

УДК: 616.36-002.3: 616.379-008.64-0.89

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ  
РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Якубов Фарход Раджабович - профессор кафедры общей хирургии  
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, доктор  
медицинских наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-7585>

Сапаев Дусчан Шухратович – доцент кафедры общей хирургии  
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, PhD, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2903-5325>

Хайитбоева Комила Хужаязовна - доцент кафедры пропедевтики  
внутренних болезней и эндокринологии Ургенчского филиала Ташкентской  
медицинской академии, PhD.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7004-1295>

Матниязов Бобомурод Мадиримович – самостоятельный соискатель  
Ташкентской медицинской академии.

Маткурбонов Навруз Одилбек угли - ассистент кафедры общей  
хирургии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5311-0912>

---

***Аннотация.***

*Актуальной проблемой оценки эффективности различных терапевтических и хирургических подходов при лечении каких-либо заболеваний, протекающих на фоне сахарного диабета (СД), является экспериментальное формирование модели диабета, которая бы обеспечивала стойкое повышение уровня глюкозы в крови и позволяла проводить объективные исследования по оценке особенностей течения различных процессов на фоне диабета, а также не сопровождалась высокой летальностью животных в стадии развития СД.*

*Целью данного исследования явилась разработка нового способа моделирования СД в эксперименте, который позволит добиться адекватной, легко воспроизводимой модели диабета с поражением значительной части бета-клеток, но отсутствием большой летальности лабораторных животных за счет снижения повреждающего эффекта аллоксана.*

*В результате исследований удалось вызвать у экспериментальных животных стойкое повышение уровня сахара в крови на фоне деструктивных процессов в эндокринных железах поджелудочной железы. Новая методика формирования СД позволила снизить летальность до 5%, что имеет немаловажное значение при дальнейших экспериментальных исследованиях для оценки эффективности различных методов лечения заболеваний на фоне СД.*

*Ключевые слова: экспериментальные модели; аллоксановый диабет; сахарный диабет; абсцессов печени.*

***Annotatsiya.***

*Qandli diabet negizida yuzaga keladigan har qanday kasalliklarni davolashda turli xil terapevtik va xirurgik yondashuvlarning samaradorligini baholashning dolzarb muammosi qondagi glyukoza darajasining doimiy o'sishini ta'minlaydigan diabet modelining eksperimental shakllanishi hisoblanadi va diabet negizida turli jarayonlarning xususiyatlarini baholash uchun ob'ektiv tadqiqotlar o'tkazishga, shuningdek, qandli diabet negizida hayvonlarning yuqori o'limi bilan birga kechmasligiga imkon berdi.*

*Ushbu tadqiqotning maqsadi tajribada qandli diabetni modellashtirishning yangi usulini ishlab chiqish hisoblandi, bu beta-hujayralarning katta qismiga zarar etkazadigan, ammo alloksanning zararli ta'sirini kamaytirish orqali laboratoriya hayvonlarining katta o'limiga olib keladigan diabetning etarli, oson takrorlanadigan modeliga erishishga imkon beradi.*

*Tadqiqotlar natijasida oshqozon osti bezi ichki sekretiya bezlaridagi destruktiv jarayonlar negizida eksperimental hayvonlarda qonda qand darajasining doimiy o'sishiga olib keldi. Qandli diabetni rivojlantirishning yangi usuli o'limni 5% gacha kamaytirishga, bu esa qandli diabet negizida kasalliklarni davolashning turli usullari samaradorligini baholash uchun keyingi eksperimental tadqiqotlarda kichik bo'lmagan ahamiyatga ega ekanligiga imkon beradi.*

*Kalit so'zlar: tajriba modellari; alloksanli diabet; qandli diabet; jigar abscesslari.*

#### **Abstract.**

*An actual problem of evaluating the effectiveness of various therapeutic and surgical approaches in the treatment of any diseases occurring against the background of diabetes mellitus is the experimental formation of a diabetes model that would provide a stable increase in blood glucose levels and allow objective studies to assess the features of the course of various processes against the background of diabetes, and was not accompanied by a high mortality of animals in the stage of development of diabetes mellitus. The aim of this study was to develop a new method for modeling diabetes mellitus in an experiment, which will allow achieving an adequate, easily reproducible model of diabetes with damage to a significant part of beta cells, but the absence of high mortality in laboratory animals by reducing the damaging effect of alloxan. As a result of the research, it was possible to cause a persistent increase in blood sugar levels in experimental animals against the background of destructive processes in the endocrine glands of the pancreas. A new method for the formation of diabetes mellitus has reduced mortality to 5%, which is of great importance in further experimental studies to assess the effectiveness of various methods of treating diseases against the background of diabetes mellitus.*

*Keywords: experimental models; alloxan diabetes; diabetes mellitus; liver abscesses.*

**Актуальность проблемы.** Сахарный диабет является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения, и ситуация с ним постепенно ухудшается, особенно в развивающихся странах. На этом фоне актуальной проблемой оценки эффективности различных терапевтических и хирургических подходов при лечении каких-либо заболеваний, протекающих на фоне СД, является экспериментальное формирование модели диабета, которая бы обеспечивала стойкое повышение уровня глюкозы в крови и позволяла проводить объективные исследования по оценке особенностей течения различных процессов на фоне диабета, а также не сопровождалась высокой летальностью животных в стадии развития СД.

Животные модели в исследованиях диабета очень распространены, где грызуны являются лучшим выбором из-за того, что они меньше по размеру, просты в обращении, всеядны по своей природе и не ведут себя как дикие. Обычно модели грызунов подразделяются на два основных класса, а именно: (1) генетические или спонтанно

индуцированные модели и (2) негенетические или экспериментально индуцированные модели. Негенетические модели более популярны по сравнению с генетическими моделями из-за более низкой стоимости, более широкой доступности, легче вызвать диабет и, конечно же, их легче поддерживать по сравнению с генетическими моделями. За последние три десятилетия для исследований диабета был разработан ряд негенетических моделей, включая модели взрослых с аллоксаном/стрептозотоцином (STZ), модель частичной панкреатэктомии, модели с диетой с высоким содержанием жиров (HF), модели с диетой с высоким содержанием жиров, модели с диетой с HF. Модели с кормлением STZ, модели с никотинамидом-STZ, модели, индуцированные глутаматом натрия (MSG), и модели с задержкой внутриутробного развития (IUGR). Модель T2D должна иметь все основные патогенезы заболевания, обычно обнаруживаемые у людей; однако ни одна из вышеупомянутых моделей не имеет ограничений. В этой главе проводится сравнительная оценка большинства экспериментально индуцированных моделей СД2 на грызунах с учетом их ограничений, преимуществ, недостатков и важности разработки, чтобы помочь исследовательским группам диабета более правильно выбрать модели животных для работы над их конкретным исследовательским вопросом. Модели STZ с кормлением HF, модели никотинамида-STZ, модели, индуцированные моносодием-глутаматом (MSG), и модели задержки внутриутробного развития (IUGR) [3, 9, 13].

Стрептозотоксин (STZ) является наиболее известным диабетогенным химическим веществом [4], который широко используется в экспериментах на животных для создания моделей диабета 1 и 2 типа [11]. Получение достоверных данных от животных моделей диабета на основе STZ зависит от правильной подготовки и использования STZ. Несмотря на долгую историю и широкое использование STZ в исследованиях диабета, некоторые важные моменты, касающиеся применения STZ (например, его приготовление, подходящая доза и аномальный состав), не всегда учитываются. Эти проблемы препятствуют надлежащему сравнению результатов, полученных в разных исследованиях, и приводят к потерям при переводе данных о животных на человека. Субоптимальные доклинические данные на животных моделях являются одной из причин ограниченного успеха лекарств во время клинических исследований [12]. В этом обзоре мы предлагаем практические руководства по использованию STZ в исследованиях диабета, которые могут помочь исследователям в проведении более качественных исследований.

Крысы и мыши являются предпочтительными животными для исследований диабета [7, 8], о которых говорится в 94% статей в области эндокринологии [1], это в основном из-за легкой доступности и короткого интервала генерации [13]. Крысиная модель диабета больше похожа на болезнь человека, например, по способности агентов модифицировать болезнь [6].

Модели диабета у грызунов можно разделить на генетические и экспериментально индуцированные. Последний имеет меньшую стоимость и его проще вызвать, поэтому он широко используется в исследовательских целях [4, 7]. Экспериментально индуцированные модели диабета у животных создаются с помощью хирургического вмешательства, диетической обработки, химических веществ или их комбинации. Наиболее распространенными типами диабета являются диабет 1 и 2 типа, которые связаны с абсолютным и относительным дефицитом инсулина соответственно [9]. Химические вещества, используемые для индукции диабета на животных моделях, включают STZ, аллоксан, вактор, дитизон, 8-гидроксихинолон и тиоглюкозу золота [12, 14, 15].

Аллоксановый диабет является наиболее признанной моделью развития сахарного диабета у крыс. "Аллоксан (2,4,5,6-тетраоксогексагидропиримидин) нестабильный пиримидин, производное мочевиной кислоты, обладающий диабетогенным действием. В 1943 году было показано, что введение этого химического соединения кроликам вызывает избирательный некроз островков поджелудочной железы с последующим развитием классических симптомов сахарного диабета [2]. Аллоксан представляет собой структурный аналог глюкозы, за счет чего он связывается с транспортером глюкозы GLUT2 и избирательно накапливается в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Дальнейшее изучение биохимических механизмов действия аллоксана показало наличие механизма деструктивного действия последнего путем генерации в циклической реакции с диалуровой кислотой активных форм кислорода, которые иницируют разрушение  $\beta$ -клеток, имеющих низкую антиоксидантную защиту. Аллоксан обладает диабетогенным действием только при парентеральном способе введения – внутривенном, подкожном, внутримышечном и интраперитонеальном [5]. Эффективная доза зависит от вида животного, способа введения, состояния питания и формы вызываемого диабета. Однако, по-прежнему, при всей доступности этой методики недостатком способа является достаточно высокая смертность животных, которая достигает 30-70%.

В связи с чем, целью данного исследования явилась разработка нового способа моделирования СД в эксперименте, который позволит добиться адекватной, легко воспроизводимой модели диабета с поражением значительной части бета-клеток, но отсутствием большой летальности лабораторных животных за счет снижения повреждающего эффекта аллоксана.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования выполнены в лаборатории экспериментальной хирургии ГУ «РСНПМЦХ имени акад. В.Вахидова» на 30 белых беспородных крысах обоего пола весом 240-310гр. Животные содержались в клетках по 2 особи в условиях вивария, оснащенного приточно-вытяжной вентиляцией с температурой воздуха 22-23о С. Питание осуществлялось приемом сбалансированной пищи с включением сухих кормов и витаминов. Вода предоставлялась в неограниченном количестве. Перед выполнением экспериментов животные в течение 12 часов находились без предоставления пищи. Все манипуляции выполнялись согласно требованиям о гуманном обращении с экспериментальными животными (Страсбург 1986).

Предложенный способ выполняют следующим образом:

- Под наркозом парами эфира у крысы внутрибрюшинно шприцем вводится аллоксан тетрагидрата из расчета 50 мг на 1 кг массы животного в 0,4 мл физиологического раствора.
- После введения аллоксан тетрагидрата в проекции печени проводят чрезкожное облучение низкоэнергетическим лазерным излучением с использованием аппарата «Согдиана» с длиной волны 0,89 мкм, мощностью в импульсе 3 Вт, частотой 1500 Гц, длительностью 2 мин.
- Чрезкожное облучение низкоэнергетическим лазерным излучением в проекции печени лабораторного животного с использованием аппарата «Согдиана» с указанными выше параметрами - с длиной волны 0,89 мкм, мощностью в импульсе 3 Вт, частотой 1500 Гц, длительностью 2 мин, - проводят ежедневно 1 раз в день в течение 7 дней.

- Через 2 суток после первой инъекции аллоксан тетрагидрата данную манипуляцию повторяют (аллоксан тетрагидрата 50 мг/кг массы тела внутривнутрибрюшинно); последнюю аналогичную дозу вводят еще через 3 суток.

Таким образом, схема введения аллоксан тетрагидрата 50 мг/кг массы животного в 0,4 мл физиологического раствора внутривнутрибрюшинно натошак: 1-й, 4-й, 8-й день эксперимента. Схема чрезкожного облучения низкоэнергетическим лазерным излучением с указанными выше параметрами: 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й дни эксперимента.

В период развития аллоксанового диабета у животных в динамике определяли массу тела и содержание глюкозы в периферической крови.

В плазме крови животных определяли содержание глюкозы и мочевины по стандартным наборам реактивов фирмы Витал Диагностики СПб и в цельной крови содержание гликозилированного гемоглобина по готовому набору реактивов Диабет - тест фирмы ФОСФОСОРБ. Повышение уровня глюкозы, мочевины и гликозилированного гемоглобина - основные показатели и критерии развития сахарного диабета. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-56 ЛОМО-Спектр.

Для осуществления способа использован Аппарат лазерный терапевтический "СОГДИАНА" (Узбекистан).

**Результаты и обсуждение.** Первые признаки диабета проявлялись в виде резкого увеличения потребления воды до 120 мл, резкой потери в весе, выпадении шерсти Динамика показателей крови и морфологии. Для оценки определяли концентрацию глюкозы, холестерина, триглицеридов и других биохимических показателей в сыворотке крови в динамике эксперимента, начиная уже с третьих суток после введения аллоксана. Крыс выводили из эксперимента декапитацией через 14-60 сут после введения препаратов. Почки, щитовидную железу, надпочечники, забрюшинный и эпидидимальный жир, тимус выделяли, взвешивали и рассчитывали индекс массы (ИМ) как отношение массы органа к 100 г массы тела.

В отличие от других способов, согласно патентной и патентно-ассоциированной литературе, в нашем способе - после трехкратного введения раствора аллоксан-тетрагидрата внутривнутрибрюшинного в дозе 50 мг/кг массы тела лаб. животного в 0,4 мл физ.растворе после 18-часового голода-ния, и параллельного чрезкожного облучения проекции печени лаб. животного низкоэнергетическим лазерным излучением с использованием аппарата «Согдиана» с длиной волны 0,89 мкм, мощностью в импульсе 3 Вт, частотой 1500 Гц, длительностью 2 мин, не наблюдалась смертность животных, но при этом модель сахарного диабета полностью сформировалась.

Биохимические показатели сыворотки крови крыс к диабетогенному действию аллоксана отражены в табл. 1.

**Таблица**

**1**

**Биохимические показатели сыворотки крови крыс к диабетогенному действию аллоксана**

оказатель	онтрольные крысы	Крысы после введения Аллоксана (Дни эксперимента)						
		1й	2й	3й	4й	5й	6й	7й
альбуми	3,2±0,02	4,7±0,03	2±0,5	0±0,05	9,8±0,0	9,5±0,2	9±0,03	3,5±0,02

н					2			
люкоза	,3±0,2	,7±0,05	0,7±0,04	0,2±0,12	,4±0,02	,7±0,05	,4±0,04	0±0,07
Г	,9±0,06	,5±0,02	,6±0,03	,6±0,04	,6±0,05	,8±0,02	,9±0,08	±0,04
очевина	0,1±0,04	,9±0,03	±0,3	±0,4	±0,7	±0,4	±0,09	±0,2
олестерин	±0,02	,9±0,05	,3±0,07	,3±0,05	,4±0,04	,6±0,05	,7±0,07	±0,07
DL	,7±0,02	,9±0,07	±0,04	±0,08	±0,02	,2±0,03	,4±0,01	,7±0,02
DL	,6±0,03	,6±0,03	,5±0,05	,5±0,02	,5±0,04	,3±0,05	,24±0,04	,2±0,03
ЛТ	6,6±0,2	5±0,25	4±0,5	0±0,3	7±0,21	0±0,31	8,3±0,4	4±0,5
СТ	80,2±0,24	28±0,28	20±0,3	18±0,4	00±0,32	65±0,33	49±0,4	62±0,5
илирубин	,4±0,03	,9±0,04	±0,03	±0,02	±0,01	±0,01	,9±0,02	±0,03
реатинин	6±0,22	0,2±0,2	2±0,23	4±0,31	0±0,32	5±0,09	3±0,4	0±0,5
бщий белок	1,1±0,05	0±0,3	2±0,32	9,1±0,8	6±0,25	5±0,6	5±0,22	8±0,3

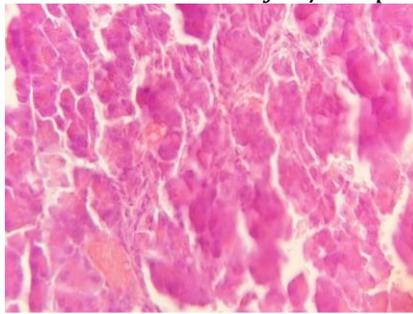
Одним из направлений, позволяющих получить ценные сведения для понимания патогенеза СД, а также управления процессами репарации, является изучение степени морфофункционального повреждения  $\beta$  - клеток поджелудочной железы при аллоксановом диабете.

**Гистологическая характеристика поджелудочной железы.** Для проведения гистологического исследования были взяты кусочки ткани поджелудочной железы. Далее кусочки ткани фиксировали в 10 % формалине, проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 - 6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

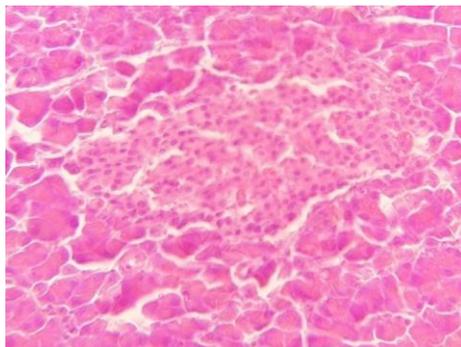
Согласно результатам исследования, внутрибрюшинное введение животным аллоксана вызывало изменение общего состояния животного и появление клинико-биохимических признаков, характерных для развития сахарного диабета (гипергликемия, глюкозурия, полифагия, полидипсия, полиурия, потеря веса). При гистологическом исследовании поджелудочной железы крыс после введения аллоксана в дозе 170 мг/кг выявлено, что соединительнотканная капсула, покрывающая железу, более плотная. Стенки сосудов утолщены, внутренний слой рыхлый, клетки увеличены

в размере с признаком вакуолизации. Наблюдается выраженное полнокровие сосудов, особенно в области островков. Наблюдается отек междольковой соединительной ткани. Контуры эндокриноцитов становятся нечеткими. Сосудистые нарушения: полнокровие вен, стазы, диапедезные кровоизлияния (рис. 1).

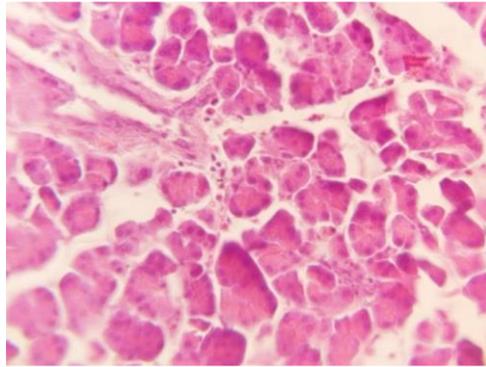
У крыс с аллоксановым диабетом наблюдался отек междольковой соединительной ткани. В панкреатических островках кое - где можно проследить лимфоцитарную инфильтрацию. В части островков наблюдалась деструкция. С помощью морфометрических исследований установлено, что к концу эксперимента показатели диаметра панкреатических островков уменьшались в 1,4 раза по отношению к показателям интактных. Железистые дольки поджелудочной железы атрофированы и деформированы. В строме железы отмечаются разрастание соединительной ткани и гиалиноз. В паренхиме поджелудочной железы выявлены сосудистые нарушения (полнокровие, стазы кровоизлияния, стромальный отек) (рис. 2, 3). Ацинулы железы атрофированы и деформированы. В строме наблюдаются разрастание соединительной ткани и гиалиноз. У животных, чувствительных к аллоксану, наблюдались диффузное венозное полнокровие железы, множественные кровоизлияния в паренхиму и строму железы. В некоторых наблюдениях в строме поджелудочной железы обнаружены очаговые лимфоцитарные инфильтраты.



**Рис. 1. Поджелудочная железа крысы. Сосудистые нарушения: полнокровие вен, диапедезные кровоизлияния. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.х400**

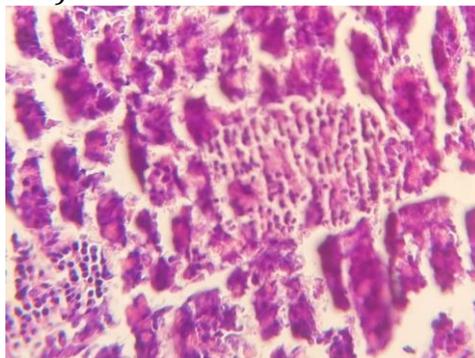


**Рис. 2. Отек стромы поджелудочной железы. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.х400. Железистые дольки обычных размеров. Экзокриноциты ацинусов с дистрофическими изменениями. В цитоплазме клеток определяются скопления тканевой жидкости в виде вакуолей, т.е. развивается белковая гидропическая дистрофия**



**Рис. 3. Гидропическая белковая дистрофия экзокриноцитов поджелудочной железы крысы. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.х400. Уменьшенные в размерах панкреатические островки рассеяны по всей паренхиме железы.**

Таким образом, у высокочувствительных к аллоксану животных в поджелудочной железе развиваются тяжелые сосудистые нарушения, резко выраженный интерстициальный отек, некробиоз и некроз  $\beta$  - клеток с опустошением островков Лангерганса (рис. 4).



**Рис. 4. Уменьшенные в размерах панкреатические островки поджелудочной железы. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.х400**

Преимущества способа обусловлены следующей причинно-следственной связью между отличительными признаками и решаемой задачей:

- Интервалы между повторными введениями препарата выбраны таким образом, чтобы создать лучшие условия для адаптации организма к повреждениям поджелудочной железы, что обеспечивает снижение смертности после моделирования аллоксанового диабета у крыс с 60% до 5% с формированием стойкого повышения уровня сахара в крови;
- Лазерное излучение в указанных режимах способствует дополнительному высвобождению инсулина секретирующими клетками поджелудочной железы, тем самым снижая негативный эффект аллоксана;
- Лазерное излучение способствует усилению микроциркуляции в печени, снижая повреждающий эффект аллоксана;
- Проведение лазерного облучения улучшает детоксикационную функцию печени, тем самым снижая токсический эффект аллоксана;
- Метод прост в исполнении;
- Формируется стойкое повышение
- уровня сахара в крови;

- Морфологически доказано избирательное повреждение клеток, вырабатывающих инсулин.

Следовательно, поставленная задача полностью решена заявленным способом – создана экспериментальная модель сахарного диабета, позволившая добиться адекватной, легко воспроизводимой модели сахарного диабета с поражением значительной части бета-клеток, но отсутствием большой летальности лабораторных животных за счет снижения повреждающего эффекта аллоксана с помощью введения небольших дробных доз аллоксана тетрагидрата и применением чрезкожного облучения проекции печени низкоэнергетическим лазерным излучением с использованием аппарата «Согдиана».

**Заключение.** Для разработки новых методов лечения СД и его осложнений важно иметь возможность исследовать их эффективность в условиях эксперимента. С этой целью нами апробирован метод формирования экспериментального сахарного диабета у крыс путем введения аллоксана. Методика аллоксанового диабета является известной и корректной моделью для исследования эффективности диабетических препаратов. Проблемой аллоксанового диабета является высокая летальность животных после инъекции препарата, которая достигает 70% и более в зависимости от введенной дозы и времени формирования патологического процесса. С учетом того, что в задачи наших исследований входило моделирование осложненного течения диабета на фоне гнойно-некротического процесса, новизной исследований явилось совершенствование методики аллоксанового диабета с возможностью сохранения иммунной системы для сохранения жизнеспособности животных на фоне формирования гнойно-некротического процесса и септической интоксикации. Новизна решения заключалась в дробном введении аллоксана внутривентриально с интервалом в 2 суток на фоне стимуляции печени чрезкожным лазерным облучением ИК-импульсным низкоинтенсивным лазером с параметрами: длина волны 0,89 мкм, частота 1500 Гц, импульсная мощность 3 Вт с ежедневными сеансами по 1 минуте.

Биохимические исследования в сыворотке крови крыс на фоне аллоксанового диабета показали, что после трехкратного введения аллоксан-тетрагидрата в дозе 50 мг/кг наблюдалось несколько фаз изменений содержания глюкозы крови. Первая фаза – гипергликемическая, достигающая максимума в течение первых часов; вторая – гипогликемическая, которая в основном проявлялась на протяжении первых суток, третья фаза – фаза стойкой гипергликемии, повышение уровня АЛТ и билирубина. У животных в поджелудочной железе развиваются тяжелые сосудистые нарушения, резко выраженный интерстициальный отек, некробиоз и некроз  $\beta$  - клеток с опустошением островков Лангерганса.

В результате удалось вызвать у экспериментальных животных стойкое повышение уровня сахара в крови на фоне деструктивных процессов в эндокринных железах поджелудочной железы. Новая методика формирования сахарного диабета позволила снизить летальность до 5%, что имеет немаловажное значение при разработке методов лечения острых абсцессов печени или других экспериментальных моделей формирования гнойно-некротических процессов у крыс.

#### **Список литературы:**

1. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:565–572.
2. Бибик Е.Ю. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных циантиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым

- гепатитом. / Е.Ю. Бибик, Б.С. Кривоколыско, Е.П. Петлюк // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – № 2 (70). – с. 42-46. – DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46.
3. Franconi F, Seghieri G, Canu S, Straface E, Campesi I, Malorni W. Are the available experimental models of type 2 diabetes appropriate for a gender perspective? *Pharmacol Res.* 2008;57:6-18.
  4. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review) *Acta Physiol Hung.* 2014;101:408–420.
  5. Глыбочко П.В. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Мусеев // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2020. – № 29 (3). – с. 25-36. – DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
  6. Iannaccone PM, Jacob HJ. *Rats! Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):206–210.
  7. Islam MS, Loots du T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31:249–261.
  8. Yakubov F.R., Sapaev D.S., Khayitboeva K.K., Matniyazov B.M., Matkurbonov N.O. Prevalence and Causes of Pyogenic Liver Abscess in Patients with Diabetes Mellitus. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2024, 14(2): 505-509. DOI: 10.5923/j.ajmms.20241402.69
  9. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Brit J Pharmacol.* 2012;166:877–894.
  10. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22:359–370.
  11. Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Júnior E, Cintra LT. Streptozotocin-induced rodent models of diabetes: Protocol comparisons. In: Elizabeth GL, editor. *Streptozotocin: Uses, mechanism of action and side effects.* New York: Nova Science Publ; 2014. pp. 61–80.
  12. Singh VK, Seed TM. How necessary are animal models for modern drug discovery? *Expert Opin Drug Discov.* 2021;16:1391-1397.
  13. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian J Med Res.* 2007;125:451-472.
  14. Tripathi V, Verma J. Different models used to induce diabetes: a comprehensive review. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6:29-32.
  15. Yakubov F.R., Sapaev D.S., Matniyazov B.M., Matkurbonov N.O., and Yakubov R.F. 2023. Aspects of modern diagnosis and treatment of liver abscess. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149) 1 (6):125-29. <http://grnjournal.us/index.php/AJPMHS/article/view/558>