

Экспериментальная модель сахарного диабета II типа у мышей на основе диеты с избыточным содержанием жиров

Капилевич Л.В.^{1,2}, Захарова А.Н.¹, Дьякова Е.Ю.¹, Кироненко Т.А.¹, Милованова К.Г.¹, Калинин Ю.Г.¹, Чибалин А.В.^{1,3}

¹ *Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36*

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

³ *Karolinska Institutet
Sweden, 17177, Stockholm, Solnavägen, 1*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать и оценить адекватность модели сахарного диабета II типа у мышей на основе использования диеты с высоким содержанием жиров.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовались самцы мышей линии C57BL/6. Мы разработали диету для экспериментальной группы, в которой 59% от общей калорийности приходилось на жиры. Измерение концентрации глюкозы в крови проводилось при помощи портативного глюкометра ПКГ-02.4 Сателлит Плюс (ООО «Компания ЭЛТА», Россия). Образцы крови получались пункцией хвостовой вены. Концентрация инсулина в плазме крови мышей определялась иммуоферментным методом с помощью набора Ultra sensitive mouse insulin ELISA Kit (CrystalChem, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica 8.0.

Результаты. В ходе исследования показано, что у мышей, питающихся кормом с высоким содержанием жиров, на 3-й нед зафиксирован значительный прирост массы тела. К концу эксперимента масса тела выросла более чем в 2 раза. У мышей, питающихся нормальным кормом, к концу эксперимента масса тела увеличилась на 50%. Отмечено, что применяемая жировая диета также приводила к нарушению толерантности к глюкозе, при этом концентрация инсулина увеличивалась втрое.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что использование высокожировой диеты у мышей приводит к увеличению массы тела и формированию ожирения, гипергликемии, снижению толерантности к глюкозе и гиперинсулинемии. Все это свидетельствует о высокой степени адекватности разработанной экспериментальной модели заболеванию диабетом II типа. Созданная модель может быть особенно полезна при исследованиях резистентности к инсулину, диабета и ожирения, чтобы обеспечить лучшее понимание патогенеза, а также для проверки эффектов терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, модель сахарного диабета, жировая диета, инсулинорезистентность, гипергликемия.

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 19-15-00118.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Биологического института НИ ТГУ (протокол № 11 от 24.09.2015).

✉ Капилевич Леонид Владимирович, e-mail: kapil@yandex.ru.

Для цитирования: Капилевич Л.В., Захарова А.Н., Дьякова Е.Ю., Кироненко Т.А., Милованова К.Г., Калинин Ю.Г., Чибалин А.В. Экспериментальная модель сахарного диабета II типа у мышей на основе диеты с избыточным содержанием жиров. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 53–61. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-53-61>.

УДК 616.379-008.64-021.6:613.25]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-53-61>

Mice experimental model of diabetes mellitus type ii based on high fat diet

Kapilevich L.V.^{1,2}, Zakharova A.N.¹, Dyakova E.Yu.¹, Kironenko T.A.¹, Milovanova K.G.¹, Kalinnikova J.G.¹, Chibalin A.V.^{1,3}

¹ National Research Tomsk State University (NR TSU)
36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Karolinska Institutet
1, Solnavägen, Stockholm, 171 77, Sweden

ABSTRACT

An experimental model of the obesity and type II diabetes mellitus formation in C57BL/6 mice using a high fat diet was developed and tested. In the study, it was shown that mice feeding high-fat diet had a significant body weight gain during the 3rd week. By the end of the experiment, body weight has more than doubled. In mice that feed chow diet, body weight increased by 50%, by the end of the experiment. It was shown that high fat diet also induced glucose tolerance, and the insulin concentration tripled. The data obtained confirm the adequacy of the experimental model of diabetes mellitus type II in mice.

Key words: type 2 diabetes mellitus, model of diabetes mellitus, high fat diet, insulin resistance, hyperglycemia.

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

Source of financing. The study was supported by the grant from the Russian Science Foundation No. 19-15-00118.

Conformity with the principles of ethics. The study approved by the local ethics committee under NR TSU (Protocol No. 11 of 24.09.2015).

For citation: 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): 53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-53-60>.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) II типа, на который приходится не менее 90% случаев диабета, связан с резистентностью к инсулину в тканях и повышенным уровнем глюкозы в крови [1, 2]. Большинство пациентов с этой формой диабета страдают ожирением, а само ожирение вызыва-

ет некоторую степень резистентности к инсулину [3–5].

При СД II типа снижается чувствительность к инсулину в тканях на пострецепторном уровне. Наличие дефекта в передаче сигнала от β -субъединицы к тирозинкиназе приводит к снижению проницаемости клеточных мембран к глюкозе, уменьшается активность белков – транспортеров

глюкозы (GLUT), в частности GLUT 2 и GLUT 4. В результате развивается инсулинорезистентность и в ответ на нее – гиперинсулинемия, которая определенное время может компенсировать инсулинорезистентность и поддерживает нормогликемию. Избыток инсулина по механизму обратной связи еще больше снижает чувствительность рецепторов к инсулину. Сокращается утилизация глюкозы тканями, увеличивается глюконеогенез в печени, что ведет к гипергликемии. Также при СД II типа снижается чувствительность β -клеток поджелудочной железы к стимуляции глюкозой, что ведет к уменьшению секреции инсулина. В результате запаздывает или отсутствует первая фаза – ранняя фаза секреции инсулина, усиливается глюконеогенез в печени и развивается гипергликемия. СД II типа может быть связан с туловищным ожирением, следствием которого является инсулинорезистентность [6]. Несмотря на значительные достижения, целый ряд молекулярных механизмов регуляции энергетического обмена в норме и патологии остается недостаточно изученным, в то время как необходимы новые подходы к профилактике и лечению диабета [7].

Важным и перспективным направлением поиска новых подходов к лечению данного заболевания являются исследования на экспериментальных моделях. Для моделирования ожирения и сахарного диабета у лабораторных животных используются несколько типов моделей, которые можно разделить на две группы: генетические и негенетические.

Для воспроизведения сахарного диабета II типа на грызунах чаще всего применяют химические цитотоксические диабетогенные вещества – стрептозотоцин, дексаметазон и др., либо сочетанным воздействием химических и диетических факторов [8]. Цитотоксические агенты обладают различными механизмами повреждающего действия на β -клетки поджелудочной железы, поэтому их использование может быть весьма ограничено [9]. Кроме того, в большинстве известных стрептозотоциновых моделей развивается диабет с выраженной инсулинопенией без ожирения, дислипидемии и инсулинорезистентности, что, как правило, не характерно для сахарного диабета II типа [10].

Одной из моделей формирования диабета является содержание животных на высокожировой диете. Питание с высоким содержанием жиров может привести к ожирению, гиперинсулинемии и измененному гомеостазу глюкозы из-за недостаточной компенсации со стороны островков [11]. Поскольку ожирение в этом случае вызвано

манипуляциями с питанием, а не с цитотоксическими веществами, считается, что такие модели более сходны с заболеванием у человека.

Цель исследования: разработать и оценить адекватность модели сахарного диабета II типа у мышей на основе использования диеты с высоким содержанием жиров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовались самцы мышей линии C57BL/6. Мыши были получены из вивария Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Возраст мышей на момент начала эксперимента – 2 нед. Режим содержания животных: день 12 ч, ночь 12 ч, световой день начинается с 6:00, свободный доступ к пище и воде, температура в помещении 24 °С.

Было сформировано две группы: контрольная (мыши, питающиеся обычным кормом, $n = 12$) и экспериментальная (мыши, находящиеся на жировой диете, $n = 12$). Контрольная группа питалась кормом для лабораторных животных «Прокорм» (ЗАО «Биопро», г. Новосибирск), в котором на жиры приходилось 18% от общей калорийности. Состав корма: пшеница, ячмень, отруби, глютен кукурузный, мука рыбная, белковая кормосмесь, масло подсолнечное, шрот соевый.

Для экспериментальной группы мы разработали диету, в состав которой входили описанный выше корм «Прокорм» (50%), животный (свиной) (20%) и растительный (подсолнечное масло) (10%) жир, сахар (15%), сухое молоко (5%). Продукты измельчались в блендере в однородную смесь, из полученной массы формировались гранулы диаметром до 10 мм и высушивались в духовом шкафу при 30 °С. Корм готовился впрок на 5 сут и хранился при 4 °С. Диета удовлетворяла следующим критериям: на жиры приходилось 59% калорийности, в том числе 2/3 от указанного количества – на животные жиры и 1/3 – на растительные жиры, жирно-кислотный состав представлен в табл. 1.

Сравнительный состав двух диет представлен в табл. 2.

Эксперимент продолжался в течение 16 нед. Контроль массы тела проводился каждые 2 нед. Тест на толерантность к глюкозе проводился на 1-й и 16-й нед. Измерение концентрации инсулина проводилось на 1-й и 16-й нед сразу после и через 15 мин после внутрибрюшинной инъекции глюкозы.

Таблица 1
Table 1

Жирно-кислотный состав компонентов корма для экспериментальной группы Fatty acid composition of high fat diet (for the experimental group)			
Показатель Characteristics	Наименование жирной кислоты Fatty acids	Содержание, г на 100 г сырого жира The content in grams per 100 grams of crude fat	
		Масло подсолнечное Sunflower oil	Свиной жир Pork fat
C10:0	Декановая decanoic	–	0,06
C12:0	Лауриновая lauric	До 0,1	0,2
C14:0	Миристиновая myristic	До 0,2	1,1
C16:0	Пальмитиновая palmitic	5,0–7,6	19,5
C16:1	Пальмитолеиновая palmitoleic	До 0,3	2,7
C18:0	Стеариновая stearin	2,7–6,5	11,4
C18:1	Олеиновая olein	14,0–39,4	38,5
C18:2	Линолевая linoleic	48,3–74,0	9,5
C18:3	Линоленовая linolenic	До 0,3	0,7
C20:0	Арахидовая arachidic	0,1–0,5	–
C20:1	Гадолеиновая gadoleic	До 0,3	–
C22:0	Бегеновая behenic	0,3–1,5	–
C22:1	Эруковая erucic	До 0,3	–
C22:2	Докозадиеновая docosadiene	До 0,3	–
C24:0	Лигноцериновая lignoceric	До 0,5	–
C20:4	Арахидоновая arachidonic	–	0,1

Таблица 2
Table 2

Характеристика диет для экспериментальной и контрольной групп Characteristics of diets for the experimental and control groups		
Параметр Characteristic	Экспериментальная группа High fat diet	Контрольная группа Chow diet
Калорийность, ккал/кг Calorie, kcal/kg	5 100	3 000
в том числе количество калорий на жиры, % including of calories for fat, %	59	18
Состав Composition		
Жиры, % Fat, %	33	6
в том числе животные, % including animal fats, %	20	–

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметр Characteristic	Экспериментальная группа High fat diet	Контрольная группа Chow diet
Углеводы, % Carbohydrates, % в том числе сахар including sugar	15	–
крахмал starch	30	61
сырая клетчатка crude fiber	1,8	3,6
Белки, % Squirrel, %	20	23,9
Лизин, % Lysine, %	0,8	1,5
Метионин + цистеин, % Methionine + Cysteine, %	0,5	0,9
Макроэлементы Macronutrients		
Кальций, % Calcium, %	0,9	1
Фосфор, % Phosphorus, %	0,7	0,8
Хлорид натрия, % Sodium chloride, %	0,24	0,34
Витамины и микроэлементы Vitamins and trace elements	+	+
Антиоксиданты, аминокислоты Antioxidants, Amino Acids	+	+

ТЕСТ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ

Измерение концентрации глюкозы в крови проводилось при помощи портативного глюкометра ПКГ-02.4 Сателлит Плюс (ООО «Компания ЭЛТА», Россия). Образцы крови получали при помощи пункции хвостовой вены.

Для проведения теста на толерантность к глюкозе мышам не давали корм в течение 4 ч, сохраняя свободный доступ к воде, утром животных взвешивали и определяли концентрацию глюкозы в крови (0 мин). Затем животным внутривенно вводили раствор 40%-й глюкозы (2 г на 1 кг массы тела) (углеводная нагрузка) [12]. Концентрация глюкозы в крови определялась через 15, 30, 60 и 120 мин после углеводной нагрузки [13]. Оценивались максимальная достигаемая концентрация, время достижения максимума и время возврата к исходному уровню, а также рассчитывался показатель площади под кривой (area under curve, AUC).

ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНСУЛИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Образцы крови получали при помощи пункции хвостовой вены. Кровь собиралась в капил-

лярные пробирки Microvette Sarstedt (Германия) 200 мкл с КЗЭДТА.

Центрифугирование образцов проводилось сразу после забора крови в течение 6 мин при 10 000 об/мин при 4 °С. Плазма хранилась в замороженном виде при температуре –80 °С не более 1 мес. Концентрация инсулина в плазме крови мышей определялась иммуноферментным методом с помощью набора Ultra sensitive mouse insulin ELISA Kit (CrystalChem, США). Измерение оптической плотности образцов проводилось при помощи микропланшетного спектрофотометра модель Anthos 2010 с фильтрами (400–750 нм). Расчет оптической плотности образцов производился при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм.

Для оценки резистентности к инсулину мы рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – показатель, представленный в работе D.R. Matthews и соавт. (1985), связанной с получением математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину [14]. Расчет выполнялся по формуле $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕД/л)}) / 22,5$.

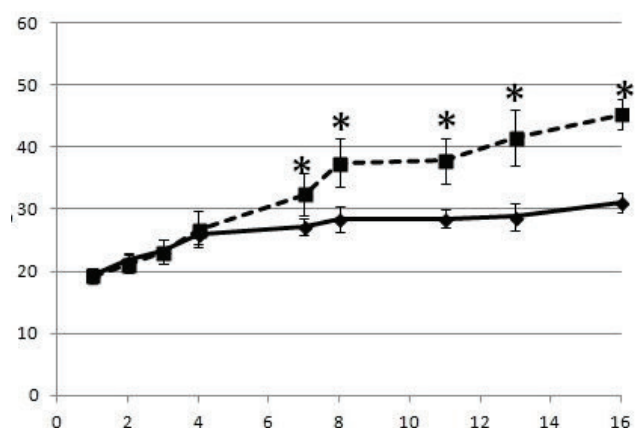
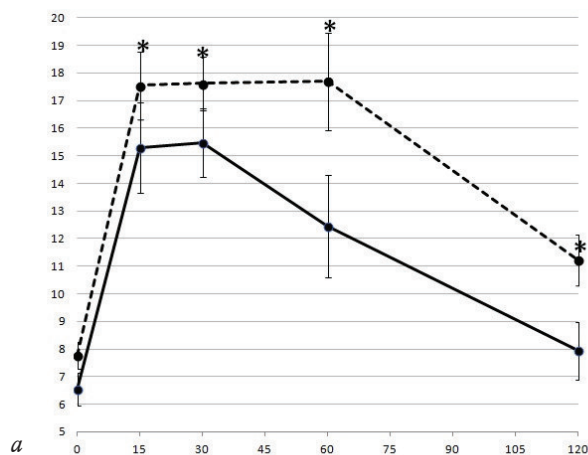


Рис. 1. Влияние высокожировой диеты (59% калорийности – жиры) на массу тела самцов мышей линии C57BL/6: по оси абсцисс – время содержания животных на диете, нед, по оси ординат – масса тела, г. Сплошная линия – контрольная группа, $n = 12$; пунктирная линия – экспериментальная группа, $n = 12$. * достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,01$

Fig. 1. The effect of a high-fat diet (59% calorie fat) on C57BL/6 mice body weight: on the abscissa axis – the weeks of keeping animals on a diet, on the ordinate axis – body weight (gram). The solid line is the control group, $n = 12$; the dotted line is the experimental group, $n = 12$. * versus the control group, $p < 0.01$



Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica 8.0. Уровень значимости при проверке гипотезы принадлежности двух выборок к одной генеральной совокупности оценивался по тесту Краскела – Уоллиса (ANOVA). Данные представлены в виде среднего значения и его ошибки $X \pm SE$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате применения жировой диеты у мышей выявлено формирование избыточной массы тела. Динамика изменения массы тела в течение 16 нед у животных контрольной и экспериментальной групп представлена на рис. 1. Выявленное превышение массы тела над контролем можно трактовать как признак выраженного ожирения, поскольку большинство авторов именно так расценивает увеличение массы тела на 25% и более [8–10].

На 7-й нед наблюдалось значительное увеличение массы тела у мышей экспериментальной группы. Масса тела экспериментальных животных превышала массу контрольной группы на 18%. На 8-й нед различия по массе выросли до 32%. К концу эксперимента масса мышей на жировой диете на 50% превышала массу контрольной группы (см. рис. 1).

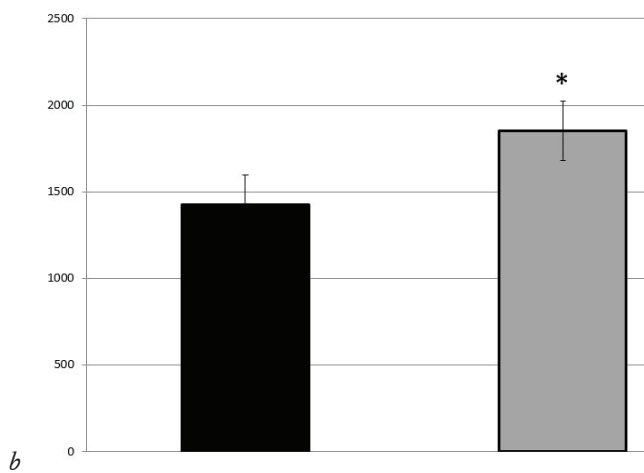


Рис. 2. Результаты теста на толерантность к глюкозе у самцов мышей линии C57BL/6 через 16 нед содержания на высокожировой диете (59% калорийности – жиры): *a* – динамика концентрации глюкозы в крови у мышей контрольной (сплошная линия, $n = 12$) и экспериментальной (пунктирная линия, $n = 12$) групп после внутривентриального введения глюкозы (2 г/кг). Ось абсцисс – время после внутривентриального введения глюкозы, мин; ось ординат – концентрация глюкозы в крови, ммоль/л; *b* – величина площади под кривой концентрации глюкозы AUC при глюкозотолерантном тесте в контрольной (темные столбики) и экспериментальной (светлые столбики) группах, мин \times ммоль/л. * достоверность различий в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

Fig. 2. The results of the glucose tolerance test in C57BL/6 mice after 16 weeks of high-fat diet feeding (59% calorie fat): *a* – dynamics of blood glucose concentration in mice of the control (solid line, 12 animals) and experimental (dashed line, 12 animals) groups after intraperitoneal glucose invasion (2 g/kg). The abscissa axis is the time after intraperitoneal glucose invasion, minutes, the ordinate axis is the glucose concentration, mmol/l; *b* – the area under the curve (AUC) in the control (dark bars) and experimental (light bars) groups, min \times mmol/l. * versus the control group, $p < 0.05$

Гипергликемия у мышей экспериментальной группы наблюдалась начиная с 8-й нед исследования ($6,63 \pm 0,91$) ммоль/л, в контроле – ($4,4 \pm 1,3$) ммоль/л. К концу эксперимента у мышей экспериментальной группы снизилась степень усвоения глюкозы. Через 15 и 30 мин после углеводной нагрузки у мышей экспериментальной группы уровень глюкозы в крови превышал показатель контрольной группы на 13%. Такое же соотношение сохранилось и через 30 мин. В течение 60 мин уровень глюкозы крови в контрольной группе начал постепенно снижаться, тогда как у мышей экспериментальной группы показатель увеличился и различия с контролем составили 41%. Через 2 ч уровень глюкозы в контрольной группе практически вернулся к исходному уровню, тогда как в экспериментальной группе сохранялся повышенным на 57% (рис. 2, а). У мышей контрольной группы максимальный подъем концентрации глюкозы наблюдался на 30-й мин и составил ($15,46 \pm 1,2$) ммоль/л. У мышей экспериментальной группы максимальная концентрация была достигнута на 60-й мин и составила ($17,7 \pm 2,3$) ммоль/л. Величина площади под кривой AUC в контрольной группе составила ($1\,424,6 \pm 218,7$) мин \times ммоль/л; в экспериментальной – ($1\,851,7 \pm 254,5$) мин \times ммоль/л, $p < 0,05$ (рис. 2, б).

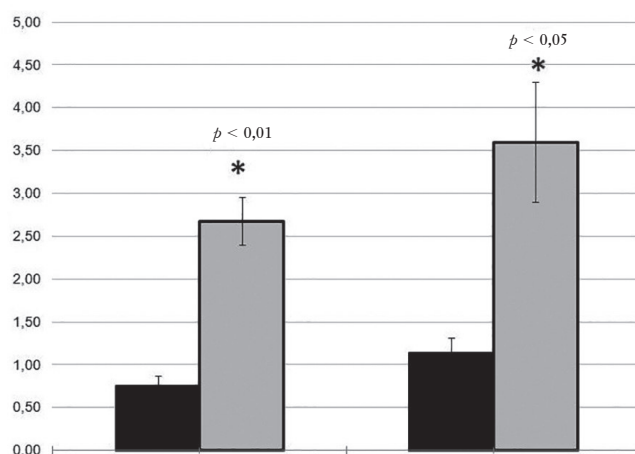


Рис. 3. Концентрация инсулина (нг/мл) в плазме крови самцов мышей линии C57BL/6 до и через 15 мин после введения глюкозы; контрольная группа (темные столбики, $n = 12$), экспериментальная группа (светлые столбики, $n = 12$). * достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,05$

Fig. 3. The insulin concentration (ng/ml) in the mice blood plasma before and after 15 min glucose invasion; control group (dark bars, $n = 12$), experimental group (light bars, $n = 12$). * versus the control group, $p < 0.05$

Снижение уровня глюкозы называется гипогликемической фазой и косвенно отражает скорость выработки инсулина и чувствительность тканей к данному гормону. Пролонгация этой фазы характерна для сахарного диабета II типа, что и наблюдалось у мышей экспериментальной группы в данном исследовании.

На рис. 3 представлена концентрация инсулина в плазме крови мышей до и после введения глюкозы. У мышей экспериментальной группы уровень инсулина превышал значение в контрольной группе в 3 раза как до, так и через 15 мин после введения глюкозы.

Расчет НОМА-IR дал следующие результаты: в контрольной группе на 16-й нед эксперимента он составил $3,62 \pm 0,48$; а в экспериментальной – $19,85 \pm 3,07$, $p < 0,001$.

Как правило, СД II типа характеризуется резистентностью к инсулину. Поскольку концентрация глюкозы в крови продолжает расти, это способствует высвобождению большего количества инсулина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что использование высокожировой диеты у мышей приводит к увеличению массы тела и формированию ожирения (масса тела более чем на 25% выше, чем в контрольной группе [8–10]), гипергликемии, снижению толерантности к глюкозе и гиперинсулинемии. Все это свидетельствует о адекватности разработанной экспериментальной модели заболеванию сахарным диабетом II типа. Критериями адекватности модели, таким образом, можно считать следующие: динамика массы тела; гипергликемия; результаты теста на толерантность к глюкозе, в том числе величину площади под кривой концентрации глюкозы AUC при глюкозотолерантном тесте.

В то же время высокая концентрация инсулина в крови животных экспериментальной группы свидетельствует о том, что нарушения сформировались только со стороны мышечной ткани, тогда как чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозе сохраняется. Это позволяет сделать заключение об относительной адекватности разработанной модели – моделируются нарушения со стороны мышечной ткани, но не поджелудочной железы. Возможно, для формирования резистентности к глюкозе со стороны β -клеток поджелудочной железы требуется больший срок.

Созданная модель может быть особенно полезна в широкой области исследований рези-

стенности к инсулину, диабета и ожирения, она позволит обеспечить лучшее понимание патогенеза, а также может быть использована для экспериментальной проверки эффектов терапевтических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Groop L.C., Eriksson J.G. The etiology and pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes. *Ann. Med.* 1992; 24 (6): 483–489.
2. Fujimaki S., Kuwabara T. Diabetes-induced dysfunction of mitochondria and stem cells in skeletal muscle and the nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (10): 2147. DOI: 10.3390/ijms18102147.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33 (1): S62–69.
4. Lyra e Silva N., Lam M.P., Soares C.N., Munoz D.P., Milev R., Felice G. Insulin resistance as a shared pathogenic mechanism between depression and type 2 diabetes. *Front. Psychiatry.* 2019; 10: 57. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00057.
5. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan. Med. J.* 2014; 61 (7): B4890.
6. Сарвилина И.В., Макляков Ю.С., Криштопа А.В., Каркищенко В.Н. Поиск новых мишеней для разработки сахароснижающих лекарственных средств на основе биомоделирования сахарного диабета второго типа и протеомных технологий. *Биомедицина.* 2008; 1: 5–13. [Sarvilina I.V., Maklyakov Yu.S., Krishtopa A.V., Karkishchenko V.N. *Biomedicine.* 2008; 1: 513 (in Russ.)].
7. Nagy C., Einwallner E. Study of In vivo glucose metabolism in high-fat diet-fed mice using oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin tolerance test (ITT). *J. Vis. Exp.* 2018; 131: 112. DOI: 10.3791/56672.
8. Bobkiewicz-Kozłowska T., Dworacka M., Kuczyński S. et al. Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and strep-tozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology.* 2007; 565 (13): 240244. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.02.032.
9. Чуканова Г.Н., Дворацка М., Исакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью. *Наука и здравоохранение.* 2014; 4: 48. [Chukanova G.N., Dvoratska M., Iskakova S.S., Kurmambaev E.Zh. *Science and Health.* 2014; 4: 48 (in Russ.)].
10. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В., Байрамов А.А., Чефу С.Г., Шаталов И.С., Пчелин И.Ю., Иванова А.Н., Гринева Е.Н. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс. *Трансляционная медицина.* 2016; 3 (4): 44–55. [Bayrasheva V.K., Babenko A.Yu., Dmitriev Yu.V., Bayramov A.A., Chefu S.G., Shatalov I.S., Pchelin I. Yu., Ivanova A.N., Grineva E.N. *Translational Medicine.* 2016; 3 (4): 44–55 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55.
11. Winzell M.S., Ahren B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53 (3): S215–219.
12. Jørgensen M.S., Tornqvist K.S., Hvid H. Calculation of glucose dose for intraperitoneal glucose tolerance tests in lean and obese mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2017; 56 (1): 95–97.
13. Горячева М.А., Макарова М.Н. Особенности проведения глюкозотолерантного теста у мелких лабораторных грызунов (мыши и крысы). *Международный вестник ветеринарии.* 2016; 3: 155159. [Goryacheva M.A., Makarova M.N. *International Journal of Veterinary Medicine.* 2016; 3: 155159 (in Russ.)].
14. Matthews D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28 (7): 412419.

Сведения об авторах

Капилевич Леонид Владимирович, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ; ст. науч. сотрудник, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2316-576X.

Захарова Анна Николаевна, канд. биол. наук, доцент, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1102-2830.

Дьякова Елена Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск.

Authors information

Kapilevich Leonid V., DM, Professor, Chief Researcher, Department of Sports Tourism, Sports Physiology and Medicine, NR TSU; Senior Researcher, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2316-576X.

Zakharova Anna N., PhD, Associate Professor, Department of Sports Tourism, Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1102-2830.

Dyakova Elena Yu., DM, Professor, Department of Sports Tourism, Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

Kironenko Tatiana A., Lecturer, Department of Sports

Кироненко Татьяна Александровна, преподаватель, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7968-6137.

Милованова Ксения Геннадьевна, аспирант, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-3038-3298.

Калинникова Юлия Геннадьевна, ст. преподаватель, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5410-1147.

Чибалин Александр Валерьевич, ст. науч. сотрудник, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск; Associate Professor, Department of Molecular Medicine and Surgery, Integrative Physiology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

(✉) **Капилевич Леонид Владимирович**, e-mail: kapil@yandex.ru.

Tourism, Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7968-6137.

Milovanova Ksenia G., Post-graduate Student, Department of Sports Tourism, Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3038-3298.

Kalinnikova Julia G., Senior Lecturer, Department of Sports Tourism, Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5410-1147.

Chibalin Alexander V., Senior Researcher, Department of Sports Tourism, Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.; Associate Professor, Department of Molecular Medicine and Surgery, Integrative Physiology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

(✉) **Kapilevich Leonid V.**, e-mail: kapil@yandex.ru.

Received 15.04.2019

Accepted 11.06.2019

Поступила в редакцию 15.04.2019

Подписана в печать 11.06.2019