в 2,5 раза выше по сравнению с *Lepr^{fa}*-штаммом. Альбуминурия в возрасте 31-й недели сопровождалась утолщением базальной мембраны и клубочковым фиброзом (после 47-ми недель жизни). Увеличение триглицеридов в печени наблюдалось после 20-недельного возраста. Исследования β -клеток этих крыс показали, что основной дефект состоит в увеличении скорости их апоптоза [22]. Снижение синтеза инсулина и подавление функции транспортера глюкозы GLUT-2 считаются у этих крыс причинами гипергликемии. Снижение транспорта глюкозы также связано с уменьшением уровня GLUT-4 в жировой ткани и скелетных мышцах крыс ZDF [22].

Таким образом, данные модели демонстрируют множество нарушений, характерных для МС [9]. Они могут быть использованы для скрининга эффектов различных инсулин-чувствительных агентов и агентов против ожирения. Крысы линии ZFR могут быть полезны в оценке роли жировой ткани в развитии ожирения и для изучения нарушений лептинового пути передачи сигнала [6]. Однако данные по развитию гипертензии у этой линии крыс противоречивы, что и послужило причиной создания новой модели [9]. Этой моделью является линия крыс DahlS.Z-*Lepr^{fa}*/*Lepr^{fa}* или (DS/*obese* rats), выведенная путем скрещивания крыс DS (Dahl salt-sensitive rats) и ZFR, которые имеют мутацию в гене *Lepr*. У крыс линии DS развивается соль-индуцированная гипертензия, что впоследствии приводит к сердечной недостаточности. У крыс DS/*obese*,

получавших нормальную диету, развивается ожирение, а также гипертензия, дислипидемия и резистентность к инсулину [11].

Спонтанно гипертензивные крысы (Spontaneously hypertensive rats) – хорошо известная экспериментальная модель для изучения гипертензии, которая также может быть использована как модель инсулинорезистентности. У этих крыс развивается гипертензия, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия. На основе этого штамма выведены такие линии крыс, как спонтанно гипертензивные крысы с ожирением (SHROB-крысы, obese spontaneously hypertensive rats / Koletsky rats) и SHR/NDmc-тучные крысы (SHR/NDmc-corpulent rats), которые считаются более успешными моделями для создания МС, чем SHR-крысы, поскольку ген рецептора лептина у них «выключен» [10].

Спонтанно гипертензивные крысы с ожирением – это модель с фенотипическими признаками, присущими МС (см. табл.). Она выведена на основе крыс линии SHR и имеет моногенетическое ожирение на гипертоническом генетическом фоне. У этих крыс развивается гипертензия, гиперинсулинемия, гиперлипидемия и нефропатия. Ожирение развивается с 5-недельного возраста и связано с мутацией гена рецептора лептина, в результате чего уровень циркулирующего лептина увеличивается в 30 раз, что приводит к гиперфагии и увеличению массы тела. У крыс развивается гиперлипидемия, даже если они содержатся на стандартной диете, что характеризуется заметным увеличением концентрации триглицеридов, умеренным повышением уровня холестерина в плазме крови. Гиперинсулинемия у них

сочетается с нормальным или умеренно повышенным уровнем глюкозы в крови. Спонтанная гипертензия развивается с 3-мес. возраста, к 30-й неделе у них возрастает АД до 200 мм рт.ст. У SHROB-крыс также обнаружены сосудистые заболевания, особенно – артерий брюшной полости, напоминающие атеросклероз сосудов человека [14].

Крысы линии SHR/NDmc-тучные крысы (SHR/NDmc-corpulent rats, SHR-cp) также могут быть использованы в качестве животной модели для изучения МС. Это инбредный подштамм SHR/N-тучных крыс, который демонстрирует развитие таких метаболических изменений, как увеличение массы тела и жировой ткани, вследствие гиперфагии, что сопровождается гипертензией, гипертрофией сердца, СД и гиперлипидемией.

Линия крыс Stroke-prone-SHR (SHRSP-крысы) является животной моделью, у которой развивается тяжелая гипертензия и сопутствующие ей расстройства, такие как нефропатия, гипертрофия сердца, атеросклероз и развитие инсульта со 100% смертностью. Как SHR-модель, SHRSP-крысы также используются для моделирования инсулинорезистентности (см. табл.). Однако они весят меньше, чем нормотензивные крысы, и имеют более низкий уровень общего холестерина и жирных кислот в крови [9].

В недавней работе [12] авторы создали новую животную модель МС путем введения сегмента мутантного гена рецептора лептина от линии гетерозиготных fa/fa Zucker fatty rats в геном SHRSP-крыс. Новый конгенный штамм SHRSP-fatty (fa/fa)-крысы (SHRSP fatty (fa/fa) rats) отличается развитием ги-

пертонии, ожирения, гиперлептинемии, гиперлипидемии и гиперинсулинемии [12]. В исследовании Ueno T. и др. [22] показаны гистопатологические изменения у этих крыс со стороны сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся утолщением сердечных, сонных, почечных артерий и стенки аорты. У животных отмечали гломерулосклероз почек и гиперплазию панкреатических островков. Авторы утверждают, что фенотип SHRSP-fatty (fa/fa)-крыс аналогичен метаболическому синдрому человека [13].

Хотя резистентность к инсулину может быть определяющей в развитии жировой болезни печени, предположили, что и стеатоз печени может играть весомую роль в патогенезе метаболического синдрома и способствовать резистентности к инсулину печени и скелетных мышц [12]. Авторы работы [19] создали новую модель крыс Sterol-regulatory element-binding protein-SHR (SREBP-SHR-крысы) путем трансгенной гиперэкспрессии белков, связывающих стеролрегуляторные элементы у спонтанно гипертензивных крыс (SHR-крыс). У крыс данной линии развивается стеатоз печени, гиперинсулинемия, гипергликемия и гипертриглицеридемия в отсутствие ожирения. SREBP-SHR-модель крыс может быть полезна для исследования взаимосвязи жировой болезни печени и MC [19].

Резистентность к лептину может развиваться и в результате дефекта передачи сигнала лептина в клетку, связанного с действием его различных посредников. Центральная система меланокортина является посредником многих эффектов лептина и играет важную роль в регуляции энергетического

гомеостаза [15]. Механизм, посредством которого изменения в передаче сигналов в ЦНС модулируют хранение триглицеридов в печени, опосредован этой системой. Меланокортиновый рецептор 4-го типа (MC4R) экспрессируется в ряде ядер мозга грызунов, которые связаны с нейроэндокринными путями [16]. Изменения в гене рецептора меланокортина 4-го типа (ген MC4R) являются наиболее распространенной моногенной причиной ожирения, которая известна у человека. Кроме того, у мышей, которые дефицитны по меланокортиновому рецептору 4-го типа, отмечаются многие из тех же фенотипических характеристик, что и у людей с мутациями гена MC4R. MC4R-дефицитные мыши имеют синдром ожирения, который характеризуется гиперфагией, гипергликемией, гиперинсулинемией, гипометаболизмом, увеличением мышечной массы и линейного роста. Гиперинсулинемия в этой модели не является полностью зависимой от ожирения, т.к. у молодых MC4R-дефицитных животных наблюдался повышенный уровень циркулирующего в крови инсулина до ожирения. Несмотря на тяжелое ожирение в зрелом возрасте, MC4R-дефицитные животные не страдают гипертонией. Другой примечательной особенностью MC4R-дефицитных мышей является их повышенная чувствительность к высокому содержанию жиров в питании, что усугубляет гиперфагию, ожирение и гиперинсулинемию. Несмотря на развитие многих типичных признаков MC, очень мало известно о дислипидемии у этой модели. В частности, не отмечено изменений в содержании триглицеридов и незатерифицированных жирных

кислот в плазме крови, но наблюдался стеатоз печени [20].

Мыши линии *Agouti yellow* (A^*) (Ay/a -мыши) имеют несколько спонтанных мутаций, влияющих на экспрессию белка Агути, транскрибирующегося агути-геном (A). Белок Агути в норме у грызунов экспрессируется только в меланоцитах и контролирует окраску шерсти. Доминантная мутация *Agouti yellow* (A^*) в локусе Агути в хромосоме 2 вызывает повсеместную эктопическую экспрессию белка Агути [11]. Этот белок действует как антагонист меланокортинового сигнального пути, который реализует действие лептина. Такие мыши показывают разную окраску шерсти, возрастное ожирение и инсулинорезистентность за счет гиперфагии и гипоактивности. У особей с ожирением отмечена гипертензия без атеросклеротического поражения. Они являются детородными до 4-мес. возраста, в отличие от мышей линий *Lepob/ob* и *LepRdb/db* [6].

Модель мышей $KKAy/a$ создана на основе линии мышей Куо Кондо (KK mice, KK -мыши) путем введения гена ожирения *Agouti yellow* в Куо Кондо штамм [8]. Таким образом, у этих мышей присутствует ген ожирения и диабетический ген, в отличие от KK -мышей, у которых есть только диабетический ген. У данной модели развивается ожирение в зрелом возрасте, более серьезная гиперинсулинемия и более заметные изменения в панкреатических островках, чем у KK -мышей. Причиной этих изменений является эктопическая экспрессия агути-антагонистического белка-рецептора меланокортина 4-го типа ($MCR4$) в гипоталамусе. У этой линии мышей панкреатические островки

гипертрофированы, а β -клетки дегранулированы, что приводит к резистентности к инсулину [16].

Мыши линии *New Zealand Obese mice* (NZO -мыши) являются полигенной моделью ожирения, созданной путем селективного скрещивания (см. табл.). У них развивается гиперфагия и ожирение, которое может быть следствием резистентности к лептину, что связано с нарушением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер. Эти мыши гиперлептинемичны с 9-12-недельного возраста, они также имеют гиперинсулинемию, что связано с печеночной резистентностью к инсулину с раннего возраста. У них повышено содержание глюкозы в крови, а также нарушена толерантность к глюкозе, что усугубляется с возрастом. Примерно у 50% мужских особей развивается СД [17].

Мутантные мыши $C57BL/KsJYLepr^{db}/+(B/Ks-Lepr^{db}/+)$ несут рецессивный ген *leptin receptor- $Lepr^{db} - (db)$* (8-я группа сцепления, 4-я хромосома). Ген db в гомозиготном состоянии вызывает диабет, сходный с *diabetes mellitus*, с дегрануляцией β -клеток в островках ПЖ, но без дефицита инсулина. Мыши-диабетики $B/Ks-Lepr^{db}/Lepr^{db} (db/db)$ обоих полов бесплодны. При динамическом исследовании показателей углеводного обмена у гомозиготных мышей опытной группы (db/db) с момента рождения было установлено, что у них уже на 3-4-й неделе жизни уровень глюкозы в крови повышается с 4,3-6,0 ммоль/л (исходный уровень сразу же после рождения) до 9-13 ммоль/л, и в среднем достигает $10,3 \pm 2,4$ ммоль/л. Содержание гликозилированного гемоглобина ($HbA1c$) повышается с 3,0-3,5% до $4,9 \pm 1,0\%$, а уже к 6-7-й неделе превыша-

ет 5,2-6,1%; у мышей db/db имеет место и ранее прогрессирующее повышение в крови содержания глюкозы и HbA1c, полифагия, полидипсия, полиурия и нарастающее ожирение [3-5].

Выводы

Таким образом, все рассмотренные модели грызунов могут быть потенциально использованы для изучения МС. Большинство из этих моделей относятся к моногенным, т.е. развитие нарушений у них связано с дефектом одного гена. Однако стоит отметить, что развитие МС у человека обусловлено многими факторами – не только изменением метаболического действия лептина.

Полигенные животные модели, которые также представлены в настоящем обзоре, могут обеспечить более высокую экстраполяцию результатов на человека [16]. Тем не менее, в отличие от моногенной модели, у полигенных моделей отсутствует контроль дикого типа. Кроме того, мужские особи моногенных моделей обнаруживают более существенные изменения, чем женские [18].

Хотя не существует идеальной модели животных для имитации заболеваний человека, но каждая из описанных моделей грызунов имеет специфические свойства, которые делают их полезными для изучения как механизмов развития МС, так и потенциальных методов лечения, поэтому необходимо продолжать поиск и создание оптимальных биомodelей МС.

Список литературы

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 56-60.
2. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Экспериментальные модели метаболического синдрома //

Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. – № 5. – С. 377-383.

3. Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Баранова О.В., Семенов Х.Х., Бескова Т.Б., Галахова Т.В., Онищенко Н.А., Касинская Н.В. Генетическая модель сахарного диабета 2 типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJYLeprdb/+ // Биомедицина. – 2009. – № 2. – С. 28-40.
4. Степанова О.И., Каркищенко Н.Н., Онищенко Н.А., Баранова О.В. Альтернативные модели клеточной трансплантологии при сахарном диабете 2 типа в различные сроки заболевания // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 22-25.
5. Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Онищенко Н.А., Баранова О.В., Семенов Х.Х., Бескова Т.Б., Касинская Н.В. Эффективность коррекции клинических и морфологических признаков сахарного диабета 2 типа при трансплантации клеток костного мозга в зависимости от стадии заболевания // Биомедицина. – 2012. – № 2. – С. 33-52.
6. Animal Models for the Study of Human Disease / Ed. by P.M. Conn. – 2013. – 1st Edition. – 1108 p. – Pp. 247-252.
7. Baldelli R., Dieguez C., Casanueva F.F. The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects // Ann. Med. – 2002. – V. 34. – Pp. 5-18.
8. Chakraborty G., Thumpayil S., Lafontant D.E., et al. Age dependence of glucose tolerance in adult KK-Ay mice, a model of non-insulin dependent diabetes mellitus // Lab. Anim. (NY). – 2009. – V. 38. – Pp. 364-68.
9. de Artinano A.A., Castro M.M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome // British J. of Nutrition. – 2009. – V. 102. – Pp. 1246-1253.
10. Del Giudice E.M., Cirillo Q., Santoro N., et al. Molecular screening of the proopiomelanocortin (POMC) gene in Ftolean obese children. Report of three new mutations // Int. J. Obesity. – 2001. – V. 25. – No. 1. – Pp. 61-67.
11. Hattori T., Murase T., Ohtake M., et al. Characterization of a new animal model of metabolic syndrome: the ahlS.Z-L eprfa/Leprfa rat // Nutrition and Diabetes. – 2011. – doi:10.1038/nutd.2010.1.
12. Hiraoka-Yamamoto J., Nara Y., Yasui N., et al. Establishment of a new animal model of metabolic syndrome: SHRSP fatty (fa/fa) rats // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2004. – V. 31. – Pp. 107-109.

13. *Iikuni N., Lam Q.L., Lu L., et al.* Leptin and inflammation // *Curr. Immunol. Rev.* – 2008. – Vol. 4. – No. 2. – Pp. 70-79.
14. *Kastin A.J., Pan W., Maness L.M., et al.* Decreased transport of leptin across the blood – brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor // *Peptides.* – 1999. – V. 20. – Pp. 1449-1453.
15. *Kennedy A.J., Ellacott K.L., King V.L., Hasty A.H.* Mouse models of the metabolic syndrome // *Dis. Model Mech.* – 2010. – V. 3(3-4). – Pp. 156-166.
16. *King A.J.F.* The use of animal models in diabetes research // *British J. of Pharmacology.* – 2012. – V. 166. – Pp. 877-894.
17. *Leiter E.H.* Selecting the “right” mouse model for metabolic syndrome and type 2 diabetes research // *Methods Mol. Biol.* – 2009. – V. 560. – Pp. 1-17.
18. *Panchal S.K., Brown L.* Rodent Models for Metabolic Syndrome Research // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2011. – Article ID 351982. –doi:10.1155/2011/351982.
19. *Qi N.R., Wang J., Zidek V., et al.* A new transgenic rat model of hepatic steatosis and the metabolic syndrome // *Hypertension.* – 2005 – V. 45. – Pp. 1004-1011.
20. *Reaven G.M.* Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88(6). – Pp. 2399-2403.
21. *Srinivasan K., Ramarao P.* Animal models in type 2 diabetes research: An overview // *Indian J. Med. Res.* – 2007. – V. 125. – Pp. 451-472.
22. *Ueno T., Takagi H., Fucuda N., et al.* Cardiovascular Remodeling and Metabolic Abnormalities in HRSP.Z-Leprfa/IzmDmcr Rats as a New Model of Metabolic Syndrome // *Hypertens. Res.* – 2008. – V. 31. – Pp. 021-031.
23. *Stepanova O.I., Karkischenko V.N., Baranova O.V., Semenov Kh.Kh., Beskova T.B., Galahova T.V., Onishhenko N.A., Kasinskaya N.V.* Geneticheskaja model' saharnogo diabeta 2 tipa na mutantnyh myshah linii C57BL/KsJYLeprdb/+ [Genetic model of type 2 diabetes mellitus on mutant mice of C57BL/KsJYLeprdb/+ line]. *Biomedicine.* 2009. No. 2. Pp. 28-40. (In Russian).
24. *Stepanova O.I., Karkischenko N.N., Onishhenko N.A., Baranova O.V.* Alternativnie modeli kletочноy transplantologii pri saharnom diabete 2 tipa v razlichnyie sroki zaboлевaniya [Alternative models of stem cells transplantation with a diabetes 2 types at various terms of disease]. *Biomedicine.* 2010. No. 5. Pp. 22-25. (In Russian).
25. *Stepanova O.I., Karkischenko V.N., Karkischenko N.N., Onishhenko N.A., Baranova O.V., Semenov Kh.Kh., Beskova T.B., Kasinskaya N.V.* Effektivnost' korrektsii klinicheskikh i morfologicheskikh priznakov saharnogo diabeta 2 tipa pri transplantatsii kletok kostnogo mozga v zavisimosti ot stadii zaboлевaniya [Efficiency of correction of clinical and morphological symptoms of diabetes 2 types at transplantation of stem cells depending on a disease stage]. *Biomedicine.* 2012. No. 2. Pp. 33-52. (In Russian).
26. *Animal Models for the Study of Human Disease.* Ed. by P.M. Conn. 2013. 1st Edition. 1108 p. Pp. 247-252.
27. *Baldelli R., Dieguez C., Casanueva F.F.* The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects. *Ann. Med.* 2002. V. 34. Pp. 5-18.
28. *Chakraborty G., Thumpayil S., Lafontant D.E., et al.* Age dependence of glucose tolerance in adult KK-Ay mice, a model of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lab. Anim. (New York).* 2009. V. 38. Pp. 364-68.
29. *de Artinano A.A., Castro M.M.* Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *British J. of Nutrition.* 2009. V. 102. Pp. 1246-1253.
30. *Del Giudice E.M., Cirillo Q., Santoro N., et al.* Molecular screening of the proopiomelanocortin (POMC) gene in Ftolian obese children. Report of three new mutations. *Fnt S. Obesity.* 2001. V. 25. No. 1. Pp. 61-67.
31. *Hattori T., Murase T., Ohtake M., et al.* Characterization of a new animal model of metabolic syndrome: the ahlS.Z-L eprfa/Leprfa rat. *Nutrition and Diabetes.* 2011. doi:10.1038/nutd.2010.1.

References

1. *Butrova S.A.* Metabolicheskij sindrom: patogenez, klinika, diagnostika, podhody k lecheniju [Metabolic syndrome: pathogenesis, clinic, diagnosis, approaches to treatment]. *RMZh [Russian Medical J.].* 2001. V. 9. No. 2. Pp. 56-60. (In Russian).
2. *Kravchuk E.N., Galagudza M.M.* Jeksperimental'nye modeli metabolicheskogo sindroma [Experimental models of metabolic syndrome]. *Arterial'naja gipertenzija [Arterial hypertension].* 2014. V. 20. No. 5. Pp. 377-383. (In Russian).

12. *Hiraoka-Yamamoto J., Nara Y., Yasui N., et al.* Establishment of a new animal model of metabolic syndrome: SHRSP fatty (fa/fa) rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2004. V. 31. Pp.107-109.
13. *Iikuni N., Lam Q.L., Lu L., et al.* Leptin and inflammation. Curr. Immunol. Rev. 2008. Vol. 4. No. 2. Pp. 70-79.
14. *Kastin A.J., Pan W., Maness L.M., et al.* Decreased transport of leptin across the blood – brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. Peptides. 1999. V. 20. Pp. 1449-1453.
15. *Kennedy A.J., Ellacott K.L., King V.L., Hasty A.H.* Mouse models of the metabolic syndrome. Dis. Model Mech. 2010. V. 3(3-4). Pp. 156-166.
16. *King A.J.F.* The use of animal models in diabetes research. British J. of Pharmacology. 2012. V. 166. Pp. 877-894.
17. *Leiter E.H.* Selecting the “right” mouse model for metabolic syndrome and type 2 diabetes research. Methods Mol. Biol. 2009. V. 560. Pp. 1-17.
18. *Panchal S.K., Brown L.* Rodent Models for Metabolic Syndrome Research //Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2011. Article ID 351982. doi:10.1155/2011/351982.
19. *Qi N.R., Wang J., Zidek V., et al.* A new transgenic rat model of hepatic steatosis and the metabolic syndrome. Hypertension. 2005 V. 45. Pp. 1004-1011.
20. *Reaven G.M.* Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88(6). Pp. 2399-2403.
21. *Srinivasan K., Ramarao P.* Animal models in type 2 diabetes research: An overview. Indian J. Med. Res. 2007. V. 125. Pp. 451-472.
22. *Ueno T., Takagi H., Fucuda N., et al.* Cardiovascular Remodeling and Metabolic Abnormalities in HRSPZ-Leprfa/IzmDmcr Rats as a New Model of Metabolic Syndrome. Hypertens. Res. 2008. V. 31. Pp. 021-031.

Genetic biomodels of metabolic syndrome

R.A. Klesov, O.I. Stepanova

An overview of the currently available genetic biomodels of the metabolic syndrome used to study the pathophysiological foundations of the development of the disease and are suitable for the search and evaluation of new effective ways of treating this disease.

Key words: metabolic syndrome, insulin, leptin, obesity.