

40. Warner J. N., Malkawi I., Dhradkeh M., Joshi P. M., Kulkarni S. B., Lazzeri M., Barbagli G., Mori R., Angermeier K. W., Storme O., Campos R., Velarde L., Gomez R. G., Han J. S., Gonzalez C. M., Martinho D., Sandul A., Martins F. E., Santucci R. A. A Multi-institutional Evaluation of the Management and Outcomes of Long-segment Urethral Strictures. *Urology*, 2015, vol. 85, no. 6, pp. 1483–1488.

41. Wessells H., Morey A. F., McAninch J. W. Combined tissue transfer techniques in the single stage reconstruction of complex anterior urethral strictures. *J. Urol.*, 1996, vol. 155, pp. 502–505.

42. Zimmerman W. B., Santucci R. A. Buccal mucosa urethroplasty for adult urethral strictures. *Indian J. Urol.*, 2011, vol. 27, no. 3, pp. 364–370.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки)

УДК 616.43

DOI 10.17021/2019.14.3.45.57

© М.А. Самоотруева, М.У. Сергалиева, 2019

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

*Самоотруева Марина Александровна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

*Сергалиева Мариям Утежановна*, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

В обзоре рассмотрены методы экспериментального моделирования сахарного диабета у лабораторных животных. Приведены научные литературные данные, раскрывающие вопросы разработки экспериментальных моделей сахарного диабета, а также нарушений, развивающихся при данном патофизиологическом процессе со стороны различных функциональных систем организма. Дана характеристика различных экспериментальных моделей сахарного диабета на животных (хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная и генетическая). Показано, что на фоне сахарного диабета изменяется функциональное состояние иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

**Ключевые слова:** эндокринная система, экспериментальная модель, экспериментальные животные, сахарный диабет, аллоксан, стрептозотоцин, дитизон.

## **DIABETES MELLITUS: FEATURES OF EXPERIMENTAL MODELLING**

*Samotrueva Marina A.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

*Sergaliev Mariyam U.*, Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

This review examines experimental modelling methods for diabetes mellitus in laboratory animals. There are presented scientific literary data revealing the development of experimental models of diabetes mellitus, as well as disorders developing in this pathophysiological process by various functional systems of the organism. The characteristics of various experimental models of diabetes mellitus in animals (surgical, chemical, endocrine, immune and genetic) are given. The functional state of immune, cardiovascular, nervous and other systems is shown to change against the background of diabetes mellitus.

**Key words:** endocrine system, experimental model, experimental animals, diabetes, alloxan, streptozotocin, dithizone.

В последние десятилетия одной из важнейших и актуальных медико-социальных проблем современного человечества являются заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб и др.) [11, 16, 24, 29, 49].

Заболевания эндокринной системы развиваются вследствие гиперфункции, гипофункции либо дисфункции эндокринных органов и требуют безотлагательного лечения с применением лекарственных средств. В связи с этим особый интерес вызывает поиск экспериментальных моделей эндокринных заболеваний с целью изучения и анализа фармакологических свойств новых соединений, а также достоверного выявления особенностей в механизме действия уже известных лекарственных средств.

Сегодня одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний является сахарный диабет (СД). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, данной патологией во всем мире страдают более 180 млн человек, ожидается, что к 2025 г. это число вырастет до 380 млн [9, 36, 47]. СД – хроническое заболевание, которое характеризуется относительной или абсолютной инсулиновой недостаточностью, что приводит к гипергликемии, способствующей развитию различных осложнений (нейропатия, нефропатия и ретинопатия, сердечно-сосудистые заболевания и др.). В соответствии с современной классификацией выделяют СД первого типа (СД1) и СД второго типа (СД2), которые имеют многочисленные клинические, иммунологические и генетические различия [2]. СД1 (инсулинозависимый диабет, ювенильный диабет) – заболевание эндокринной системы, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В основе патогенетического механизма развития СД1 лежит недостаточность выработки инсулина эндокринными  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, вызванное их разрушением под влиянием разных патогенных факторов (вирусная инфекция, стресс, аутоиммунные заболевания и др.) [2].

СД2 (инсулиннезависимый диабет) – метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или механизмов его взаимодействия с клетками тканей. СД2 относят к мультифакториальным заболеваниям, развитие которых обусловлено взаимодействием наследственных факторов и факторов внешней среды [4]. Согласно современным представлениям, в патогенезе СД2 ключевую роль играют два механизма: 1) нарушение секреции инсулина  $\beta$ -клетками; 2) повышенная периферическая резистентность к действию инсулина (снижение периферического захвата глюкозы печенью или повышение продукции глюкозы).

Принимая во внимание тот факт, что в настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости СД, большое значение для изучения вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики данного заболевания имеет разработка экспериментальных моделей у лабораторных животных. При выборе экспериментальной модели необходимо учитывать ее адекватность, валидность, биоэтичность, чувствительность к различным физиологическим, фармакологическим, генетическим и иным манипуляциям.

К настоящему времени создано множество моделей экспериментального СД, основные из них – хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная и генетическая [23, 37, 49].

В методике *хирургической модели* используется полное или частичное удаление поджелудочной железы (панкреатический СД). Первый вариант хирургической модели СД был воспроизведен в 1889 г. О. Минковским и Ж. ван Мерингом, которые вызвали диабет у собак путем удаления поджелудочной железы и установили, что необходимым фактором для развития СД является недостаточность секреции инсулина. Ученые наблюдали у животных с СД глюкозурию в сочетании с полиурией, выраженный голод, потерю веса и астению. Уровень сахара в крови экспериментальных животных был повышен, отмечалась ацетоноурия, запас гликогена в органах практически исчезал [2, 23].

В современной экспериментальной диабетологии широкое применение нашли *химические модели* СД, которые могут быть индуцированы химическими препаратами (аллоксан, стрептозотцин, дитизон и др.), избирательно воздействующих на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса [46, 47].

*Аллоксановый* СД развивается при однократном введении животным аллоксана, способного избирательно уничтожать  $\beta$ -клетки, и накапливается в них посредством поглощения с помощью транспортера GLUT-2 глюкозы, вызывая окисление ДНК и белков за счет образования активных форм кислорода, что приводит к деструкции, уменьшению количества  $\beta$ -клеток и в итоге к диабетогенному эффекту. При аллоксановом диабете наблюдается экспериментальная картина, соответствующая развитию СД1: снижено содержание инсулина в крови и поджелудочной железе, гликогена в печени, повышена чувствительность тканей к экзогенному инсулину, а также отмечается жировое истощение и снижается синтез белка [2, 22, 50].

Развитие сахарного диабета и нарушения, происходящие при данном патофизиологическом процессе со стороны различных систем организма, подтверждены результатами многочисленных экспериментальных исследований [40, 42]. Установлено, что у крыс с аллоксановым СД наблюдается гипергликемия, сопровождающаяся увеличением активности ферментов (аспаратаминотрансферазы,

аланинаминотрансферазы), концентраций креатинина, билирубина, мочевины, потерей веса [3, 48]. В научной литературе имеются экспериментальные данные, отражающие состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови и изменение биохимических параметров функциональной системы детоксикации у крыс при моделировании аллоксанового диабета путем однократного внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 17 мг/100 г (в течение 30 дней) [3]. По данным хемилюминесценции было выявлено усиление интенсивности процессов свободнорадикального окисления в крови, сердце, печени и почках. Аллоксановый СД у животных сопровождался снижением числа тиоловых групп, что подтверждает нарушение регенерации низкомолекулярных антиоксидантных факторов у крыс в условиях окислительного стресса, вызванного развитием аллоксанового диабета [22, 37].

Л.Д. Смирновым с соавторами (2004) после предварительной 24-часовой пищевой депривации при свободном доступе к воде в течение 2 недель у крыс был смоделирован СД путем однократного внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 135 мг/кг. Установлено, что на фоне экспериментального аллоксанового диабета отмечается гипергликемия, активация свободно-радикальных процессов, нарушения в липидном обмене атерогенного характера, в белковом обмене [32].

По результатам исследования, проведенного на мышях с аллоксан-индуцированным СД (однократное подкожное введение аллоксана тетрагидрата в дозе 150 мг/кг), установлено, что на 10 сутки наблюдается выраженная гипергликемия, развивается окислительный стресс, который приводит к нарушению равновесия про- и антиоксидантного баланса (увеличение перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровня каталазы и уменьшение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови животных) [44]. Кроме того, на 10 сутки после введения аллоксана в крови у животных снижалось содержание уровня натрия, калия, меди, железа и цинка, увеличивалась концентрация кальция, но при этом величина калий-кальциевого коэффициента уменьшилась, что влечет за собой нарушение биоэлементного обмена [2, 44].

Получены значимые экспериментальные данные о роли контринсулярных и инсулярных гормонов в патофизиологических процессах, развивающихся при СД. На крысах инбредной линии Wistar-Kyoto был смоделирован инфаркт миокарда на фоне аллоксанового СД (введение водного раствора аллоксана подкожно в дозе 200 мг/кг). Для повышения чувствительности  $\beta$ -клеток к аллоксану все животные предварительно 2 суток голодали. Исследование показало, что нарушение ПОЛ, а также энергетического обмена кардиомиоцитов, с усилением патологического влияния контринсулярных гормонов надпочечников (кортикостерон) и щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин), усугубляют течение острого инфаркта миокарда у крыс и усиливают проявление сердечной недостаточности, а также снижают адаптационный резервуар миокарда [21].

Показано, что при моделировании путем однократной внутрибрюшинной инъекции аллоксаном в дозе 120 мг/кг реализация цитотоксического его эффекта происходит за счет действия свободных радикалов и окисления SH-групп белков, что приводит к некрозу; а также за счет нарушения гомеостаза кальция и дестабилизации мембран митохондрий с последующей активацией каспазного каскада без участия белка p53, что активировывает апоптоз [27].

Учеными Южно-Уральского государственного медицинского университета были получены результаты, свидетельствующие о том, что в условиях экспериментального аллоксанового диабета, созданного однократным внутрибрюшинным введением аллоксана моногидрата в дозе 163 мг/кг, у неллинейных крыс обоего пола через 17 дней развиваются отчетливые признаки аффективных расстройств на фоне выраженной гипергликемии. В условиях теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» поведение крыс с аллоксановым СД сопровождалось проявлениями тревоги и снижением общей двигательной активности. В тесте Порсолт у лабораторных животных на фоне аллоксанового диабета развивалось состояние, гомологичное депрессии у человека. Авторы предполагают, что выявленные у животных с СД тревожно-депрессивные расстройства обусловлены развитием диабетической энцефалопатии [7].

Наряду с аллоксановой моделью СД, широко используется стрептозотоциновая экспериментальная модель. *Стрептозотоциновый* СД моделируют введением в организм животных синтетического препарата стрептозотоцина, способного селективно проникать в  $\beta$ -клетки поджелудочной железы за счет переносчика GLUT-2 [8, 37, 50]. Механизм действия стрептозотоцина обусловлен алкилирующей активностью его метильной группы, которая подавляет синтез ДНК, что приводит к гибели  $\beta$ -клеток, усиливающейся активацией свободнорадикального окисления, связанного с генерацией пероксинитрита из избыточно образующегося оксида азота, донатором которого является нитрозогруппа стрептозотоцина [1, 18, 52]. Развитие стрептозотоцинового диабета демонстрируется гипергликемией, ацетоноурией, снижением веса и изменением шерстяного покрова животных (серая и

тусклая шерсть), появлением многочисленных геморрагий и некротизированных участков на коже, конечностях и хвосте, а также сопровождается выраженной полидипсией и полиурией. Кроме того, отмечаются поражения век и конъюнктивы, помутнение зрачка и склеры, с большим количеством кровоизлияний различной величины [41, 45]. Аналогичные изменения наблюдаются при моделировании стрептозотоцинового СД путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина 65 мг/кг с предварительным (за 15 мин) введением никотинамида (интраперитонеально – 230 мг/кг) [34].

Доказано, что при моделировании у крыс стрептозотоцин-индуцированного СД путем дробного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 12 мг/кг/сут в течение 5 дней (суммарная доза – 70 мг/кг), вызывает гибель  $\beta$ -клеток, обусловленную развитием аутоиммунного процесса, характерного для СД1 у людей [17]. Г.Н. Скалецкой с соавторами (2018) установлено, что внутрибрюшинное дробное введение стрептозотоцина в дозе 70 мг/кг в течение 5 суток обеспечивает получение стабильной модели СД у крыс при практическом отсутствии их потери в процессе эксперимента [30].

Показано, что смоделированный СД2 на крысах-самцах линии Wistar путем внутримышечного введения раствора протамин сульфата в дозе 18 мг/кг дважды в день в течение 2 недель приводит к существенным изменениям воспалительно-дистрофического характера, обусловленным нарушениями кровообращения в сетчатке глаза экспериментальных животных [6].

На экспериментальной модели патологии у крыс-самцов линии Wistar, создаваемой однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг, спустя 15 мин после введения никотинамида в дозе 230 мг/кг (внутрибрюшинно) установлено, что продолжительный (14 недель) экспериментальный стрептозотоцин-индуцированный диабет сопровождается стойкими изменениями углеводного обмена (гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина HbA1), увеличением уровня ретикулоцитов, свидетельствующие о развитии диабета у животных. Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании с применением маркера PGP 9.5 у крыс-самцов наблюдается диабетическая нейропатия, которая выражается в снижении плотности нервных волокон за счет аксональной дегенерации, демиелинизации и очагового некролиза [14, 23].

На основании проведенного патогистологического исследования в поджелудочной железе крыс-самцов линии Wistar экспериментальным СД2, индуцированным путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина с никотинамидом (65/230 мг/кг), выявлено, что при развитии диабета наблюдается гипергликемия, очаговое полнокровие, уменьшаются размеры и количество панкреатических островков, а также относительная площадь инсулин-позитивного материала  $\beta$ -эндокриноцитов [38].

В экспериментах на крысах Wistar был смоделирован СД путем внутрибрюшинного введения натошак 1 раз в неделю стрептозотоцина, разведенного в 0,5 мл 0,1 М цитратного буфера (рН 4,5) в дозе 25 мг/кг в течение 50 суток [5]. Установлено, что при развитии стрептозотоцинового СД у животных формируются признаки диабетической кардиомиопатии, что демонстрировалось гистоструктурными изменениями в миокарде; изменениями электрокардиограммы и биохимических показателей сыворотки крови. Кроме того, развитие стрептозотоцинового диабета сопровождалось повышением активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), что является достоверным маркером повреждения печени [5].

Исследователи Омского государственного медицинского университета провели моделирование СД у беспородных белых крыс по методу В. Portha (1979) путем введения новорожденным крысам стрептозотоцина (внутривенно 100 мкг/г в 25 мкл цитратного буфера) в сочетании с обогащенной липидами диетой (белки – 8 %, жиры – 30 %, углеводы – 62 % от общей суточной калорийности) [51]. В ходе эксперимента установлено, что на 2 суток у животных наблюдалась глюкозурия и тенденция к снижению массы тела. Развивающийся диабет у крыс напоминал по течению СД2 у человека, что подтверждалось повышением гликемии и гликированного гемоглобина при сохраненной секреции С-пептида. Моделирование СД по методу В. Portha в комплексе с гиперкалорийной диетой сопровождалось повышенным содержанием лактата и пирувата в сыворотке крови крыс. Кроме того, у диабетических животных по периферии сосудов эластического и мышечно-эластического типа наблюдалась инфильтрация преимущественно лимфоидными элементами, что свидетельствовало о нарушении структурно-метаболического гомеостаза в этих зонах с развитием иммунной и воспалительной реакции по периферии сосуда. В миокарде крыс с моделью стрептозотоцинового диабета, с одной стороны, развивались дистрофические изменения кардиомиоцитов, а с другой – наличие кардиосклероза, ожирение сердца и псевдогипертрофии [2, 4, 15].

Показано, что развивающийся окислительный стресс, индуцированный гипергликемией в жировой ткани крыс линии Wistar при стрептозотоциновом (инъекция стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг,

внутрибрюшинно) и аллоксановом (4-кратная инъекция аллоксана в дозе 90 мг/кг, внутрибрюшинно) СД1, обусловлен повышением экспрессии мРНК гена ксантиндегидрогеназы и постраницсионной окислительной модификацией ксантиндегидрогеназной активности в ксантиноксидазную [12].

О.А. Пивоваровой (2013) было изучено состояние эпителиального пласта бронхиального дерева на белых крысах-самцах Wistar с моделью стрептозотоцинового диабета, полученного путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в 0,1 М цитратном буфере в дозе 60 мг/кг. В ходе исследования отмечены атрофические преобразования, сопровождающиеся метаплазией и дисплазией эпителиального пласта у крыс с СД, что свидетельствовало о нарушении функциональной активности бронхиальной выстилки животных в результате углеводных дистрофических преобразований мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева [26].

Учеными Волгоградского государственного медицинского университета совместно с исследователями Волгоградского медицинского научного центра в условиях длительного стрептозотоцинового СД, смоделированного на нелинейных крысах-самцах путем однократного внутривенного введения стрептозотоцина, растворенного в 0,1 М цитратном буфере в дозе 45 мг/кг, были обнаружены выраженные изменения в клубочках в виде начальных процессов гломерулосклероза [31].

Проведенные исследования на половозрелых крысах-самцах породы Wistar, на которых моделировали стрептозотоциновый диабет однократным внутрибрюшинным введением раствора стрептозотоцина в 0,85 % водном растворе NaCl в дозе 50 мг/кг после 12-часового голодания, свидетельствуют о формировании стойкой активации глюкокортикоидной функции надпочечников и нарушении стресс-реактивности у крыс с экспериментальным диабетом [25].

Одной из экспериментальных химических моделей СД является использование дитизона. *Дитизиновый СД* («цинковый» диабет) развивается при введении животным дитизона (дифенилтиокарбазона) – вещества, связывающего цинк и, таким образом, нарушающего депонирование и секрецию инсулина. Цинк является составной частью каталитически активного центра ряда ферментов: дегидрогеназы, карбоксипептидазы и трансфорилазы [2]. Гистохимическими методами показано, что цинк тесно функционирует с инсулином непосредственно в секреторных гранулах, образуя специфические нерастворимые комплексы депонированного гормона. Под воздействием стимуляторов секреции инсулина происходит изменение характера связи и нерастворимый Zn-инсулиновый комплекс становится растворимым. При введении глюкозы количество цинка в  $\beta$ -клетках уменьшается, почти полностью исчезая при длительной нагрузке глюкозой. Было обнаружено, что любые вещества, вступающие в соединения с цинком и нарушающие его связь с инсулином, могут обладать диабетогенным действием [20, 23]. Таким образом, дитизон блокирует цинк в панкреатических островках, что приводит к разрушению  $\beta$ -клеток. Оптимальным объектом для изучения дитизинового диабета являются кролики, хотя удавалось вызвать его и у мышей [23]. Предварительное голодание животных в течение 1–2 суток значительно повышает их чувствительность к дитизону, как и к остальным диабетогенным веществам. Через 24–28 ч появляется вторичная гипогликемия и развивается диабет, характеризующийся стойкой гипергликемией, гликозурией, полиурией, полидипсией и полифагией [23].

Экспериментальный дитизиновый диабет у кроликов получают путем внутривенного введения дитизона. Так, проведено исследование по определению моделей СД, оптимальных для изучения сосудистых или нейродегенеративных изменений в сетчатке глаз кроликов породы Шиншилла (внутривенное введение дитизона), крыс линии Wistar и мышей линии CBA/C57BlxK/F1 (введение стрептозотоцина) [19]. Показано, что у крыс и мышей во всех сроках наблюдения в сетчатке сохранялась типичная слоистость, а также не были заметны существенные изменения толщины слоев и их клеточного состава. Через 16–17 недель эксперимента нейродегенерация сетчатки была четко выражена и гистологически легко выявлялась у кроликов с дитизиновым диабетом: число нейронов наружного и внутреннего ядерных слоев уменьшилось в несколько раз, что привело к их истончению, вследствие чего нейроны ядерных слоев часто перемешивались между собой. Фоторецепторный слой был также истончен вплоть до его полного отсутствия, а на месте слоя пигментного эпителия располагались его остатки. Значительное количество ганглиозных клеток отсутствовало или проявляло признаки дегенерации [2, 19].

*Эндокринные модели СД* основаны на действии контринсулярных гормонов. Для создания эндокринной модели диабета применяется длительное введение гормонов аденогипофиза – соматотропного, адренокортикотропного гормонов, вызывающих *гипофизарный* диабет, и введение глюкокортикоидов, вызывающих *стероидный* диабет. Моделирование этим путем осложняется тем, что, кроме гипофиза и надпочечников, многие железы внутренней секреции (щитовидная, поджелудочная железа) также влияют на углеводный обмен и могут содействовать развитию СД. Длительное

введение соматотропного гормона в организм усиливает образование в печени глюкозы из аминокислот и жиров, а также ингибирует потребление глюкозы тканями. Гипергликемическое действие соматотропного гормона оказывает стимулирующее влияние на инсулярные клетки поджелудочной железы, что приводит к истощению  $\beta$ -клеток [43].

Для стероидного диабета характерна начальная гиперинсулинемия, что обусловлено дегрануляцией  $\beta$ -клеток и повышением их митотической активности, снижением чувствительности к инсулину и последующее поражение инсулярного аппарата с возникновением классического синдрома инсулинодефицитного диабета [43]. Проведено исследование на белых нелинейных крысах, на которых моделировали стероидный СД путем внутримышечного введения дексаметазона фосфата из расчета 800 мкг/кг в течение 15 суток [39]. Введение дексаметазона сопровождалось увеличением маломолекулярного диальдегида, уменьшением активности каталазы, веса животных, изменением шерстяного покрова (тусклая, взъерошенная шерсть), а также снижением уровня двигательной активности [39].

В результате экспериментальных исследований А.С. Джакуповой с соавторами (2011) был предложен способ создания модели хронической надпочечниковой недостаточности у мелких лабораторных животных. Модель представляла собой введение белым нелинейным крысам-самкам глюкокортикоидного препарата – дексаметазона, который блокирует синтез стероидных гормонов в надпочечниках, что приводит к постепенной атрофии коры надпочечников животных и развитию хронического гипокортицизма. Дексаметазон вводили внутривентрально в суточной дозе 5 мг/кг в течение 1 месяца. К 10–12 дню эксперимента были обнаружены первые симптомы дефицита гормонов коры надпочечников (снижение мышечной силы, двигательной активности, уменьшение потребления пищи). В ходе морфологического исследования ткани надпочечников крыс выявлено снижение общей толщины коры надпочечника, площади клубочкового и пучкового слоев коры надпочечника, увеличение в цитоплазме числа жировых вакуолей, что не характерно для нормального строения надпочечника. Предлагаемый авторами способ избавляет от необходимости проведения оперативного удаления надпочечника для создания состояния хронического гипокортицизма и позволяет создать модель хронической надпочечниковой недостаточности у мелких лабораторных животных [10].

В методе *иммунной модели* используется введение животным антител против инсулина (иммунный СД). Как известно, одной из причин СД1 является аутоиммунное нарушение, при котором организм вырабатывает антитела против собственного инсулина, а также против клеток островков Лангерганса. В результате возникает аутоиммунное повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводящее к абсолютной недостаточности инсулина в организме. На основе этих процессов экспериментально моделируют СД1 у лабораторных животных путем введения антител. Недостаток данного метода заключается в сложности получения необходимых антител по сравнению с химическими моделями, где получить вещества гораздо проще [2].

В ходе экспериментального исследования на белых крысах-самцах, на которых создавали иммунозависимую модель СД путем однократной подкожной инъекции 0,2 мл полного адьюванта Фрейнда и ежедневных внутривенных инъекций стрептозотоцина в дозе 20 мг/кг в течение 5 дней, выявлено, что в плазме крови крыс с иммунозависимым СД фиксировалось снижение содержания инсулина, что свидетельствовало о выраженном повреждении  $\beta$ -клеток панкреатических островков. Кроме того, у животных при развитии стрептозотоцинового диабета отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация в панкреатических островках, определялся отек междольковой соединительной ткани, уменьшалась площадь, занимаемая  $\beta$ -эндокриноцитами во всех зонах поджелудочной железы, а также в кишечной, желудочной и селезеночной. В условиях моделирования иммунозависимого СД наблюдалась умеренная экспрессия факторов пролиферации в гипертрофированных клетках островков Лангерганса; слабая экспрессия протеинов p53, Bax, MDM2 и Bcl-2 в единичных  $\beta$ -инсулоцитах; усиление экспрессии TRAIL и каспазы 3; увеличение  $\beta$ -эндокриноцитов, находящихся в состоянии апоптоза; набухание митохондрий; кариопикноз; фрагменты разрушенной гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, что свидетельствовало о выраженном необратимом повреждении островкового аппарата поджелудочной железы, а также о возможности активации апоптоза по «внешнему» пути с последующей активацией инициаторных и эффекторных каспаз [33]. Сходные результаты при моделировании стрептозотоцин-индуцированного экспериментального СД были получены В.Б. Писаревым с соавторами (2010) [28].

Р.А. Клесовым с соавторами (2014) для получения СД1 у белых крыс-самцов было предложено заменить внутривентральный метод введения стрептозотоцина на подкожный как более безопасный и удобный, а цитратный буфер, ввиду его токсичности, – на воду для инъекций по следующей схеме: в первый день неполный адьювант Фрейнда (1 мл), во второй день – навеску стрептозотоцина в дозах

15, 20, 25 мг/кг, растворенного в 1 мл воды для инъекций в течение 2 недель с интервалом 24 ч. По результатам эксперимента установлена адекватность полученной модели наличием соответствующего клинического симптома, характерного для СД1, на основании чего создана биологическая модель метаболического синдрома СД1 в виде гангренозного поражения хвостов крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом, аналогичная синдрому диабетической стопы у человека [13].

Установлено, что значительное число эндокринных заболеваний носит наследственный характер. Для скрининга и детального изучения антидиабетических препаратов применяют различные как негенетические, рассмотренные выше, так и *генетические* экспериментальные модели СД, при создании которых используется выведение чистых линий мышей и других животных с наследственно обусловленной формой данной патологии. В последние годы благодаря прогрессу в области генной инженерии получено большое количество животных с генетически детерминированным развитием СД [8, 37]. Так, у мышей линии NOD имеется генетическая предрасположенность к инсулинозависимому СД, определяемая мутациями некоторых генов HLA. NOD-мыши имеют полиморфизм в гене, который кодирует МНС II. Данная линия мышей впервые была выведена для изучения катаракты и часто используется как модель с медленно развивающимся диабетом, имеющим сходство с СД1 человека. В возрасте 4–5 недель у мышей развивается инсулит с последующим развитием субклинической деструкции  $\beta$ -клеток, сопровождающейся инфильтрацией лимфоцитов в область островка. Клинический диабет развивается на 12–30 неделе [37].

Мутантные мыши линии C57BL/KsJYLeprdb/+ несут рецессивный ген *leptinreceptor-Leprdb-(db)* и отвечают всем требованиям экспериментальной генетической модели СД2, так как воспроизводят стадийность течения заболевания и соответствующие патогенетические, функциональные и структурные изменения в организме. Так, доказано, что у мутантных мышей линии C57BL/KsJYLeprdb/+ развитие СД2 проходит в 3 стадии [35]:

- стадия инсулинорезистентности (на 1–2 месяце со дня рождения), при которой наблюдается гипергликемия, гипертрофия и гиперплазия островков Лангерганса в поджелудочной железе;
- стадия выраженных изменений со стороны внутренних органов (на 3–4 месяце со дня рождения), которая характеризуется снижением количества функционирующих  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса, ожирением и недостаточностью иммунной системы (гипоплазия лимфоидной ткани);
- стадия необратимых изменений внутренних органов (на 5–6 месяцах после рождения), когда происходит развитие кахексии, которая заканчивается гибелью животного.

Полученная линия мышей C57BL/KsJYLeprdb/+ может быть использована в качестве адекватной модели СД2 в эксперименте, включая отработку новых способов лечения и профилактики СД2, в том числе и методами клеточной терапии [34, 35].

Таким образом, сегодня в связи с высокой социальной значимостью заболеваний эндокринной системы актуальным остается изучение экспериментальных моделей, которые позволяют выявить закономерности и особенности развития данных патологий и их осложнений, разработать способы лечения и профилактики, а также изучить механизмы действия новых соединений с целью направленного их применения.

В представленном обзоре рассмотрены основные модели экспериментального сахарного диабета и сделан вывод о том, что в настоящее время наиболее распространенными являются модели сахарного диабета, индуцированного стрептозотоцином или аллоксаном. Химические модели сахарного диабета, создаваемые с помощью панкреотоксинов (аллоксана, стрептозотоцина), являются наиболее доступными, относительно легко воспроизводимыми и достаточно валидными экспериментальными моделями диабета.

### Список литературы

1. Байрашева, В. К. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте / В. К. Байрашева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21024>, свободный – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения 27.07.2019.
2. Баранов, В. Г. Экспериментальный сахарный диабет : монография / В. Г. Баранов. – Л. : Наука, 1983. – 240 с.
3. Барышева, Е. В. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы при снижении концентрации дейтерия в организме лабораторных животных с аллоксановым диабетом / Е. В. Барышева // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–3. – С. 457–461.

4. Белоусова, О. Н. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа / О. Н. Белоусова, С. С. Сиротина, Т. И. Якунченко, Н. И. Жернакова // Научные ведомости. Серия : Медицина. Фармация. – 2015. – № 16 (213). – С. 12–19.
5. Виноградов, А. А. Влияние алкилселенонафтиридина на развитие диабетической кардиомиопатии при стрептозотоциновом сахарном диабете / А. А. Виноградов, И. В. Андреева, А. Р. Авад // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2015. – № 4. – С. 33–39.
6. Вит, В. В. Патологические изменения сетчатки глаза крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа и их коррекция оральными гелями с биологически активными веществами / В. В. Вит, О. Ю. Цисельская, Ю. В. Цисельский, А. П. Левицкий // Офтальмология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 49–52.
7. Волчегорский, И. А. Анксиолитическое и антидепрессивное действие эзоксипина, реамберина и мексидола при экспериментальном сахарном диабете / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин, К. Е. Пряхина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – № 5. – С. 52–57.
8. Гвазава, И. Г. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах / И. Г. Гвазава, О. С. Роговая, М. А. Борисов, Е. А. Воротеляк, А. В. Васильев // Acta Naturae. – 2018. – Т. 10, № 1 (36). – С. 25–35.
9. Дедов, И. И. Сахарный диабет : диагностика, лечение, профилактика / И. И. Дедов, М. В. Шестакова; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
10. Джакупова, А. С. Пат. 25023 Рес. Казахстан, А61К 31/573, А61В 10/00 Способ создания экспериментальной модели хронической надпочечниковой недостаточности у мелких лабораторных животных / А. С. Джакупова, А. Т. Маншарипова, Ж. Абылайулы; заявитель и патентообладатель Казахстанско-Российский Медицинский Университет (КРМУ). – № 2010/0592.1; заявл. 07.05.2010; опубл. 15.12.2011. Бюл. № 12.
11. Зяблов, Е. В. Рак щитовидной железы : современные концепции этиологии и патогенеза / Е. В. Зяблов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 37–61.
12. Иванов, В. В. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа : роль ксантинооксидазы адипоцитов / В. В. Иванов, Е. В. Шахристова, Е. А. Степовая, Н. В. Литвяков, Н. А. Перекуча, О. Л. Носарева, Т. С. Федорова, В. В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 134–143.
13. Клесов, Р. А. Оптимизация биомодели сахарного диабета 1 типа / Р. А. Клесов, В. Н. Каркищенко, О. И. Степанова, А. О. Ревякин // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 25–30.
14. Ковалева, М. А. Моделирование на животных «диабетической стопы» на фоне экспериментального стрептозотоцин-индуцированного диабета / М. А. Ковалева, М. Н. Макарова, М. А. Горячева, Я. А. Гущин, В. Г. Макаров, Е. А. Хомутников // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 7. – С. 47–51.
15. Колбина, М. В. Особенности моделирования сахарного диабета 2 типа у крыс / М. В. Колбина, В. И. Чесноков, В. Т. Долгих // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2013. – № 5 (1). – С. 145–147.
16. Кузнецов, Е. В. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности / Е. В. Кузнецов, Л. А. Жукова, Е. А. Пахомова, А. А. Гуламов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – Режим доступа : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 19.07.2019.
17. Кузнецова, Е. Г. Специфическая эффективность микроэмульсионной матричной трансдермальной терапевтической системы инсулина (экспериментальная модель сахарного диабета 1-го типа) / Е. Г. Кузнецова, О. М. Курьлева, Л. А. Саломатина, Г. Н. Скалецкая, Н. Н. Скалецкий, В. И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 40–45.
18. Мазо, В. К. Стрептозотоциновые модели сахарного диабета / В. К. Мазо, Ю. С. Сидорова, С. Н. Зорин, А. А. Кочеткова // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 4. – С. 14–21.
19. Мальцев, Э. В. Новый дифференцированный подход к моделированию диабетической ретинопатии / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Точка зрения. Восток – Запад. – 2016. – № 1. – С. 109–110.
20. Мейрамова, А. Г. Диабетогенные цинксвязывающие бета-цитотоксические соединения / А. Г. Мейрамова // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 2. – С. 8–16.
21. Михайличенко, В. Ю. Патологические особенности сердца у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, осложненным инфарктом миокарда / В. Ю. Михайличенко, А. А. Пилипчук // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 27–37.
22. Можейко, Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета часть 1. Аллоксановый диабет / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 26–29.
23. Можейко, Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета часть II. Хирургический, стрептозотоциновый и дитизоновый диабет / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4 (44). – С. 5–10.

24. Мурашко, Р. А. Дифференцированный рак щитовидной железы: гистологические особенности, молекулярные аспекты и возможности таргетной терапии / Р. А. Мурашко, А. С. Шатохина, А. И. Стукань, Е. В. Дулина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – № 4. – С. 350–353.
25. Пальчикова, Н. А. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников крыс со стрептозотоциновым диабетом в динамике приема мифепристона per os / Н. А. Пальчикова, Н. В. Кузнецова, В. Г. Селятицкая // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 8. – С. 100–104.
26. Пивоварова, О. А. Вариабельность морфофункциональных нарушений бронхиального эпителия у крыс при экспериментальном сахарном диабете / О. А. Пивоварова // *Світ медицини та біології*. – 2013. – № 2. – С. 66–69.
27. Писарев, В. Б. Клеточная гибель  $\beta$ -эндокриноцитов панкреатических островков, обусловленная аллоксановой цитотоксичностью / В. Б. Писарев, Г. Л. Снигур, А. А. Спасов, М. П. Самохина // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2008. – № 4 (20). – С. 24–25.
28. Писарев, В. Б. Ультраструктурные изменения  $\beta$ -клеток панкреатических островков при сахарном диабете на фоне введения БАД диабета / В. Б. Писарев, Г. Л. Снигур, А. А. Спасов, М. П. Самохина, А. Е. Буланов // *Морфологические ведомости*. – 2010. – № 1. – С. 78–81.
29. Руюткина, Л. А. Панкреатогенный сахарный диабет / сахарный диабет типа 3С : современные состояние проблемы / Л. А. Руюткина, Д. С. Руюткин // *Медицинский совет*. – 2018. – № 4. – С. 28–35.
30. Скалецкая, Г. Н. Стрептозотоциновая модель стабильного сахарного диабета / Г. Н. Скалецкая, Н. Н. Скалецкий, Е. А. Волкова, В. И. Севастьянов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 83–88.
31. Смирнов, А. В. Морфологические преобразования почек крыс при экспериментальном моделировании диабетической нефропатии / А. В. Смирнов, А. А. Спасов, Н. Г. Паньшин, О. А. Соловьева, В. А. Кузнецова // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2015. – № 3 (47). – С. 25–27.
32. Смирнов, Л. Д. Возможности фармакологической коррекции метаболических нарушений при экспериментальном диабете препаратами антиоксидантного типа действия / Л. Д. Смирнов, В. И. Инчина, Я. В. Костин, Е. В. Кокорева, Ж. В. Боголюбова // *Биомедицинская химия*. – 2004. – Т. 50, вып. 3. – С. 502–508.
33. Снигур, Г. Л. Лекарственный патоморфоз экспериментального сахарного диабета / Г. Л. Снигур, А. В. Смирнов, А. А. Спасов, М. П. Воронкова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 169–173.
34. Спасов, А. А. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 / А. А. Спасов, М. П. Воронкова, Г. Л. Снигур, Н. И. Чепляева, М. В. Чепурнова // *Биомедицина*. – 2011. – № 3. – С. 12–18.
35. Степанова, О. И. Генетическая модель сахарного диабета 2 типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJYLeprdb/+ / О. И. Степанова, В. Н. Каркищенко, О. В. Баранова, Х. Х. Семенов, Т. Б. Бескова, Т. В. Галахова, Н. А. Онищенко, Н. В. Касинская // *Биомедицина*. – 2009. – № 2. – С. 28–40.
36. Сунцов, Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю. И. Сунцов, Л. Л. Болотская, О. В. Маслова, И. В. Казаков // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 1. – С. 15–18.
37. Титок, Т. Г. Модели сахарного диабета, их выбор и использование в экспериментальных исследованиях / Т. Г. Титок, А. А. Евсеенко, Ф. Аджамиян, В. А. Кордюм // *Биополимеры и клетка*. – 1999. – Т. 15, № 2. – С. 103–108.
38. Тюренков, И. Н. Влияние нового агониста рецептора GPR119, соединения ZB-16 и ситаглиптина на уровень гликемии и инсулина, утилизацию глюкозы и структурные изменения в эндокринной части поджелудочной железы крыс при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа / И. Н. Тюренков, Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин, Е. В. Волотова, А. В. Смирнов, Д. С. Медников, М. А. Шафеев // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – № 4. – С. 32–37.
39. Уланова, Т. В. Изучение сахароснижающей активности липосомальной формы фумарата 3-гидроксипиридина в эксперименте / Т. В. Уланова, В. И. Инчина, С. В. Худойкина, Е. В. Семенова, А. В. Семенов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 3. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24463>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.08.2019.
40. Уланова, Т. В. Исследование метаболической активности некоторых производных 3-гидроксипиридина на экспериментальных моделях диабета : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Т. В. Уланова. – Саранск, 2011. – 20 с.
41. Хейфец, И. А. Изучение гипогликемической активности субетты и росиглитазона на модели стрептозотоцинового диабета у крыс / И. А. Хейфец, А. А. Спасов, М. П. Воронкова, Ю. Л. Дугина, О. И. Эпштейн // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 62–64.
42. Чукаев, С. А. Оценка антиоксидантной и панкреопротекторной активности комплексного растительного средства «Дифитон» в условиях эксперимента / С. А. Чукаев, Н. А. Чекина, А. А. Торопова, Я. Г. Разуваева // *Успехи современной науки и образования*. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 46–50.
43. Чурилов, Л. П. Метаболическая логистика стресса, сахарный диабет и труды Бернардо Альберто Усяя / Л. П. Чурилов, В. И. Утехин // *Педиатр*. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 104–111.

44. Эльбекьян, К. С. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете / К. С. Эльбекьян, А. Б. Муравьева, Е. В. Пажитнева // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 178–181.
45. Arison, R. N. Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin / R. N. Arison, E. I. Ciaccio, M. S. Glitzer, J. A. Cassaro, M. P. Pruss // *Diabetes*. – 1967. – Vol. 16, № 1. – P. 51–56.
46. Etuk, E. U. Animals models for studying diabetes mellitus / E. U. Etuk // *Agric. Biol. J. N. Am.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 130–134.
47. Fazan, S. V. P. Diabetic peripheral neuropathies : a morphometric overview / S. V. P. Fazan, C. C. A. De Vasconcelos, M. M. Valença, R. Nessler, K. C. Moore // *Int. J. Morphol.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 51–64.
48. Iranloye, B. O. Anti-diabetic and anti-oxidant effects of Zingiber officinale on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats / B. O. Iranloye, A. P. Arikawe, G. Rotimi, A. O. Sogbade // *J. Physiol. Sci.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 89–96.
49. Kumar, S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents / S. Kumar, R. Singh, N. Vasudeva, S. Sharma // *Cardiovascular Diabetology*. – 2012. – Vol. 11 (9). – C. 2–13.
50. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 216–226.
51. Portha, B. Chemical diabetes in the adult rat as a spontaneous evolution of neonatal diabetes / B. Portha, L. Picon, G. Rosselin // *Diabetologia*. – 1979. – Vol. 17, № 6. – P. 371–377.
52. Wu, J. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic  $\beta$ cell glucotoxicity / J. Wu, L. J. Yan // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*. – 2015. – Vol. 8. – P. 181–188.

### References

1. Bayrasheva V. K. Modelirovaniye sakharnogo diabeta i diabeticheskoy nefropatii v eksperimente [Experimental modeling of diabetes and diabetic nephropathy]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21024> (accessed 27 July 2019).
2. Baranov V. G. Eksperimental'nyy sakharnyy diabet: monografiya [Experimental diabetes mellitus: monograph]. Leningrad, Nauka [Science], 1983, 240 p.
3. Barysheva E. V. Izmeneniye pokazateley prooksidantno-antioksidantnoy sistemy pri snizhenii kontsentratsii deyteriya v organizme laboratornykh zhivotnykh s alloxanovym diabetom [Change parameters prooxidant-antioxidant system while reducing the concentration of deuterium in laboratory animals with alloxan diabetes]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Fundamental research], 2015, no. 1–3. pp. 457–461.
4. Belousova O. N., Sirotnina S. S., Yakunchenko T. I., Zhernakova N. I. Molekulyarnye i geneticheskie mekhanizmy patogeneza sakharnogo diabeta 2 tipa [Molecular and genetic mechanisms of type 2 diabetes pathogenesis]. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya* [Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy], 2015, no. 16 (213), pp. 12–19.
5. Vinogradov A. A., Andreyeva I. V., Avad A. R. Vliyaniye alkilselenonaftiridina na razvitiye diabeticheskoy kardiomiopatii pri streptozototsinovom sakharnom diabete [Effect of alkylselenonaphthyridine on the development of diabetic cardiomyopathy in streptozotocin diabetes mellitus]. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium* [Science of the young – Eruditio Juvenium], 2015, no. 4, pp. 33–39.
6. Vit V. V., Tsisel'skaya O. Yu., Tsisel'skiy Yu. V., Levitskiy A. P. Patologicheskiye izmeneniya setchatki glaza krysa pri eksperimental'nom sakharnom diabete 2 tipa i ikh korrektsiya oral'nymi gelyami s biologicheskimi aktivnymi veshchestvami [Pathological changes in the retina of rats in experimental type 2 diabetes mellitus and their correction by oral gels with biologically active substances]. *Oftal'mologiya* [Ophthalmology], 2013, vol. 10, no. 4, pp. 49–52.
7. Volchegorskiy I. A., Miroshnichenko I. Yu., Rassokhina L. M., Fayzullin R. M., Pryakhina K. E. Anksioliticheskoye i antidepressivnoye deystviye emoksipina, reamberina i meksidola pri eksperimental'nom sakharnom diabete [Anxiolytic and antidepressant effects of emoxypine, reamberine and mexidol in experimental diabetes mellitus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2017, no. 5, pp. 52–57.
8. Gvazava I. G., Rogovaya O. S., Borisov M. A., Vorotelyak E. A., Vasil'yev A. V. Patogenez sakharnogo diabeta 1 tipa i eksperimental'nyye modeli na laboratornykh gryzunakh [Type 1 diabetes pathogenesis and experimental models on laboratory rodents]. *Acta Naturae*, 2018, vol. 10, no. 1 (36), pp. 25–35.
9. Dedov I. I., Shestakova M. V. Sakharnyy diabet: diagnostika, lecheniye, profilaktika [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical Information Agency], 2011, 808 p.
10. Dzhakupova A. S., Mansharipova A. T., Abylayuly Zh. Sposob sozdaniya eksperimental'noy modeli khronicheskoy nadpocheknikovoy nedostatochnosti u melkikh laboratornykh zhivotnykh [Method of creating experimental model of chronic adrenal insufficiency in small laboratory animals]. Patent KZ, no. 25023, 2011.
11. Zyablov E. V., Chesnokova N. P., Barsukov V. Yu. Rak shchitovidnoy zhelezy: sovremennyye kontseptsii etiologii i patogeneza [Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis]. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki* [Scientific review. Medical Sciences], 2016, no. 3, pp. 37–61.

12. Ivanov V. V., SHakhristova E. V., Stepovaya E. A., Litvyakov N. V., Perekucha N. A., Nosareva O. L., Fëdorova T. S., Novitskiy V. V. Okislitel'nyy stress v patogeneze sakharnogo diabeta 1 tipa: rol' ksantinoksidazy adipotsitov [Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: role of adipocyte xanthine oxidase]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of the Siberian medicine], 2017, vol. 16, no. 4, pp. 134–143.
13. Klesov R. A., Karkishchenko V. N., Stepanova O. I., Revyakin A. O. Optimizatsiya biomodeli sakharnogo diabeta 1 tipa [Optimization of type 1 diabetes biomodel]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2014, no. 4, pp. 25–30.
14. Kovaleva M. A., Makarova M. N., Goryacheva M. A., Gushchin Ya. A., Makarov V. G., Khomutnikov E. A. Modelirovaniye na zhiivotnykh "diabeticheskoy stopy" na fone eksperimental'nogo streptozototsin-indutsirovannogo diabeta [Simulation in «diabetic foot» animals against experimental streptozotocin-induced diabetes]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International journal of experimental education], 2016, no. 7, pp. 47–51. Available at: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=10282> (accessed 27 April 2019).
15. Kolbina M. V., Chesnokov V. I., Dolgikh V. T. Osobennosti modelirovaniya sakharnogo diabeta 2 tipa u krysa [Features of modeling type 2 diabetes mellitus in rats]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik KazNMU], 2013, no. 5(1), pp. 145–147.
16. Kuznetsov E. V., ZHukova L. A., Pakhomova E. A., Gulamov A. A. Endokrinnyye zabolevaniya kak mediko-sotsial'naya problema sovremennosti [Endocrine diseases as medical-social problem of today]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2017, no. 4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (accessed 19 July 2019).
17. Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Salomatina L. A., Skaletskaya G. N., Skaletskiy N. N., Sevast'yanov V. I. Spetsificheskaya effektivnost' mikroemul'sionnoy matrichnoy transdermal'noy terapevticheskoy sistemy insulina (eksperimental'naya model' sakharnogo diabeta 1-go tipa) [Specific efficacy of the microemulsion matrix transdermal therapeutic system of insulin (experimental model of type 1 diabetes mellitus)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of transplantology and artificial organs], 2017, vol. 19, no. 3, pp. 40–45.
18. Mazo V. K., Sidorova YU. S., Zorin S. N., Kochetkova A. A. Streptozototsinovyye modeli sakharnogo diabeta [Streptozotocin models of diabetes mellitus]. *Voprosy pitaniya* [Food questions], 2016, vol. 85, no. 4, pp. 14–21.
19. Mal'tsev E. V., Zborovskaya A. V., Dorokhova A. E. Novyy differentsirovanny podkhod k modelirovaniyu diabeticheskoy retinopatii [Differentiated approach to diabetic retinopathy modeling]. *Tochka zreniya. Vostok – Zapad* [Point of view. The East – the West], 2016, no. 1, pp. 109–110.
20. Meyramova A. G. Diabetogennyye tsinksvyazyvayushchiye beta-tsitotoksicheskiye soyedineniya [Diabetogenic zinc-binding beta-cytotoxic compounds]. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems], 2003, no. 2, pp. 8–16.
21. Mikhaylichenko V. Yu., Pilipchuk A. A. Patofiziologicheskiye osobennosti serdtsa u krysa s eksperimental'nym sakharnym diabetom, oslozhnennym infarktomyokarda [Pathophysiological heart features in rats with experimental diabetes complicated by myocardial infarction]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny* [Crimean journal of experimental and clinical medicine], 2017, vol. 7, no. 1, pp. 27–37.
22. Mozheyko L. A. Eksperimental'nye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta chast' I. Alloksanovyiy diabet [Experimental models for studying diabetes mellitus part 1. Alloxan diabetes]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2013, no. 3 (43), pp. 26–29.
23. Mozheyko L. A. Eksperimental'nye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta chast' II. Khirurgicheskyy, streptozototsinovyiy i ditizonovyiy diabet [Experimental models for studying diabetes mellitus part II. Surgically, streptozotocin and dithizone-induced diabetes]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2013, no. 4 (44), pp. 5–10.
24. Murashko R. A., Shatokhina A. S., Stukan' A. I., Dulina E. V. Differentsirovanny rak shchitovidnoy zhelezy: gistologicheskiye osobennosti, molekulyarnyye aspekty i vozmozhnosti targetnoy terapii [Differentiated thyroid cancer: histological features, molecular aspects and possibilities of target therapy]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and fundamental research], 2017, no. 4, pp. 350–353.
25. Pal'chikova N. A., Kuznetsova N. V., Selyatitskaya V. G. Glyukokortikoidnaya funktsiya kory nadpochechnikov krysa so streptozototsinovyim diabetom v dinamike priyema mifepristona per os [Glucocorticoid function of the adrenal cortex of the rats with streptozotocin diabetes in the dynamics of mifepristone intake per os]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Fundamental research], 2014, no. 8, pp. 100–104.
26. Pivovarova O. A. Variabel'nost' morfofunktional'nykh narusheniy bronkhial'nogo epiteliya u krysa pri eksperimental'nom sakharnom diabete [Variation of morphofunctional bronchial epithelium disorders in rats in experimental diabetes mellitus]. *Svit meditsini ta biologii* [Light Medicine and Biology], 2013, no. 2, pp. 66–69.
27. Pisarev V. B., Snigur G. L., Spasov A. A., Samokhina M. P. Kletochnaya gibel'  $\beta$ -endokrinotsitov pankreaticheskikh ostrovkov, obuslovlennaya alloksanovoy tsitotoksichnost'yu [Cell death of  $\beta$ -endocrinocytes of pancreatic islets due to alloxan cytotoxicity]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Journal of Medical Research], 2008, no. 4 (20), pp. 24–25.

28. Pisarev V. B., Snigur G. L., Spasov A. A., Samokhina M. P., Bulanov A. E. Ul'trastrukturnyye izmeneniya  $\beta$ -kletok pankreaticheskikh ostrovkov pri sakharnom diabete na fone vvedeniya BAD diabeta [Ultrastructural changes in pancreatic islet  $\beta$  cells in diabetes mellitus against the background of diabetes BAD administration]. *Morfologicheskiye vedomosti* [Morphological sheets], 2010, no. 1, pp. 78–81.
29. Ruyatkina L. A., Ruyatkin D. S. Pankreatogennyi sakharnyy diabet / sakharnyy diabet tipa 3C: Sovremennoye sostoyaniye problemy [Pancreatogenic diabetes mellitus / type 3C diabetes: Current problem condition]. *Meditsinskiy sovet* [Medical council], 2018, no. 4, pp. 28–35.
30. Skaletskaya G. N., Skaletskiy N. N., Volkova E. A., Sevast'yanov V. I. Streptozototsinovaya model' stabil'nogo sakharnogo diabeta [Streptozotocin model of stable diabetes mellitus]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of transplantology and artificial organs], 2018, vol. 20, no. 4, pp. 83–88.
31. Smirnov A. V., Spasov A. A., Pan'shin N. G., Solov'yeva O. A., Kuznetsova V. A. Morfologicheskiye preobrazovaniya pochek krysa pri eksperimental'nom modelirovaniy diabeticheskoy nefropatii [Structural transformations of rat kidneys in experimental diabetic nephropathy]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Journal of Medical Research], 2015, no. 3 (47), pp. 25–27.
32. Smirnov L. D., Inchina V. I., Kostin Ya. V., Kokoreva E. V., Bogolyubova Zh. V. Vozmozhnosti farmakologicheskoy korrektsii metabolicheskikh narusheniy pri eksperimental'nom diabete preparatami antioksidantnogo tipa deystviya [Possibilities of pharmacological correction of metabolic disorders in experimental diabetes with antioxidant-type drugs]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2004, vol. 50, no. 3, pp. 502–508.
33. Snigur G. L., Smirnov A. V., Spasov A. A., Voronkova M. P. Lekarstvennyy patomorfoz eksperimental'nogo sakharnogo diabeta [Medicinal pathomorphism of experimental diabetes mellitus]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies], 2011, vol. 18, no. 2, pp. 169–173.
34. Spasov A. A., Voronkova M. P., Snigur G. L., Cheplyayeva N. I., Chepurnova M. V. Eksperimental'naya model' sakharnogo diabetatipa 2 [Experimental model of type 2 diabetes mellitus]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2011, no. 3, pp. 12–18.
35. Stepanova O. I., Karkishchenko V. N., Baranova O. V., Semenov Kh. Kh., Beskova T. B., Galakhova T. V., Onishchenko N. A., Kasinskaya N. V. Geneticheskaya model' sakharnogo diabeta 2 tipa na mutantnykh myshakh linii C57BL/KsJYLeprdb/+ [Genetic model of type 2 diabetes mellitus on mutant mice of C57BL/KsJYLeprdb/+]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2009, no. 2, pp. 28–40.
36. Suntsov Yu. I., Bolotskaya L. L., Maslova O. V., Kazakov I. V. Epidemiologiya sakharnogo diabeta i prognoz ego rasprostranennosti v Rossiyskoy Federatsii [Epidemiology of diabetes mellitus and forecast of its prevalence in the Russian Federation]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes], 2011, no. 1, pp. 15–18.
37. Titok T. G., Evseyenko A. A., Adzhamiyev F., Kordyum V. A. Modeli sakharnogo diabeta, ikh vybor i ispol'zovaniye v eksperimental'nykh issledovaniyakh [Diabetes models, their selection and use in experimental studies]. *Biopolimery i kletka* [Biopolymers and cell], 1999, vol. 15, no. 2, pp. 103–108.
38. Tyurenkov I. N., Kurkin D. V., Bakulin D. A., Volotova E. V., Smirnov A. V., Mednikov D. S., Shafeyev M. A. Vliyaniye novogo agonista retseptora GPR119, soyedineniya ZB-16 i sitagliptina na uroven' glikemii i insulina, utilizatsiyu glyukozy i strukturnyye izmeneniya v endokrinnoy chasti podzheludochnoy zhelezy krysa pri eksperimental'nom sakharnom diabete 2-go tipa [Effects of the novel GPR119 receptor agonist, ZB-16 compound and sitagliptin on glycemia and insulin levels, glucose recovery, and structural changes in the endocrine portion of the pancreas of rats in experimental type 2 diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems], 2016, no. 4, pp. 32–37.
39. Ulanova T. V., Inchina V. I., Khudoykina S. V., Semenova E. V., Semenov A. V. Izucheniye sakharosnizhayushchey aktivnosti liposomal'noy formy fumarata 3-gidroksipiridina v eksperimente [Study of sugar-reducing activity of liposomal form of 3-hydroxypyridine fumarate in experiment]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2016, no. 3. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24463> (accessed 12 August 2019).
40. Ulanova T. V. Issledovaniye metabolicheskoy aktivnosti nekotorykh proizvodnykh 3-gidroksipiridina na eksperimental'nykh modelyakh diabeta. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Study of metabolic activity of certain 3-hydroxypyridine derivatives in experimental diabetes models. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Saransk, 2011, 20 p.
41. Kheyfets I. A., Spasov A. A., Voronkova M. P., Dugina Yu. L., Epshteyn O. I. Izucheniye gipoglikemicheskoy aktivnosti subetty i rosiliglitazona na modeli streptozototsinovogo diabete u krysa [Study of hypoglycemic activity of subetta and rosiliglitazone on streptozotocin diabetes model in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2012, vol. 153, no. 1, pp. 62–64.
42. Chukayev S. A., Chekina N. A., Toropova A. A., Razuvayeva Ya. G. Otsenka antioksidantnoy i pankreoprotekturnoy aktivnosti kompleksnogo rastitel'nogo sredstva "Difiton" v usloviyakh eksperimenta [Evaluation of antioxidant and pancreoprotective activity of complex plant agent "Diphiton" under experimental conditions]. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya* [Advances in modern science and education], 2017, vol. 4, no. 3, pp. 46–50.

43. Churilov L. P., Utekhin V. I. Metabolicheskaya logistika stressa, sakharnyy diabet i trudy Bernardo Al'berto Usaya [The metabolic logistics of stress, diabetes mellitus and works by Bernardo Alberto Houssay]. *Pediatr [Pediatrician]*, 2015, vol. 6, no. 3, pp. 104–111.
44. El'bek'yan K. S., Murav'eva A. B., Pazhitneva E. V. Vliyanie melatonina na pokazateli oksislitel'nogo stressa i elementnogo disbalansa pri eksperimental'nom sakharnom diabete [Effect of melatonin on oxidative stress and elemental imbalance in experimental diabetes]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]*, 2013, no. 9, pp. 178–181.
45. Arison R. N., Ciaccio E. I., Glitzer M. S., Cassaro J. A., Pruss M. P. Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin. *Diabetes*, 1967, vol. 16, no. 1, pp. 51–56.
46. Etuk E. U. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric. Biol. J. N. Am.*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 130–134.
47. Fazan S. V. P., De Vasconcelos C. C. A., Valença M. M., Nessler R., Moore K. C. Diabetic peripheral neuropathies: a morphometric overview. *Int. J. Morphol.*, 2010, vol. 28, no. 1, pp. 51–64.
48. Iranloye B. O., Arikawe A. P., Rotimi G., Sogbade A. O. Anti-diabetic and anti-oxidant effects of *Zingiber officinale* on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats. *J. Physiol. Sci.*, 2011, vol. 26, no. 1, pp. 89–96.
49. Kumar S., Singh R., Vasudeva N., Sharma S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. *Cardiovascular Diabetology*, 2012, vol. 11 (9), pp. 2–13.
50. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 2008, vol. 51, no. 2, pp. 216–226.
51. Portha B., Picon L., Rosselin G. Chemical diabetes in the adult rat as a spontaneous evolution of neonatal diabetes. *Diabetologia*, 1979, vol. 17, no. 6, pp. 371–377.
52. Wu J., Yan L. J. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic  $\beta$ cell glucotoxicity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2015, vol. 8, pp. 181–188.