УДК 616-092.9

ЛЕПТИНДЕФИЦИТНЫЕ И ЛЕПТИНРЕЗИСТЕНТНЫЕ ЛИНИИ ГРЫЗУНОВ КАК МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Лещенко Д.В.[1], Костюк Н.В. [1], Белякова М.Б.[1], Егорова Е.Н.[1], Миняев М.В.[1]

[1]ГБОУ ВПО Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия (170100, Тверь, ул. Советская, 4) e-mail: dvleshchenko@mail.ru

Обзор посвящен наиболее надежным и изученным генетическим моделям метаболического синдрома, разработанным для мелких лабораторных животных (мышей и крыс) и систематизированным в отношении реализации сигнала лептина. Описаны линия мышей с дефицитом лептина $Lep^{ob/ob}$, линии крыс и мышей с дефицитом рецепторов лептина $LepR^{db/db}$, fa/fa Zucker fatty rats, Zucker Diabetic Fatty rats, а также подштаммы Spontaneoulsy hypertensive rats такие как Koletsky rats, SHR/NDmc-corpulent rats, Stroke-prone–SHR rats, SHRSP fatty (fa/fa) rats, SREBP-SHR rats. Рассмотрены также модели мышей (MC4R-deficient mice, Agouti yellow (A*) mice, KKAy/a-mice, New Zealand Obese mice), у которых резистентность к лептину развивается в результате дефекта передачи сигнала лептина в клетку. Каждая из описанных моделей грызунов имеет специфические свойства, которые делают их полезными для изучения как механизмов развития метаболического синдрома, так и потенциальных методов его лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром, лептиндефицитные модели грызунов, лептинрезистентные модели грызунов

LEPTIN-DEFICIENT AND LEPTIN-RESISTANT RODENT LINES AS MODELS OF METABOLIC SYNDROME

Leshchenko D.V. [1], Kostiuk N.V. [1], Belyakova M.B. [1], Egorova E.N. [1], Miniaev M.V. [1]

[1]Tver State Medical University, Tver, Russia (170100, Tver, street Sovetskaya, 4), e-mail: dvleshchenko@mail.ru

The review deals with the most reliable and studied genetic model of metabolic syndrome developed for small laboratory animals (mice and rats) and classified in relation to the implementation of the leptin signal. Described lines are leptin-deficient mice $Lep^{ob/ob}$, rats and mice lines with deficiency of leptin receptor $LepR^{db/db}$, fa/fa Zucker fatty rats, Zucker Diabetic Fatty rats, and the substrains of Spontaneoulsy hypertensive rats such as Koletsky rats, SHR/NDmc-corpulent rats, Stroke-prone-SHR rats, SHRSP fatty (fa/fa) rats, SREBP-SHR rats. Also some mice models are considered (MC4R-deficient mice, Agouti yellow (A*) mice, KKAy/a-mice, New Zealand Obese mice) in which the leptin resistance is caused by a defect in leptin intracellular signaling. Each of the above rodent models has specific properties that make them useful for studying both the mechanisms of metabolic syndrome, and potential methods of treatment.

Keywords: metabolic syndrome, leptin-deficient rodent models, leptin-resistant rodent models

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патологических состояний, критериями которого, согласно National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, являются три или более из следующих нарушений: абдоминальное ожирение, гипергликемия натощак, гипертриглицеридемия, гипертензия, низкий уровень холестерина ЛПВП [17]. Наиболее распространена точка зрения о роли инсулинорезистенности как механизма, запускающего весь каскад метаболически взаимосвязанных нарушений МС [4]. Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области [1]. Жировая ткань секретирует пептидный гормон лептин, который представляет собой центральный регулятор массы жира в организме, функционирующий путем снижения количества потребляемой пищи и увеличения расхода

энергии. Помимо этого он может быть вовлечен в индукцию резистентности к инсулину, возможно через периферические механизмы действия [5]. Снижение концентрации лептина или нарушение передачи его сигнала в клетки ведет к развитию ожирения и сопровождает развитие метаболического синдрома [2].

Высокий процент заболеваемости МС обусловливает повышенный интерес исследователей к его моделированию, поиску причин его возникновения и разработке новых методов лечения. Наиболее часто в качестве экспериментальных моделей используются животные с каким-либо генетическим дефектом, приводящим к развитию различных патологических изменений, характерных для МС у людей [3]. В настоящем обзоре мы предприняли попытку систематизировать генетические модели метаболического синдрома, разработанные для мелких лабораторных животных (мышей и крыс), в отношении реализации сигнала лептина. Нарушение реализации биологического действия лептина может быть следствием мутации генов лептина, что приводит к его дефициту, а также резистентности к нему, которая является результатом мутации генов, кодирующих рецепторы лептина. Лептин индуцирует чувство сытости, и, таким образом, отсутствие действия лептина у этих животных вызывает гиперфагию и последующее ожирение. К наиболее изученным моделям с дефицитом лептина или его рецепторов относят мышей линий $Lep^{ob/ob}$, $LepR^{db/db}$, а также крыс линий Zucker fatty rats, Zucker Diabetic Fatty rats, подштаммы Spontaneoulsy hypertensive rats, а также DS/obese rats [13].

Линии мышей $Lep^{ob/ob}$ (C57BL/6J-ob/ob) имеют моногенные аутосомно-рецессивные мутации в гене лептина на 6-ой хромосоме [15]. У них развивается ожирение, гиперинсулинемия и гипергликемия после 4-недельного возраста. Нарушение толерантности к глюкозе было найдено после 12-недельного возраста, гипертрофия левого желудочка со снижением функции сердца была отмечена на 24 неделе, фиброз сердца установлен после 20-недельного возраста, а стеатоз печени обнаружен в возрасте 12 недель. В отличие от людей с метаболическим синдромом, эти мыши показали снижение артериального давления и отсутствие дислипидемии [15].

Мыши линии $LepR^{db/db}$ (C57BL/KsJ-db/db) унаследовали аутосомно-рецессивную мутацию в гене рецептора лептина, присутствующего на хромосоме 4 [15]. Масса тела у этих животных повышалась после 6-недельного возраста, а концентрация глюкозы в крови натощак после 8 недель жизни. Увеличение содержания триглицеридов, общего холестерина и неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови происходило вместе с уменьшением соотношения ЛПВП/ЛПНП старше 13-недельного возраста. Гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе наблюдались после 12-недельного возраста. В этом же возрасте в сердце развивались как инфильтрация с воспалением, так и фиброз, отмечалась дисфункция

сосудистого эндотелия, но изменений артериального давления не обнаружено. Стеатоз печени развивался после 20-недельного возраста [15].

Метаболические профили мышей линий *Lep*$^{ob/ob}$ и *LepR*$^{db/db}$ почти идентичны. Обе модели характеризуются наличием ожирения, гиперинсулинемии, гипергликемии, и имеют повышенный общий уровень холестерина. Кроме того, в обеих моделях отмечали нарушение размножения (бесплодность) и работы гормонального тракта гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников и щитовидной железы. Основное различие между двумя моделями заключается в том, что у мышей *LepR*$^{db/db}$ повышена концентрация в крови циркулирующего лептина, которая пропорциональна их степени ожирения, в то время как у *Lep*$^{ob/ob}$ мышей отсутствует в крови циркулирующий лептин [15]. Поэтому *LepR*$^{db/db}$ модель может быть использована для выяснения влияния лептина на различные типы клеток.

В настоящее время наиболее известной животной моделью для изучения метаболического синдрома являются крысы линии fa/fa Zucker fatty rats (ZFR, *Lepr*^{fa}) [8]. У этих грызунов обнаружена мутация гена рецептора лептина на 5 хромосоме, что приводит к снижению связывания лептина с поверхностью рецептор-экспрессирующих клеток (без изменения сродства к лептину) и к развитию устойчивости к лептину в головном мозге, вследствие чего у них развивается гиперфагия и ожирение уже на 4-ой неделе их жизни. Эти нарушения сочетаются с небольшой гипергликемией, резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией, гиперлипидемией и умеренной гипертензией [18]. Островки Лангерганса гипертрофированы, их количество увеличено. Кроме того, у животных фиксируется 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 ЛПОНП, а увеличение холестерина крови связано с его увеличением во фракциях ЛПОНП и ЛПВП [18].

Крысы линии Zucker diabetic fatty rat (ZDF) избирательно инбредные 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 неделе после рождения. У женских особей отмечены ожирение, резистентность к инсулину, но без развития диабета [18]. У ZDF-крыс 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 артериального давления. В возрасте двадцати 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-ой недели сопровождалась утолщением базальной мембраны и клубочковым фиброзом (после 47 недель жизни). Увеличение триглицеридов в печени наблюдалось после 20-недельного возраста [15]. Исследования β-клеток этих крыс показали, что основной дефект состоит в увеличении скорости их апоптоза [18]. Снижение синтеза инсулина и подавление функции транспортера глюкозы GLUT-2 считаются причинами гипергликемии у этих крыс. Снижение транспорта глюкозы также связано с уменьшением уровня GLUT-4 в жировой ткани и скелетных мышцах ZDF крыс [18].

Таким образом, данные модели демонстрируют множество нарушений, характерных для МС [8]. Они могут быть использованы для скрининга эффектов различных инсулин-чувствительных агентов и агентов против ожирения [18]. Крысы линии ZFR могут быть полезны в оценке роли жировой ткани в развитии ожирении и в изучении нарушений лептинового пути передачи сигнала [6]. Однако данные по развитию гипертензии у этой линии крыс являются противоречивыми, что послужило причиной для создания новой модели [8]. Это линия крыс DahlS.Z-Leprfa /Leprfa или (DS/obese rats), выведенная путем скрещивания DS крыс (Dahl salt-sensitive rats) и ZFR крыс, которые имеют мутацию в гене рецептора лептина (Lepr). У DS крыс развивается соль-индуцированная гипертензия, что впоследствии приводит к сердечной недостаточности [9]. У DS/obese крыс, получавших нормальную диету, развивается ожирение, а также гипертония, дислипидемия и резистентность к инсулину [9].

Спонтанно гипертензивные крысы (Spontaneoulsy hypertensive rats, SHR-крысы) – 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 (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 [8].

Спонтанно гипертензивные крысы с ожирением (SHROB-крысы, obese spontaneously hypertensive rats/Koletsky rats) – это животная модель с фенотипическими признаками, присущими метаболическому синдрому. Она выведена на основе SHR-крыс и имеет моногенетическое ожирение на гипертоническом генетическом фоне. У этих крыс

развивается гипертония, 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-месячного возраста и к 30-ой неделе у них поднимается артериальное давление до 200 мм рт.ст. У SHROB-крыс также обнаружены сосудистые заболевания, особенно артерий брюшной полости, напоминающие атеросклероз сосудов человека [11].

Крысы линии SHR/NDmc-тучные крысы (SHR/NDmc-corpulent rats, SHR-cp) также могут быть использованы в качестве животной модели для изучения метаболического синдрома. Это инбредный подштамм SHR/N-тучных крыс, который демонстрирует развитие таких метаболических изменений, как увеличение массы тела и жировой ткани, вследствие гиперфагии, что сопровождается гипертонией, гипертрофией сердца, сахарным диабетом и гиперлипидемией [8].

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. Однако они весят меньше, чем нормотензивные крысы, и имеют более низкий уровень общего холестерина и жирных кислот в крови [8].

Недавно Hiraoka-Yamamoto J. и др. (2004) создали новую животную модель метаболического синдрома 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 гипертонии, ожирения, гиперлептинемии, гиперлипидемии и гиперинсулинемии [10]. Исследованиями Ueno T. и др. (2008) показаны гистопатологические изменения у этих крыс со стороны сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся утолщением сердечных, сонных, почечных артерий и стенки аорты. У них отмечали гломерулосклероз почек и гиперплазию панкреатических островков. Авторы утверждают, что фенотип SHRSP-fatty (fa/fa)-крыс аналогичен метаболическому синдрому человека [19].

Хотя резистентность к инсулину может быть определяющим 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 [8]. Qi N.R. et al., (2005) 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 метаболического синдрома [16].

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 действий лептина и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза [12]. 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 [12]. 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, так как у молодых MC4R-дефицитных животных наблюдался повышенный уровень циркулирующего в крови инсулина перед началом 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 МС, очень мало известно о дислипидемии у этой модели. В частности не отмечено изменений в содержании триглицеридов и неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови, но наблюдался стеатоз печени [12].

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 [6]. 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-х месячного возраста, в отличие от мышей линий $Lep^{ob/ob}$ и $LepR^{db/db}$ [6].

Модель мышей KKAy/a создана на основе линии мышей Kuo Кондо (KK mice, КК-мыши) путем введения гена ожирения Agouti yellow в Kuo Кондо штамм [7]. Таким образом, у этих мышей присутствует ген ожирения и диабетический ген, в отличие от КК-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 КК-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 [13].

Мыши линии New Zealand Obese mice (NZO-мыши) являются полигенной моделью ожирения, созданной путем селективного скрещивания. У них развивается гиперфагия и ожирение, которое может быть следствием резистентности к лептину, что связано с нарушением транспорта лептина через гемато-энцефалический барьер. Эти мыши гиперлептинемичны с 9-12 недельного возраста, они также имеют гиперинсулинемию, что связано с печеночной резистентностью к инсулину с раннего возраста. Содержание глюкозы в крови у них повышено, а также нарушена толерантность к глюкозе, что усугубляется с возрастом. Примерно у 50% мужских особей развивается сахарный диабет [13].

Таким образом, все рассмотренные модели грызунов могут быть потенциально использованы для изучения метаболического синдрома. 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, и не только изменением метаболического действия лептина. Полигенные модели, которые также представлены в настоящем обзоре, могут обеспечить более точную копию человеческого состояния [13]. Тем не менее, в отличие от моногенной модели, в случае полигенных моделей нет контроля дикого типа. Кроме того, мужские особи моногенных моделей обнаруживают более существенные изменения, чем женские [14]. 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.

Список литературы

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9 (2). – С. 56-76.

2. Коваренко М. А., Руяткина Л. А., Петрищева М. С. и др. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2003. – Т.1. – Вып.1. – С. 59-74.

3. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Экспериментальные модели метаболического синдрома //Артериальная гипертензия. – 2014. – Т.20. – №5. – С. 377-383.

4. Метаболический синдром /Под. ред. чл.-корр. РАМН. Г.Е.Ройтберг. – М.: МЕД-пресс-информ. – 2007. – 224 с ил.

5. Чубриева С. Ю., Глухов Н. В., Зайчик А. М. Жировая ткань как эндокринный регулятор //Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Вып. 1 – Сер. 11 – С. 32-43.

6. Animal Models for the Study of Human Disease // Ed. by P. M. Conn. – 2013. – 1st Edition. – 1108 p. – P.247-252.

7. 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. – P. 364–368.

8. de Artinano A. A., Castro M. M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome //British Journal of Nutrition. – 2009. – V.102. – P. 1246–1253

9. Hattori T., Murase T., Ohtake M. et al. Characterization of a new animal model of metabolic syndrome: the DahlS.Z-L eprfa/Leprfa rat //Nutrition and Diabetes. – 2011. – doi:10.1038/nutd.2010.1.

10. 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. – P.107–109.

11. 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. – P. 1449–1453.

12. 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). – P. 156–166.

13. King A.J.F. The use of animal models in diabetes research //British Journal of Pharmacology. – 2012. – V. 166. – P. 877–894.

14. Leiter E.H. Selecting the "right" mouse model for metabolic syndrome and type 2 diabetes research //Methods Mol. Biol. – 2009. – V.560. – P.1-17.

15. 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.
16. 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. – P.1004–1011.
17. Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO expert consultation //Diabetologia. – 2010. – V. 53. – N 4. – P. 600–605.
18. Srinivasan K., Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview //Indian J. Med. Res. – 2007. – V.125. – P. 451-472.
19. Ueno T., Takagi H., Fucuda N. et al. Cardiovascular Remodeling and Metabolic Abnormalities in SHRSP.Z-Leprfa/IzmDmcr Rats as a New Model of Metabolic Syndrome //Hypertens. Res. – 2008. – V. 31. – p. 1021–1031.
20. van den Brandt J., Kovacs P., Kloting I. Metabolic syndrome and aging in Wistar Ottawa Karlsburg W rats //International Journal of Obesity. – 2002. – V. 26. – P. 573–576.
21. Wang B., Chandrasekera C., Pippin J.J. Leptin- and Leptin Receptor-Deficient Rodent Models: Relevance for Human Type 2 Diabetes // Current Diabetes Reviews. – 2014. – V.10. – P.131-145.

Рецензенты:

Петрова М.Б., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой биологии ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет», г. Тверь.

Макарова И.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет», г. Тверь.