Сравнительная оценка различных моделей дистальной диабетической полинейропатии у крыс: преимущества и недостатки

© З.Н. Абдулвапова¹, Е.В. Артемова^{1*}, А.М. Горбачева², Г.Р. Галстян¹, А.Ю. Токмакова¹, С.А. Гаврилова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — одно из наиболее распространенных поздних осложнений сахарного диабета, а также главная причина формирования синдрома диабетической стопы и развития язвенных дефектов стоп. Данные о распространенности нейропатии среди лиц с сахарным диабетом (СД) варьируют от 28 до 65% в зависимости от длительности заболевания и методов диагностики патологии. Начальные признаки повреждения периферической нервной системы обнаруживаются уже у лиц с предиабетом. Сведения о механизмах повреждения нервного волокна при СД достаточно ограничены. Открытым также остается вопрос о типах нервных волокон, первыми вовлекающихся в процесс повреждения, и о характере нарушений репарации тканей и местного иммунного статуса, регулируемых нервной системой. Важным аспектом доклинических исследований является определение критериев инструментальной диагностики ДПН для своевременного выявления функциональных нарушений с учетом их обратимости или необратимости и анализ морфологических изменений на клеточном уровне. Моделирование дистальной ДПН на животных способствует изучению патогенеза этого осложнения СД и открывает перспективы для разработки новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, крысы, дистальная диабетическая полинейропатия, диагностика нейропатии.

Phenotyping animal models of diabetic peripheral neuropathy in rats: advantages and limitations

© Zera N. Abdulvapova¹, Ekaterina V. Artemova^{1*}, Anna M. Gorbacheva², Gagik R. Galstyan¹, Alla Yu. Tokmakova¹, Svetlana A. Gavrilova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Diabetic polyneuropathy is one of the most common late complications of diabetes mellitus, as well as the main cause of ulcerative foot defects. The prevalence of neuropathy among people with diabetes varies from 28 to 65%, depending on the disease duration and diagnostic features. Initial signs of damage are detected as early as in prediabetes. To date, there is a fairly limited knowledge of the mechanisms of nerve fiber damage in diabetes. Also, it is unclear which type of nerve fibers is involved in damage first and how the nervous system regulates repair of tissues and local immunity. Animal models of diabetic peripheral neuropathy enable studying new aspects of the pathogenesis of this common diabetes complication and open prospects for the search and development of new drugs.

Keywords: diabetes mellitus, rats, diabetic peripheral neuropathy, neuropathy assessment.

Развитие осложнений сахарного диабета (СД) приводит к значимым социально-экономическим потерям. По данным Международной федерации диабета (IDF), распространенность СД среди взрослого населения планеты (20—79 лет) составляет примерно 9% (415 млн человек). По прогнозам экспертов, к 2040 г. число взрослых больных СД достигнет 642 млн. Неуклонный рост распространенности СД требует разработки эффективных лекарственных средств, методов своевременного выявления и профилактики заболевания. По данным IDF, в России СД страдают 12,1 млн человек, но зарегистрировано всего около 4 млн пациентов. Помощь больным с диабетическим поражением стоп является одной из самых актуальных проблем, поскольку число ампутаций нижних конечностей в большинстве развитых стран неуклонно растет. Это ведет к увеличению численности инвалидов и смертности лиц с СД, существенным образом увеличивает расходы на здравоохранение и социальное обеспечение.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных поздних осложнений СД, а также главной причиной формирования язвенных дефектов стоп [1]. Данные о распространенности нейропатии среди лиц с СД варьируют от 28 до 65% и зависят от длительности заболевания и методов диагностики. Начальные признаки повреждения периферической нервной системы обнаруживаются уже у лиц с предиабетом [2].

Сведения о механизмах повреждения нервного волокна при СД достаточно ограничены. Неясно также, какие типы нервных волокон поражаются первыми, и как нарушаются регулируемые нервной системой репарация тканей и местный иммунный статус.

Важным шагом на пути решения этих вопросов является детальный анализ экспериментальных моделей СД (у крыс и мышей), арсенала методов диагностики ДПН и оценки влияния гипергликемии на сроки развития ДПН [3].

Экспериментальные модели СД1 у крыс

Стрептозотоцин (СТЗ)

СТЗ-индуцированный СД — одна из самых часто используемых моделей для изучения ДПН. СТЗ — 2-деокси-2-[(метилнитрозоамино) каринил]амино)-*D*-глюкопираноза — представляет собой антибиотик, продуцируемый *Streptomyces achromogenes*. Гибель β -клеток под его влиянием обусловлена в основном алкилированием и последующим фрагментированием ДНК. В попытках восстановления поврежденной ДНК активируются процессы поли-АДФ-рибозилирования, истощается пул НАД⁺, нарушается работа митохондрий. Метилирование митохондриальной ДНК отягощает повреждение. Дополнительным механизмом действия СТЗ является активация ксантиноксидазы, что способствует развитию окислительного стресса и гибели клеток. Экспериментальный диабет развивается при однократной внутрибрюшинной или внутривенной инъекции СТЗ в дозе 40–80 мг/кг массы животного. Развитие СД документируется уровнем гликемии выше 15 мМ/л (270 мг/дл). Аллодиния и замедление проведения нервного импульса возникают уже на 2–4-й неделе после введения СТЗ, однако для формирования структурных изменений в нервных волокнах необходимо до 8–16 нед. Хотя высокие дозы СТЗ нейротоксичны, убедительно доказано, что нейропатия, развивающаяся при СТЗ-диабете, наиболее сопоставима с ДПН у человека [4].

У данной модели СД есть ряд очевидных преимуществ. Наибольшее количество исследований проводилось именно на этой модели. Определенным плюсом является и невысокая стоимость эксперимента. У таких животных наблюдаются ранние признаки нейропатии, выявляемые в ходе электрофизиологических тестов, и умеренные изменения в структуре нервных волокон. Однако введение СТЗ не приводит к демиелинизации и потере волокон в нервных пучках (кроме случаев очень длительной патологии). Животные стремительно теряют в весе, у них развивается кетоз, что (при необходимости длительного эксперимента) требует применения поддерживающих доз инсулина [3].

Аллоксан

Для моделирования СД используют и аллоксан (2,4,5,6-оксипиримидин). Это вещество токсично для β -клеток, структурно сходно с глюкозой и легко транспортируется GLUT-2 в клетки поджелудочной железы. В клетках аллоксан восстанавливается и запускает цепочку окислительно-восстановительных реакций с образованием супероксид аниона, который превращается в гидроксил-радикал, обладающий чрезвычайной реакционной способностью. Аллоксан ингибирует глюкокиназу, снижает чувствительность клеток поджелудочной железы

к глюкозе и нарушает синтез инсулина [5]. После введения аллоксана у животных быстро развивается стойкая гипергликемия. В настоящее время из двух «химических» моделей чаще используют стрептозотоциновую, так как СТЗ более избирательно действует на β -клетки и менее токсичен для других клеток организма. С помощью СТЗ можно вызвать частичную гибель β -клеток и спровоцировать «умеренно выраженный» СД. Кроме того, аллоксан менее стабилен в растворах и оказывает токсическое действие на гепатоциты.

Крысы BB/Wor

У склонных к развитию СД крыс BB/Wor отсутствуют Т-лимфоциты, экспрессирующие RT6-аллоантиген, который препятствует аутоиммунной реакции к клеткам собственной поджелудочной железы. У самцов крыс этой линии в возрасте 70–80 дней спонтанно развивается СД1 с абсолютной недостаточностью инсулина/С-пептида, так что им необходима ежедневная инсулинотерапия. Нарушения нервной проводимости развиваются спустя 2 нед от начала заболевания, а через 4 мес наблюдаются потеря нервных волокон и структурные изменения в икроножном нерве [6]. После развития СД животных можно наблюдать более года, поддерживая инсулином необходимый уровень гликемии. Ключевым преимуществом модели BB/Wor является максимальное приближение к естественному развитию СД1. Однако такие животные довольно дороги, а уход за ними трудоемок.

Модели СД у мышей

Преимуществом мышинных моделей СД является возможность использования разных генетических линий, имитирующих различные механизмы развития патологии. Недостатком же является небольшой размер животных, что требует применения специальных экспериментальных техник.

СД может быть смоделирован у мышей как инбредных, так и аутбредных линий однократным введением СТЗ в дозе 150–200 мг/кг или последовательным в течение нескольких дней его введением по схеме 90+90, 85+70+55 или 100+40+40 мг/кг. Наиболее удачными моделями на сегодняшний день являются линии Swiss—Webster (аутбредные), C57/B16 и CD1 (инбредные). Снижение скорости проведения по нервному волокну, нарушение ответа в сенсорных тестах, потеря нервных волокон происходит на 2–8-й неделе СД. Спустя несколько месяцев возникают истончение миелиновой оболочки и аксональная атрофия. После введения СТЗ у мышей может восстановиться эугликемия, обусловленная пролиферацией остаточных β -клеток, но в отсутствие инсулинотерапии смертность животных достаточно высока.

Существует две основные генетические мышинные модели СД1 NOD (non-obese diabetic) и Akita

[7—9]. NOD отличаются спонтанным развитием аутоиммунного диабета; у мышей Akita наблюдается мутация в гене инсулина. Сроки развития нейропатии у мышей этих линий недостаточно выяснены. У мышей линии Akita развивается средняя или тяжелая нейропатия. Соответствующих животных дорого и трудно содержать; им необходимо ежедневное введение инсулина.

Экспериментальные модели СД2 у крыс

Крысы линии Zucker

Крысы линии Zucker — стандартная модель для изучения метаболического синдрома и СД2. При спонтанной рецессивной мутации *fa* в гене *Lepr* гипоталамический рецептор лептина содержит пролин вместо глутамина. Лептин теряет способность взаимодействовать со своим рецептором, что приводит к отсутствию насыщения, и крысы едят в течение всего периода бодрствования [10]. В возрасте 8—10 нед у них развиваются ожирение и гипергликемия [11, 12]. Данную линию крыс использовали для изучения механизмов развития болевой нейропатии [13, 14] и для оценки эффективности различных методов лечения ДПН [15—19].

Крысы линии Torii с спонтанным развитием СД

В 1988 г. у 5-годовалых крыс линии Sprague—Dawley (SD), страдающих ожирением, развились полидипсия, полиурия и глюкозурия. Для закрепления данной линии животные были скрещены с молодыми самками того же штамма и было получено первое поколение крыс с СД. В 1991 г. у некоторых самцов этой колонии в возрасте 4—5 мес спонтанно развился СД с глюкозурией. В 1997 г. был получен новый инбредный штамм крыс, страдающих ожирением и СД2. Эта линия крыс получила название Torii (SDT) [20]. В настоящее время дистрибьютором крыс линии Torii является «Clea Japan, Inc.» (Токио, Япония). В процессе селекции штамма распространенность СД2 у крыс-самцов в генерации F4 составила 90%, в генерации F9 и последующих — 100%. В генерации F7 СД развивается примерно у 4-месячных самцов. Выживаемость животных с гипергликемией без инсулинотерапии среди самцов к 65 нед составляет 92%, среди самок — 97% [21]. Гликемия натощак значимо увеличивается, достигая к 30 нед 38 ммоль/л (700 мг/дл) и более. У животных регистрируются полидипсия, полифагия, полиурия, глюкозурия. Гипергликемия в большей степени обусловлена снижением секреции инсулина, чем инсулинорезистентностью [22]. На 35-й неделе и позже отмечается значимое увеличение уровня гликированного гемоглобина, степени протеинурии, уровней мочевины и триглицеридов в крови [21]. Таким образом, линия крыс SDT является моделью СД2 с нарушенной секрецией инсулина, но без ожирения.

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН)

Признаки ДПН в эксперименте манифестируют в острую метаболическую фазу, которая чаще всего обратима. На этой стадии замедляется распространение возбуждения по нервному волокну и развивается гипералгезия. При сохранении гипергликемии нарушения прогрессируют и формируются структурные изменения нерва (хроническая «структурная» фаза).

При электрофизиологических исследованиях скорость проведения импульса по двигательному волокну у крыс SDT моложе 6 мес не отличалась от нормальных SD крыс, но к 10-му и 12-му месяцам резко снижалась [20, 23]. Скорость проведения по чувствительному волокну также снижалась. Увеличение содержания сорбитола и фруктозы в нерве и снижение миоинозитола указывает на роль полиолового пути в развитии ДПН. Ранирестат (ингибитор альдозоредуктазы) снижает уровень сорбитола в седалищном нерве и увеличивает скорость проведения импульса по двигательному волокну [24].

При морфометрическом анализе у крыс линий SD и SDT моложе 6 мес не отмечалось нарушений структуры миелина, однако в возрасте 12 мес у крыс SDT регистрировалось снижение миелинизации. Количество кровеносных сосудов в оболочке нерва у животных обеих линий не отличалось, однако у крыс SDT наблюдались окклюзированные и истонченные эпиневральные артериолы. Утолщение интимы, возможно, приводит к снижению перфузии нерва, что играет роль в развитии ДПН у SDT крыс. Таким образом, у крыс линии SDT после дебюта СД2 наблюдается ДПН с функциональными и морфологическими изменениями периферических нервов и сосудов [23].

Диабетическая автономная нейропатия (ДАП)

Гастроинтестинальная форма ДАП у крыс проявляется диареей. В диагностических тестах (charcoal propulsion test) у крыс линии SDT на 28-й неделе регистрируется усиление моторики желудочно-кишечного тракта [25]. У них увеличены масса тонкой кишки и слизистых оболочек, а также диаметр просвета и высота ворсинок [26].

Крысы линии Zucker Sprague—Dawley

Крысы линии Zucker, как отмечено выше, несут рецессивную мутацию *fa* в гене *Lepr*, что приводит к отсутствию насыщения. Однако у людей, как правило, дефицит рецепторов лептина отсутствует. С учетом этого обстоятельства путем скрещивания крыс линии Sprague—Dawley (с алиментарным ожирением) и крыс линии Zucker получены крысы Zucker Sprague—Dawley (ZDSD). Эти животные предрасположены к ожирению и развитию СД на 15—21-й неделе жизни при высококалорийном питании [27, 28]. У них не нарушен сигнальный путь лептина и накапливается меньше жира. Хроническая гипергликемия

у крыс ZDSD сопровождается повреждением нервов и сосудов, как и в других моделях СД2 [29—32].

Однако хроническая гипергликемия у крыс этой линии не приводит к снижению плотности интра-эпидермальных нервных волокон, хотя и снижает количество клеток Лангерганса в эпидермисе. После дебюта СД у животных уменьшается количество нервов в субэпителиальном слое роговицы (суррогатный маркер диабетической нейропатии). Крысы линии ZDSD с сохраненным сигнальным путем лептина служат хорошей моделью для исследований терапии диабетической нейропатии (ДН).

Крысы линии Goto—Kakizaki (GK)

Крысы линии GK являются одной из лучших моделей ожирения и СД2 [33]. У крыс этой линии на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и дефицита инсулина развивается повреждение периферических нервов, прогрессирующее при нарастании гипергликемии. Нормализация гликемии улучшает состояние нервов. У крыс линии GK наблюдалось также повреждение нервов роговицы [34]. Предполагается, что повреждение нервов роговицы способствует развитию диабетической кератопатии у пациентов с СД.

Крысы линии Biobreeding Zucker (BBZDR/Wor)

Крысы линии BBZDR/Wor были получены путем скрещивания резистентных к развитию СД крыс BB/Wor с крысами линии Zucker (дефект рецепторов лептина и инсулинорезистентность) [35]. Линия BBZDR/Wor также характеризуется развитием СД у самцов в возрасте 70—80 дней. Однако диабету у них предшествует ожирение, что позволяет считать это моделью СД2. У этих крыс наблюдаются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, дислипидемия и (на поздних сроках) артериальная гипертензия. Снижение скорости распространения возбуждения по нервному волокну и терминальная гипертония развиваются уже к концу 4-й недели заболевания. Структурные изменения, включая потерю волокон икроножного нерва, качественно отличаются от таковых в модели BB/Wor. Основным преимуществом линии BBZDR/Wor является спонтанное развитие гипергликемии, которая длительно сохраняется [6, 35]. К недостаткам модели относится стоимость животных и необходимость инсулинотерапии.

Otsuka Long-evans Tokushima Fatty Rats (OLETF)

У крыс OLETF в возрасте 10 мес отмечено значительное снижение тепловой чувствительности и скорости проведения нервного импульса по двигательному волокну [36]. Включение в рацион сахарозы приводило к прогрессированию ДПН, снижению кровотока в седалищном нерве и активности в нем Na^+ , K^+ -АТФазы [37].

Заключение

На съезде Европейской группы по изучению ДН были сформулированы минимальные требования к дизайну экспериментальных исследований с оценкой влияния нарушений углеводного обмена на развитие ДПН [3]. Следует рандомизировать животных в группах и подбирать нужное их количество для обеспечения статистически и биологически значимых результатов. Важно анализировать исследуемые параметры до индукции СД, а также предусматривать сопоставимую по возрасту и полу группу контроля. Необходимо проводить динамическую оценку массы тела, уровня глюкозы в крови, гликированного гемоглобина и, в зависимости от типа СД, измерять артериальное давление, содержание инсулина и липидов в крови. Исследователи должны указывать условия содержания животных (светлое время суток, продолжительность сна/бодрствования, особенности рациона, количество животных в клетке). План статистического анализа с определением конечных точек исследования должен оставаться неизменным, учитывая и положительные и отрицательные результаты работы. Диагностика ДПН в экспериментальной группе должна проводиться в сравнении с контрольной и подтверждаться наличием как минимум двух из трех исследуемых параметров: поведенческих тестов, скорости проведения импульса по нервному волокну и/или морфологии нервов. Учитывая стремительно растущую заболеваемость преимущественно СД2, необходимо проводить больше экспериментальных исследований на моделях именно этого типа СД2, сопровождающегося гиперлипидемией и другими метаболическими нарушениями, а также артериальной гипертензией.

Важнейшим аспектом доклинических исследований является определение четких критериев инструментальной диагностики ДПН для своевременного выявления обратимых и необратимых функциональных нарушений, а также морфологических изменений на клеточном уровне. Моделирование дистальной ДПН у животных позволяет анализировать различные стороны патогенеза этого распространенного осложнения СД и открывает возможность поиска и разработки новых лекарственных препаратов.

Дополнительная информация

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

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 161510365).

Участие авторов: поиск и анализ информации в международных базах данных, написание текста публикации — Абдульвапова З.Н., Артемова Е.В., Горбачева А.М., написание текста публикации, редактирование рукописи — Галстян Г.Р., Гаврилова С.А., Токова А.Ю.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790-1795. doi: 10.2337/diacare.26.6.1790
- Ziegler D, Strom A, Lobmann R, et al. High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *J Diabetes Complications*. 2015; 29(8):998-1002. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.008
- Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):77-87. doi: 10.1111/jns5.12072
- Davidson E, Coppey L, Lu B, et al. The roles of streptozotocin neurotoxicity and neutral endopeptidase in murine experimental diabetic neuropathy. *Exp Diabetes Res*. 2009;2009:431980. doi: 10.1155/2009/431980
- Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216-226. doi: 10.1007/s00125-007-0886-7
- Sima AA, Zhang W, Xu G, et al. A comparison of diabetic polyneuropathy in type II diabetic BBZDR/Wor rats and in type I diabetic BB/Wor rats. *Diabetologia*. 2000;43(6):786-793. doi: 10.1007/s00125005137
- Sullivan KA, Hayes JM, Wiggin TD, et al. Mouse models of diabetic neuropathy. *Neurobiol Dis*. 2007;28(3):276-285. doi: 10.1016/j.nbd.2007.07.022
- Choeiri C, Hewitt K, Durkin J, et al. Longitudinal evaluation of memory performance and peripheral neuropathy in the Ins2C96Y Akita mice. *Behav Brain Res*. 2005;157(1):31-38. doi: 10.1016/j.bbr.2004.06.005
- Chang H-J, Gurley SB. *Assessment of Diabetic Nephropathy in the Akita Mouse*. In: Joost HG, Al-Hasani H, Schürmann A, editors. *Animal Models in Diabetes Research*. New York: Humana Press; 2012;17-29. doi: 10.1007/978-1-62703-068-7
- Schmidt I. Metabolic diseases: the environment determines the Odds, even for genes. *News Physiol Sci*. 2002;17(3):115-121. doi: 10.1152/nips.01380.2001
- Clark JB, Palmer CJ, Shaw WN. The Diabetic Zucker Fatty Rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1983;173(1):68-75. doi: 10.3181/00379727-173-41611
- Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Peterson RG. Analysis of the Zucker Diabetic Fatty (ZDF) type 2 diabetic rat model suggests a neurotrophic role for insulin/IGF-I in diabetic autonomic neuropathy. *Am J Pathol*. 2003;163(1):21-28. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63626-7
- Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011;25(1):1-28. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00801.x
- Lirk P, Flatz M, Haller I, et al. In Zucker diabetic fatty rats, subclinical diabetic neuropathy increases in vivo lidocaine block duration but not in vitro neurotoxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(6):601-606. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182664afb
- Li F, Abatan OI, Kim H, et al. Taurine reverses neurological and neurovascular deficits in Zucker diabetic fatty rats. *Neurobiol Dis*. 2006;22(3):669-676. doi: 10.1016/j.nbd.2006.01.012
- Lupachyk S, Watcho P, Hasanova N, et al. Triglyceride, nonesterified fatty acids, and prediabetic neuropathy: role for oxidative-nitrosative stress. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(8):1255-1263. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.029
- Lupachyk S, Watcho P, Obrosova AA, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2013;247:342-348. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.001
- Oltman CL, Davidson EP, Coppey LJ, et al. Vascular and neural dysfunction in Zucker diabetic fatty rats: a difficult condition to reverse. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(1):64-74. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00814.x
- Oltman CL, Davidson EP, Coppey LJ, et al. Treatment of Zucker diabetic fatty rats with AVE7688 improves vascular and neural dysfunction. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(3):223-233. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00924.x
- Sasase T, Ohta T, Masuyama T, et al. The spontaneously diabetic torii rat: an animal model of nonobese type 2 diabetes with severe diabetic complications. *J Diabetes Res*. 2013;2013:976209. doi: 10.1155/2013/976209
- Shinohara M, Masuyama T, Shoda T, et al. A new spontaneously diabetic non-obese Torii rat strain with severe ocular complications. *Int J Exp Diabetes Res*. 2000;1(2):89-100. doi: 10.1155/edr.2000.89
- Masuyama T, Komeda K, Hara A, et al. Chronological characterization of diabetes development in male spontaneously diabetic Torii rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314(3):870-877. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.18
- Yamaguchi T, Sasase T, Mera Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy in spontaneously diabetic Torii-Lepfra (SDT Fatty) rats. *J Vet Med Sci*. 2012;74(12):1669-1673. doi: 10.1292/jvms.12-0149
- Matsumoto T, Ono Y, Kuromiya A, et al. Long-term treatment with ranirestat (AS-3201), a potent aldose reductase inhibitor, suppresses diabetic neuropathy and cataract formation in rats. *J Pharmacol Sci*. 2008;107(3):340-348. doi: 10.1254/jphs.08071FP
- Yamada K, Hosokawa M, Fujimoto S, et al. The spontaneously diabetic Torii rat with gastroenteropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(2):127-134. doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.034
- Sasase T, Morinaga H, Yamamoto H, et al. Increased fat absorption and impaired fat clearance cause postprandial hypertriglyceridemia in spontaneously diabetic Torii rat. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(1):8-15. doi: 10.1016/j.diabres.2007.02.020
- Davidson EP, Coppey LJ, Holmes A, et al. Characterization of diabetic neuropathy in the Zucker diabetic Sprague-Dawley rat: a new animal model for type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2014;2014:714273. doi: 10.1155/2014/714273
- Gonzalez AD, Gallant MA, Burr DB, Wallace JM. Multiscale analysis of morphology and mechanics in tail tendon from the ZDSD rat model of type 2 diabetes. *J Biomech*. 2014;47(3):681-686. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.11.045
- Coppey L, Davidson E, Lu B, et al. Vasoepitaxial inhibitor il-epatril (AVE7688) prevents obesity- and diabetes-induced neuropathy in C57Bl/6J mice. *Neuropharmacology*. 2011;60(2-3):259-266. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.09.008
- Coppey LJ, Gallett JS, Davidson EP, et al. Changes in endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity and vascular relaxation of epineurial arterioles of the sciatic nerve in ZDF-obese diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(1):49-56. doi:10.1002/dmrr.257
- Davidson EP, Coppey LJ, Calcutt NA, et al. Diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats causes microvascular and neural dysfunction. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(4):306-318. doi: 10.1002/dmrr.1088
- Oltman CL, Coppey LJ, Gallett JS, et al. Progression of vascular and neural dysfunction in sciatic nerves of Zucker diabetic fatty and Zucker rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(1):E113-E122. doi: 10.1152/ajpendo.00594.2004
- Akash M, Rehman K, Chen S. Goto-kakizaki rats: its suitability as non-obese diabetic animal model for spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(5):387-396. doi: 10.2174/15733998113099990069

34. Wang F, Gao N, Yin J, Yu FS. Reduced innervation and delayed re-innervation after epithelial wounding in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Am J Pathol*. 2012;181(6):2058-2066. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.029
35. Tirabassi RS, Flanagan JF, Wu T, et al. The BBZDR/Wor Rat Model for investigating the complications of type 2 diabetes mellitus. *ILAR Journal*. 2004;45(3):292-302. doi: 10.1093/ilar.45.3.292
36. Kamenov Z, Higashino H, Todorova M, et al. Physiological characteristics of diabetic neuropathy in sucrose-fed Otsuka long-evans Tokushima fatty rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28(1):13-18. doi: 10.1358/mf.2006.28.1.962772
37. Nakamura J, Hamada Y, Sakakibara F, et al. Physiological and morphometric analyses of neuropathy in sucrose-fed OLETF rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51(1):9-20. doi: 10.1016/s0168-8227(00)00205-9

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Артемova Екатерина Викторовна** [Ekaterina V. Artemova, MD]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова 11, [11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2232-4765>; eLibrary SPIN-код: 4649-0765; e-mail: profilaktika@bk.ru
Абдульвапова Зера Нусредовна [Zera N. Abdulvapova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1129-8995>; eLibrary SPIN-код: 4455-5667; e-mail: zera1987@mail.ru;

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN-код: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., проф. [Gagik R. Galstyan, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Yu. Tokmakova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2474-9924>; eLibrary SPIN-код: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Гаврилова Светлана Анатольевна, к.б.н., доц. [Svetlana A. Gavrilova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8776-6062>; eLibrary SPIN-код: 9212-1137; e-mail: sgavrilova@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 18.08.2017. Одобрена к публикации: 11.11.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Абдульвапова З.Н., Артемova Е.В., Горбачева А.М., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Гаврилова С.А. Сравнительная оценка различных моделей дистальной диабетической полинейропатии у крыс: преимущества и недостатки. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 3. — С.188-193. doi: 10.14341/probl9284

TO CITE THIS ARTICLE:

Abdulvapova ZN, Artemova EV, Gorbacheva AM, Galstyan GR, Tokmakova AY, Gavrilova SA. Phenotyping animal models of diabetic peripheral neuropathy in rats: advantages and limitations. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):188-193. doi: 10.14341/probl9284