

Сочетание высокоуглеводной диеты и стрептозотоцина для моделирования сахарного диабета 2 типа у крыс Вистар

© **Иванов С. В., Островская Р. У.**

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Для проведения доклинической оценки эффективности антидиабетических лекарственных средств необходимы модели, имитирующие патогенез и основные проявления сахарного диабета (СД) у человека. Стрептозотоциновая (СТЗ) модель, получившая наибольшее широкое распространение в эксперименте, не позволяет воспроизводить поэтапное многофакторное развитие СД 2 типа. **Цель.** Разработать модель СД 2 типа с использованием высокоуглеводной диеты в сочетании с подпороговой дозой СТЗ у крыс Вистар, характеризующуюся гипергликемией и инсулинорезистентностью. **Методы.** Животные контрольные группы ($n = 20$) получали в качестве питья воду, а экспериментальной группы ($n = 20$) — 10 % раствор фруктозы. Через 14 дней по 10 животным из каждой группы вводили СТЗ в дозе 35 мг/кг. Уровень глюкозы в крови определяли еженедельно. Для оценки инсулинорезистентности до и после введения СТЗ проводили тест толерантности к глюкозной нагрузке. **Результаты.** Установлено, что содержание крыс на высокоуглеводной диете в течение двух недель ведёт к нарушению толерантности к глюкозной нагрузке, что свидетельствует об инсулинорезистентности. Введение СТЗ в подпороговой дозе 35 мг/кг животным, находящимся на стандартной диете, вызывает повышение урона гликемии до 13,2 ммоль/л, в то время как эта же доза СТЗ на фоне высокоуглеводной диеты вызывает повышение уровня гипергликемии до 22,9 ммоль/л и усиливает инсулинорезистентность. **Заключение.** Синергизм высокоуглеводной диеты и низких доз СТЗ позволяет получить модель сахарного диабета 2 типа, воспроизводящую не только базальную гипергликемию, но и нарушение толерантности к глюкозе, что в более полной мере соответствует процессу развития СД 2 типа у человека.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулинорезистентность; доклинические исследования

Для цитирования:

Иванов С. В., Островская Р. У. Сочетание высокоуглеводной диеты и стрептозотоцина для моделирования сахарного диабета 2 типа у крыс Вистар. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):54–59. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-54-59>

Поступила: 25 марта г. **Принята:** 31 марта 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Combination of a high-carbohydrate diet and streptozotocin for modeling type 2 diabetes in Wistar rats

© Sergei V. Ivanov, Rita U. Ostrovskaya

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. To conduct a preclinical evaluation of the effectiveness of antidiabetic drugs, models simulating the pathogenesis and main manifestations of diabetes mellitus (DM) in humans are needed. The streptozotocin (STZ) model, which has received the most widespread use in the experiment, does not allow reproducing the stepwise multifactorial development of type 2 diabetes. **Goal.** To develop a model of type 2 diabetes using a high-carbohydrate diet in combination with a subthreshold dose of STZ in Wistar rats, characterized by hyperglycemia and insulin resistance. **Methods.** The animals of the control group ($n = 20$) received water as a drink, and the experimental group ($n = 20$) received a 10 % solution of fructose. After 14 days, 10 animals from each group were injected with STZ at a dose of 35 mg/kg. The blood glucose level was determined weekly. To assess insulin resistance, a oral glucose tolerance test was performed before and after the administration of STZ. **Results.** It was found that keeping rats on a high-carbohydrate diet for two weeks leads to a violation of glucose tolerance, which indicates insulin resistance. The introduction of STZ at a subthreshold dose of 35 mg/kg to animals on a standard diet causes an increase in the glycemic drop to 13.2 mmol/l, while the same dose of STZ against the background of a high-carbohydrate diet causes an increase in the level of hyperglycemia to 22.9 mmol/l and increases insulin resistance. **Conclusion.** The synergism of a high-carbohydrate diet and low doses of STZ makes it possible to obtain a model of type 2 diabetes mellitus that reproduces not only basal hyperglycemia, but also impaired glucose tolerance, which more fully corresponds to the process of developing type 2 diabetes in humans.

Keywords: diabetes mellitus; insulin resistance; preclinical studies

For citations:

Ivanov SV, Ostrovskaya RU. Combination of a high-carbohydrate diet and streptozotocin for modeling type 2 diabetes in Wistar rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(2):XX–XX. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-XX-XX>

Received: March 21, 2023. **Accepted:** March 31, 2023. **Published:** June 30, 2023.

Введение / Introduction

Неуклонный рост распространённости сахарного диабета (СД) является важнейшей медико-социальной проблемой большинства стран мира. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 году в мире насчитывалось 537 млн взрослых с диабетом с прогнозируемым увеличением до 693 млн к 2045 году в случае непринятия эффективных мер по профилактике и лечению заболевания. Согласно национальному регистру больных СД, в России ежегодно выявляется

более 130 тысяч случаев данного заболевания; около 6 миллионов россиян находятся в состоянии предиабета. Недостатки имеющихся антидиабетических препаратов обуславливают необходимость поиска новых средств для его лечения.

Известно, что доклиническое исследование эффективности антидиабетических лекарственных средств проводится на различных экспериментальных моделях СД, которые могут быть основаны на использовании генетически-модифицированных животных или введении диабетогенных токсинов. Среди второй группы

моделей наиболее распространённой является стрептозотоциновая (СТЗ) модель. СТЗ — цитотоксический агент, избирательно поражающий панкреатические β -клетки, в результате чего отмечается снижение продукции инсулина и гипергликемия [1].

В зависимости от используемой дозы, СТЗ может вызывать частичную или полную гибель инсулиноцитов. Под действием высоких доз СТЗ (50–70 мг/кг) у крыс наблюдается до 90 % деструкции панкреатических β -клеток, что соответствует экспериментальной модели СД 1 типа [2], в то время как инъекции более низких доз СТЗ (40–45 мг/кг), дробное многократное введение малых доз [3] или предшествующая защита поджелудочной железы никотинамидом вызывают умеренную гипергликемию при потере 40–50 % активных β -клеток, что может свидетельствовать о моделировании СД 2 типа [4]. Ранее нами отмечалось сохранение 48 % жизнеспособных β -клеток в экспериментах на крысах при введении СТЗ в дозе 45 мг/кг, вызывающей выраженную гипергликемию до 28,5 ммоль/л [5].

Известно, что развитие СД 2 типа носит фазовый характер. Инсулинорезистентность, обусловленная уменьшением числа рецепторов инсулина в жировой ткани и печени, а также нарушениями пострецепторных взаимодействий в инсулинзависимых тканях, вызывает компенсаторное усиление секреции инсулина, что на начальных стадиях развития СД обеспечивает поддержание гликемии в пределах нормы или её незначительное повышение. Однако хроническая гиперинсулинемия вызывает десенситизацию рецепторов клеток-мишеней и истощение панкреатических β -клеток, в результате чего на следующей стадии СД 2 типа относительная инсулиновая недостаточность становится абсолютной, сопровождающаяся значительной гипергликемией [6].

Применение различных доз СТЗ не позволяет воспроизводить поэтапное развитие СД 2 типа [7], в связи с чем становится очевидной необходимость разработки экспериментальных моделей СД, способных вызывать не только абсолютную инсулиновую недостаточность, но и предшествующую ей инсулинорезистентность, основной причиной развития которой является несбалансированное питание и ожирение.

Нарушение пищевого режима в эксперименте воспроизводится путём длительного содержания животных на диетах, обогащённых жирами и/или углеводами. Однако большая часть этих моделей вызывают незначительную гипергликемию [8]. Как нами было показано ранее, 12-недельная высокожировая диета у крыс Вистар способствует формированию абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии и предиабета с гликемией не более 7,0 ммоль/л, но не развитого СД 2 типа [9].

Учитывая широкую распространённость использования фруктозы в качестве подсластителя [10], в настоящей работе для моделирования СД 2 типа у

крыс, приближённого к соответствующей патологии человека, использовалась высокоуглеводная диета, основанная на замене питьевой воды 10 % раствором фруктозы с последующим введением СТЗ в дозе 35 мг/кг.

Цель исследования / The purpose of the study — установить, возможно ли в опытах на крысах, используя данную диету в сочетании с подпороговой дозой СТЗ, воспроизвести основные признаки СД 2 типа — базальную гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозной нагрузке.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные / Animals. Эксперименты выполнены на взрослых крысах-самцах Вистар с исходной массой тела 240–250 г, полученных из питомника Филиал «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животные имели свободный доступ к корму, за исключением 18 ч, предшествующих введению СТЗ, и проведению теста толерантности к глюкозе. Животные содержались в соответствии с ГОСТ 33215-2014 при температуре 22 ± 3 °C и 12-часовой длительности светового дня. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол №3 от 05.09.2022 г.).

Вещества / Substances. Для моделирования высокоуглеводной диеты использовали кристаллическую D-фруктозу (ЛенРеактив, Россия). В качестве диабетогенного токсина применяли СТЗ (Sigma Aldrich, США). Для проведения теста толерантности использовали D-глюкозу (Sigma Aldrich, США).

Дизайн эксперимента / Experiment design. Как следует из рис. 1, крысы ($n = 40$) были распределены случайным образом на две равные группы: в контрольной группе ($n = 20$) животные в качестве питья получали воду, в группе экспериментальных животных ($n = 20$) вместо питьевой воды применялся 10 % раствор фруктозы (399 ккал на 1 л). Животные получали стандартный полнорационный гранулировано-экструдированный корм для грызунов «Профгрызун» (Россия). Через 14 дней каждая из двух групп была поделена на две подгруппы (по 10 крыс), одной из которых однократно вводили СТЗ в дозе 35 мг/кг, растворённый в холодном цитратном буфере (pH 4,5), другой — цитратный буфер. За 18 ч до введения СТЗ корм убирали, а раствор фруктозы заменяли питьевой водой.

Измерение уровня глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены крыс, проводили с помощью глюкометра One Touch Select Plus Flex (LifeScan, Швейцария) до начала эксперимента и в 14-, 21-, 28-, 35- и 42-й дни. Учёт потребления корма проводили ежедневно, определение массы тела животных — еженедельно.

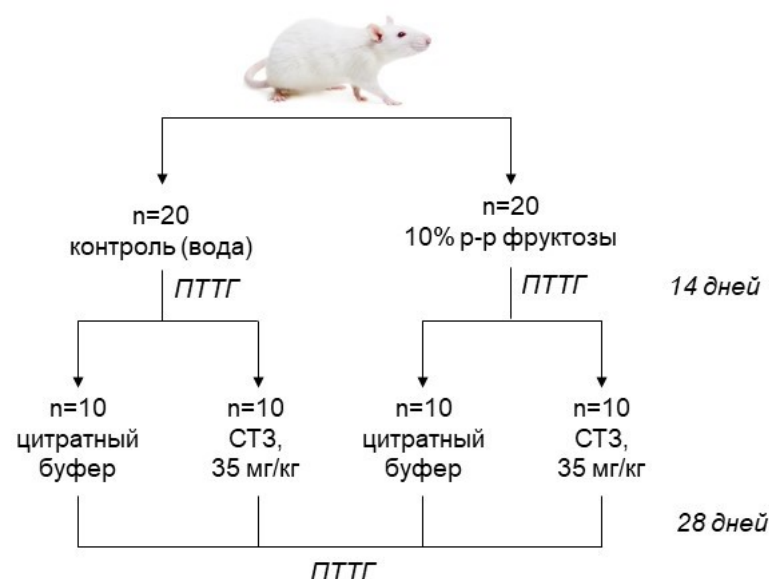


Рис. 1. Дизайн эксперимента

Fig. 1. Experiment design

Источник: Иванов С.В. и соавт., 2023 г.

Source: Ivanov SV et al., 2023

Пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). На 14-й день эксперимента проводили ПТТГ. За 18 часов до проведения теста животным прекращали доступ к пище при свободном доступе к воде, при этом животным, находящимся на высокоуглеводной диете, раствор фруктозы заменяли водой. Глюкозу вводили перорально в дозе 3 г/кг. Образцы крови отбирали из хвостовой вены непосредственно перед (0), а также через 30, 60, 90 и 120 мин после введения глюкозы. Повторный ПТТГ проводили на 42-й день эксперимента. Эффективность теста оценивали путём расчёта площади под кривой (AUC) «концентрация—время».

Статистический анализ. Полученные результаты обрабатывали в программе Biostat 2007 (версия 3.9). Характер распределения полученных данных определяли по критерию Шапиро—Уилка. В связи с наличием нормального распределения данных статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью ANOVA с последующим тестом Бонферрони. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку среднего арифметического (SEM). Различие средних показателей считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты / Results

1. Влияние высокоуглеводной диеты на базальный уровень гликемии, потребление корма и массу тела у здоровых животных. Установлено, что содержание крыс на высокоуглеводной диете, обусловленной заменой питьевой воды на 10 % раствор фруктозы, в течение 14 дней вызывает незначительное повышение базаль-

ного уровня гликемии (рис. 2). В дальнейшем такая диета способствует его поддержанию на уровне 8,5–9,0 ммоль/л (табл. 1), что позволяет характеризовать данную модель как модель начальной стадии СД 2 типа.

Замена питьевой воды 10 % раствором фруктозы не способствует набору массы тела животных. Животные, получавшие воду, за первые две недели прибавили в массу в среднем $45,5 \pm 5,1$ г, в то время как крысы, получавшие фруктозу — $14,9 \pm 6,1$ г ($p < 0,05$).

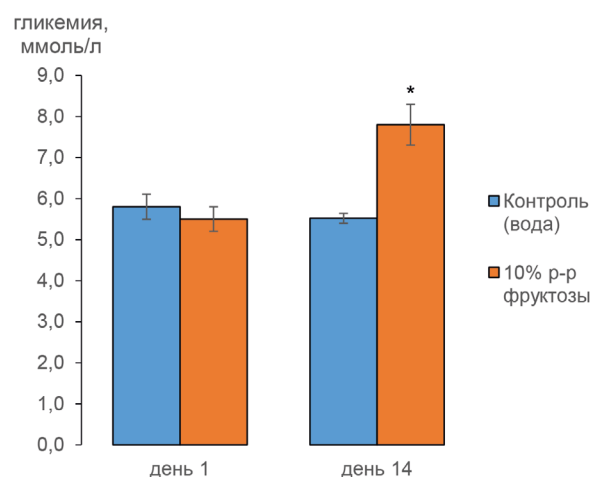


Рис. 2. Базальный уровень гликемии у крыс, находящихся на высокоуглеводной диете ($M \pm SEM$)

Fig. 2. Basal glycemic level in rats on a high-carbohydrate diet ($M \pm SEM$)

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (вода).

Note: * — $p < 0,05$ compared to the control (water).

Источник: Иванов С.В. и соавт., 2023 г.

Source: Ivanov SV et al., 2023

Таблица 1

Динамика базального уровня гликемии у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД, находящихся на высокоуглеводной диете ($M \pm SEM$)

Table 1

Dynamics of basal glycemic level in rats with streptozotocin-induced diabetes on a high-carbohydrate diet ($M \pm SEM$)

Группа	Уровень гликемии, ммоль/л ($M \pm SEM$) по дням эксперимента			
	21	28	35	42
Контроль (вода)	5,8 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,1	5,6 $\pm$ 0,1	6,0 $\pm$ 0,3
10 % p-p фруктозы	8,2 $\pm$ 0,9*	8,5 $\pm$ 1,4*	7,9 $\pm$ 1,6*	8,6 $\pm$ 1,5*
Контроль (вода) + СТЗ	13,2 $\pm$ 1,3^	15,1 $\pm$ 2,1^	14,0 $\pm$ 1,8^	13,3 $\pm$ 2,3^
10 % p-p фруктозы + СТЗ	22,9 $\pm$ 1,8+	22,3 $\pm$ 1,6+	19,8 $\pm$ 1,5+	20,8 $\pm$ 1,3+

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (вода); ^ — $p < 0,01$ по сравнению с контролем (вода); + — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (вода) + СТЗ.

Notes: * — $p < 0.05$ compared to the control (water); ^ — $p < 0.01$ compared to the control (water); + — $p < 0.05$ compared to the control (water) + STZ.

В дальнейшем этот разница увеличивалась, что может быть связано со сниженным потреблением корма: если крысы контрольной группы съедали в среднем 25,2 $\pm$ 0,7 г/крысу/сут корма, то крысы, получавшие фруктозу — 17,5 $\pm$ 0,9 г/крысу/сут ($p < 0,05$).

2. Влияние высокоуглеводной диеты на развитие стрептозотоцинового диабета. Введение животным на 15-й день эксперимента СТЗ в дозе 35 мг/кг вызывает развитие гипергликемии, при этом базальный уровень глюкозы в крови у животных, предварительно находившихся на высокоуглеводной диете, был в 1,7 раз выше такового в группе крыс, получавших воду (табл. 1). С развитием СД эта разница сокращалась, однако уровень гликемии у СТЗ животных, получавших раствор фруктозы, был достоверно выше группы, в которой в качестве питья использовалась вода.

Установлено, что животные обеих СТЗ групп значительно теряли в массе, что является характерным эффектом данного диабетогенного токсина. Прирост массы за 6 недель эксперимента у животных, получивших СТЗ, был 6,2 $\pm$ 3,6 г (стандартная диета) и -8,3 $\pm$ 3,2 г (высокоуглеводная диета), тогда как у контрольных групп эта разница составила 110,7 $\pm$ 8,1 г (стандартная диета) и 42,3 $\pm$ 6,2 г (высокоуглеводная диета). Изменение массы животных соответствует динамике потребления корма: крысы, находящиеся на фруктозной диете, потребляли в среднем вдвое меньше корма, чем контрольные.

3. Влияние высокоуглеводной диеты на толерантность к глюкозной нагрузке. Содержание крыс на высокоуглеводной диете способствует нарушению толерантности к глюкозе на 14-й день эксперимента: площадь под кривой глюкозной нагрузки достоверно выше таковой у контрольных животных (рис. 3), что говорит о развитии инсулинорезистентности. В течение последующих недель инсулинорезистентность у животных, получавших фруктозу, незначительно увеличивается.

Введение СТЗ также способствует нарушению толерантности к глюкозной нагрузке, при этом у животных, находящихся на высокоуглеводной диете, площадь под кривой глюкозной нагрузки на 67 % больше, чем у животных, получавших воду (рис. 3). Гликемия выше 16 ммоль/л в сочетании с инсулинорезистентностью позволяют охарактеризовать полученную модель как СД 2 типа [8].

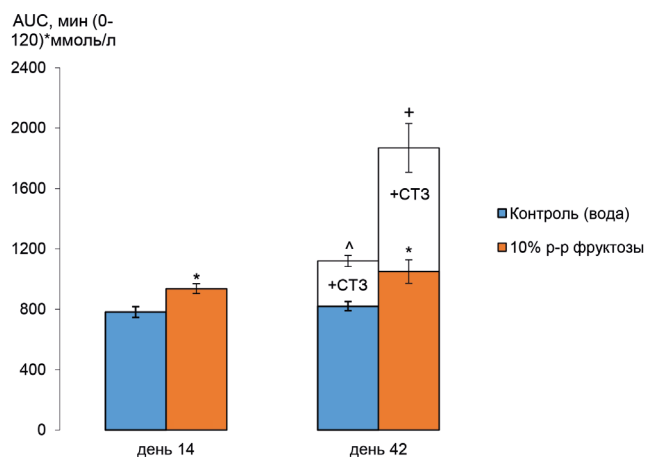


Рис. 3. Влияние СТЗ на толерантность к глюкозе у крыс, находящихся на высокоуглеводной диете ($M \pm SEM$)

Fig. 3. The effect of STZ on glucose tolerance in rats on a high-carbohydrate diet ($M \pm SEM$)

Источник: Иванов С.В. и соавт., 2023 г.

Source: Ivanov SV et al., 2023

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (вода); ^ — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (вода); + — $p < 0,01$ по сравнению с контролем (вода) + СТЗ.

Notes: * — $p < 0.05$ compared to the control (water); ^ — $p < 0.05$ compared to the control (water); + — $p < 0.01$ compared to the control (water) + STZ.

Обсуждение / Discussion

В данном исследовании показано влияние высокоуглеводной диеты в сочетании с СТЗ в подпороговой дозе 35 мг/кг на развитие экспериментального СД 2 типа. Выбор фруктозы в качестве вещества, вызывающего развитие гипергликемии и нарушение толерантности к глюкозной нагрузке, обусловлен её широким распространением в качестве подсластителя [10] и биохимическими свойствами. Известно, что фруктоза всасывается в системный кровоток посредством переносчиков GLUT2 и GLUT5 и метаболизируется в печени с образованием глюкозы, лактата, триглицеридов, свободных жирных кислот, мочевой кислоты [11].

Важно отметить, что метаболизм фруктозы в значительной степени отличается от метаболизма глюкозы, поскольку основные ферменты, участвующие в окислении фруктозы, — кетогексокиназа и альдолаза — не ингибируются инсулином и продуктами реакций — глицеральдегид-3-фосфатом и дигидроксиацетонфосфатом, в то время как ключевой фермент гликолиза — фосфофруктокиназа — блокируется АТФ и цитратом. В результате высокой скорости окисления фруктозы при её метаболизме высвобождается большое количество атомов углерода, являющихся субстратом для синтеза жирных кислот *de novo*. Это объясняет тот факт, что на фоне введения фруктозы экспериментальным животным в сравнении с использованием аналогичных доз глюкозы липогенез многократно возрастает [12]. Кроме того, избыток фруктозы опосредованно снижает скорость окисления жирных кислот, поскольку малонил-КоА, продукт липогенеза, ингибирует ключевые ферменты β -окисления [13].

Увеличение синтеза жирных кислот в сочетании с замедлением процессов их окисления ведут к гиперлипидемии, которая усиливает инсулинорезистентность за счёт активации фосфорилирования субстратов рецепторов инсулина (IRS1 и IRS2), способствуя его деградации и ослаблению взаимодействия инсулина с рецептором [14, 15]. Гиперлипидемия оказывает токсическое действие на панкреатические β -клетки [16].

Кроме того, избыток фруктозы ведёт к непосредственному снижению количества IRS1 и IRS2, а также к сокращению уровня их кодирующих мРНК, что нарушает функционирование инсулиновых рецепторов [17].

Важным аспектом негативного влияния высоких доз фруктозы является активация печёночных JNK-киназ, вовлечённых в каскад воспалительных реакций. Это ведёт к индукции провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-6, развитию оксидативного стресса в

эндоплазматическом ретикулуме и мисфолдингу протеинов, участвующих в функционировании митохондрий [18]. Энергетический дисбаланс клеток, в первую очередь гепатоцитов, возникает также в результате истощения запасов АТФ: скорость перехода фруктозы в фруктозо-1-фосфат в 10 раз выше, чем у глюкозы в аналогичной реакции [19]. Высвобождающиеся в результате реакций фосфорилирования фруктозы молекулы АДФ и АМФ являются субстратом для синтеза мочевой кислоты, что вызывает гиперурикемию [20].

Таким образом, избыток фруктозы приводит к развитию инсулинорезистентности, дефициту АТФ, накоплению провоспалительных цитокинов и усилению оксидативного стресса [21]. Эти факторы способствуют усилению диабетогенного эффекта СТЗ.

Использование в настоящей работе диеты, основанной на замене питьевой воды 10 % раствором фруктозы в течение 6 недель, позволяет воспроизвести модель СД 2, сочетающую в себе комплекс метаболических нарушений. Синергизм диеты, основанной на применении фруктозы и диабетогенного токсина СТЗ, проявляется в формировании выраженной инсулинорезистентности, что связано не только с прямым цитотоксическим действием СТЗ в отношении β -клеток и снижением продукции инсулина, но и с перегрузкой организма фруктозой, способствующей снижению чувствительности к инсулину.

Заключение / Conclusion

Поскольку применение высокоуглеводной диеты в сочетании с СТЗ в низких дозах воспроизводит основные механизмы развития СД 2 типа у человека, представляется целесообразным использовать эту модель для проведения доклинического исследования потенциальных антидиабетических препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовки данной статьи.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов. Иванов С. В. — выполнение эксперимента, обработка результатов; Островская Р. У. — разработка дизайна, написании текста статьи.

Participation of authors. Ivanov SV — experiment execution, results processing; Ostrovskaya RU — design development, writing the text of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Иванов Сергей Витальевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>

к. б. н., с. н. с. лаборатории психофармакологии
ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Заку-
сова», Москва, Российская Федерация

Sergei V. Ivanov

Corresponding author

e-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>

PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher
at the Laboratory of Psychopharmacology FSBI
“Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow,
Russian Federation

Островская Рита Ушеровна

e-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3654-6182>

д. м. н., гл. н. с. лаборатории
психофармакологии ФГБНУ «НИИ
Фармакологии имени В.В. Закусова», Москва,
Российская Федерация

Rita U. Ostrovskaya

e-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3654-6182>

Dr. Sci (Med.), Chief Researcher of the Laboratory
of Psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of
Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Lenzen S. Animal models of human type 1 diabetes for evaluating combination therapies and successful translation to the patient with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Oct;33(7):1–13. DOI: 10.1002/dmrr.2915.
2. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):359–370. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x.
3. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015 Sep 1;70:5.47.1–5.47.20. DOI: 10.1002/0471141755.ph0547s70.
4. Rais N, Véd A, Ahmad R, Parveen K, Gautam GK, Bari DG, Shukla KS, Gaur R, Singh AP. Model of Streptozotocin-nicotinamide Induced Type 2 Diabetes: a Comparative Review. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(8):e171121198001. DOI: 10.2174/157339981866621117123358.
5. Ostrovskaya RU, Ivanov SV, Gudasheva TA, Seredenin SB. A Novel Dipeptide NGF Mimetic GK-2 Selectively Activating the PI3K/AKT Signaling Pathway Promotes the Survival of Pancreatic β -Cells in a Rat Model of Diabetes. *Acta Naturae*. 2019 Jan-Mar;11(1):48–57. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-1-48-57.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4–102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2S):4–102. (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM12507.
7. Sasase T, Pezzolesi MG, Yokoi N, Yamada T, Matsumoto K. Animal models of diabetes and metabolic disease. *J Diabetes Res*. 2013;2013:281928. DOI: 10.1155/2013/281928.
8. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В., Шафеев М.А. Влияние агониста рецептора GPR119 на уровень глюкозы, массу тела и потребление пищи у животных с ожирением, обусловленным высокожировой и углеводной диетой. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(1):44–49. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV, Chafeev MA. The influence of novel GPR119 agonist on body weight, food intake and glucose metabolism in obesity rats provoked high-fat and -carbohydrate diet. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(1):44–49. (In Russ).]. DOI: 10.14341/probl201662144-49.
9. Ivanov SV, Ostrovskaya RU, Koliashnikova KN, et al. Low molecular weight NGF mimetic GK-2 normalizes the parameters of glucose and lipid metabolism and exhibits a hepatoprotective effect on a prediabetes model in obese Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022 Oct;49(10):1116–1125. DOI: 10.1111/1440-1681.13693.
10. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018 Feb 1;128(2):545–555. DOI: 10.1172/JCI96702.
11. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1322–1334. DOI: 10.1172/JCI37385.
12. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1511–1520. DOI: 10.1093/ajcn/85.6.1511.
13. Ohashi K, Munetsuna E, Yamada H, et al. High fructose consumption induces DNA methylation at PPAR α and CPT1A promoter regions in the rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Dec 4–11;468(1–2):185–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.134.
14. Baena M, Sangüesa G, Dávalos A, et al. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. *Sci Rep*. 2016 May 19;6:26149. DOI: 10.1038/srep26149.
15. Perry RJ, Camporez JG, Kursawe R, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 2015 Feb 12;160(4):745–758. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.012.
16. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, et al. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. *Diabetes*. 2008 Sep;57(9):2382–2392. DOI: 10.2337/db06-1806.
17. Catena C, Giacchetti G, Novello M, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Nov;16(11 Pt 1):973–978. DOI: 10.1016/s0895-7061(03)01002-1.
18. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Jan 1;6(1):a009191. DOI: 10.1101/cshperspect.a009191.
19. Asipu A, Hayward BE, O'Reilly J, Bonthron DT. Properties of normal and mutant recombinant human ketohexokinases and implications for the pathogenesis of essential fructosuria. *Diabetes*. 2003 Sep;52(9):2426–32. DOI: 10.2337/diabetes.52.9.2426.
20. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Mar;290(3):F625–31. DOI: 10.1152/ajprenal.00140.2005.
21. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 28;19(8):1166–1172. DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1166.