



**ОСОБЕННОСТИ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖИВОТНЫХ В КЛИНИЧЕСКОМ
ТЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА**
(обзор литературы)

Ж.Т. Бафаев, А.А. Мавланов, З.Н. Хамидова

Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан

✓ **Резюме**

В настоящем обзоре рассмотрены особенности индивидуально-типологических подходы реагирования организма на заболевание, с использованием лабораторных животных. Обобщены данные литературы, связанные с представлениями о патогенезе развития клинической и морфологической картины заболевания, о возможности экстраполяции результатов, а также проанализированы преимущества и недостатки каждой из моделей. На основании представленных данных сделан вывод, что необходимым является подход к патогенезу, проявлению клинических форм, осложнениям, лечению и профилактике развития заболевания с точки зрения индивидуальных типологических реакций организма. Остаётся открытым вопрос об особенностях течения сахарного диабета и его осложнений по типу глубоких и поверхностных кожных ран с различной степенью выраженности. Возможно изучение подобных состояний по различным типологическим поведением, во истину смогут пролить путь к выбору персонализированной диагностики и лечения. Решение этих задач предполагает использование комплексного подхода, позволяющего корректно интегрировать в рамках единой концепции и методов современной экспериментальной, научной и практической медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет; экспериментальный диабет; аллоксан; типология.

**HAYVONLARNING TIPOLOGIK XUSUSIYATLARINING XUSUSIYATLARI KLINIK
KURSDA ALLOKSAN QANDLI DABET TAJRIBASI MODELI**
(Adabiyotlar sharhi)

J.T. Bafaev, A.A. Mavlanov, Z.N. Hamidova

Toshkent davlat stomatologiya instituti, O'zbekiston

✓ **Rezyume**

Ushbu ko'rib chiqishda laboratoriya hayvonlaridan foydalangan holda organizmning kasallikka javob berishning individual-tipologik yondashuvi xususiyatlari ko'rib chiqiladi. Kasallikning klinik va morfologik ko'rinishining rivojlanish patogenezi, natijalarni ekstrapolyatsiya qilish imkoniyatlari haqidagi g'oyalar bilan bog'liq adabiyot ma'lumotlari umumlantiriladi va har bir modelning afzalliklari va kamchiliklari tahlil qilinadi. Taqdim etilgan ma'lumotlarga asoslanib, organizmning individual tipologik reaksiyalari nuqtai nazaridan kasallikning patogenezi, klinik shakllarining namoyon bo'lishi, asoratlari, davolash va rivojlanishining oldini olishga yondashish kerak degan xulosaga keldi. Turli darajadagi og'irlikdagi chuqur va yuzaki teri yaralarining turi bo'yicha diabetes mellitus kursining xususiyatlari va uning asoratlari haqida savol ochiq qolmoqda. Ehtimol, bunday sharoitlarni turli tipologik xatti-harakatlar nuqtai nazaridan o'rganish haqiqatan ham shaxsiy tashxis va davolanishni tanlash uchun yo'l ochishi mumkin. Ushbu muammolarni hal qilish zamonaviy eksperimental, ilmiy va amaliy tibbiyotning yagona kontseptsiyasi va usullari doirasida to'g'ri integratsiyalashuvga imkon beruvchi kompleks yondashuvdan foydalanishni o'z ichiga oladi.

Kalit so'zlar: qandli diabet; eksperimental diabet; alloksan; tipologiya.

FEATURES OF THE TYPOLOGICAL PROPERTIES OF ANIMALS IN THE CLINICAL COURSE OF AN EXPERIMENTAL MODEL OF ALLOXAN DIABETES

(Review article)

J.T. Bafaev, A.A. Mavlanov, Z.N. Xamidova

Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan

✓ Resume

This review discusses the features of the individual-typological approach of the body's response to the disease, using laboratory animals. Literature data related to the ideas about the pathogenesis of the development of the clinical and morphological picture of the disease, the possibility of extrapolating the results is summarized, and the advantages and disadvantages of each of the models are analyzed. Based on the presented data, it was concluded that it is necessary to approach the pathogenesis, manifestation of clinical forms, complications, treatment, and prevention of the development of the disease from the point of view of individual typological reactions of the organism. The question remains open about the features of the course of diabetes mellitus and its complications by the type of deep and superficial skin wounds with varying degrees of severity. Perhaps the study of such conditions in various typological behaviors may indeed pave the way for the choice of personalized diagnosis and treatment. The solution of these problems involves the use of an integrated approach that allows you to correctly integrate within the framework of a single concept and methods of modern experimental, scientific and practical medicine.

Key words: diabetes mellitus; experimental diabetes; alloxan; typology.

Актуальность

Индивидуально - типологические особенности реагирования центральной нервной системы (ЦНС) человека и животных на воздействие факторов внешней среды, исследование механизмов формирования болезней с подобной точки зрения является одной из самых актуальных проблем в медико-биологических науках. Последние десятилетия в исследованиях особое место занимает точка зрения устойчивости организма к воздействию физических и эмоциональных стресс-факторов, определяющих индивидуальный набор антистрессовых защитных механизмов (Ашмарин, 1999, 2001; Seredenin, 2005). Индивидуально-типологический подход реагирования организма на заболевание и его осложнений могут облегчить многие вопросы патофизиологии, патохимии и фармакокинетики, особенно при сахарном диабете. Не мало исследований вокруг грозных осложнений данного заболевания, связанных с нарушением микроциркуляции, часто приводящих к инвалидизации и летальному исходу. Наиболее актуальными осложнениями являются диабетическая стопа, кожные раны, дистрофические изменения ногтевых поверхностей и слизистых оболочек, почечная недостаточность, полинейропатия, на основе которых также лежит дисфункция микроциркуляции.

Патофизиология системы микроциркуляции является сложной и актуальной задачей всей медицины, в связи с охватом функционально взаимодействующих и взаимосвязанных кровеносных и лимфатических сосудов наименьшего диаметра (от 2 до 200 мкм), которая поддерживает гомеостаз целого организма, играет роль в механизмах обмена жизненно важных процессов в том числе и потребления кислорода не только системного, но и локального уровня. Фундаментальные закономерности дисфункции в системе микроциркуляции интересуют всё больше исследователей разных специальностей, включая медиков – практикующих врачей, патофизиологов, медицинских физиков, биологов. Совершенствование методов исследования активности и патологического состояния микроциркуляторного русла является необходимым направлением для глубоких знаний сущности самого патологического состояния органов и систем в теоретической и практической медицине [1, 2]. Исследование системы микроциркуляции тканей *in vivo* не всегда даёт глубокое понимание происходящих изменений при определенных заболеваниях, и более того не всегда под рукой имеются методы классической функциональной диагностики, ввиду отсутствия необходимого оборудования в практической медицине. Привлекает внимание и тот факт, что использование высокотехнологических методов исследования системы микроциркуляции [3–7] при наличии коморбидной патологии, в частности, сахарного диабета, гипертонической болезни, атеросклероза сосудов, а также зависимость организма от эмоционального состояния, типов

центральной нервной системы, климактерических условий, условий проживания, не всегда показывает истинную картину её патологического состояния.

Среди патологий, приводящих к серьёзным, необратимым дисфункциям микроциркуляции, главенствующая роль отводится сахарному диабету, являющийся наиболее распространенным изучаемым состоянием. Несмотря на непрерывные многолетние исследования, использование новых современных методов лечения, диагностики болезнь продолжает прогрессировать, не только в странах с высокой урбанизацией [21], но и в странах Средней Азии. Распространенность его в мире составляет от 5% до 6% и имеет тенденцию к увеличению, особенно у лиц старше 40 лет. Согласно данным ВОЗ, больные с сахарным диабетом за последние 10 лет увеличились вдвое, и составляют около 160 млн., прогнозируется следующее удвоение количества его к 2025 году [11], при чём данное увеличение происходит за счёт больных, страдающих сахарным диабетом типа 2 [32]. Особую социальную значимость занимают сосудистые осложнения при сахарном диабете, в основе которых лежат нарушения микроциркуляции, с развитием микро- и макроангиопатии, имеющие плачевный исход, в виде ранней инвалидизации и летальности.

Понимание патогенеза, клинического течения, терапевтическая тактика и профилактический подход к заболеванию невозможны без применения экспериментальной диабетологии. Выбор антидиабетического препарата, целенаправленное лечение осложнений, наблюдение за динамикой целостного организма к подбираемой терапии – цель экспериментальной модели сахарного диабета [43]. В литературе описаны несколько видов экспериментальной модели сахарного диабета [20, 21, 33, 38], часто используемыми из которых является хирургическая (полное – тотальное или частичное – субтотальное удаление поджелудочной железы); химическая (введение химических веществ, избирательно воздействующих на клетки островков Лангерганса – аллоксан, стрептозотонин, дитизон и др.); эндокринная (длительное введение гормонов аденогипофиза, соматотропного гормона, АКТГ, с развитием метагипофизарного диабета, а также введение глюкокортикоидов, вызывающих метастероидный диабет); иммунная (введение антител против инсулина); и генетическая модели (выведение чистых линий мышей и других животных с наследственно обусловленной формой сахарного диабета).

В современной экспериментальной диабетологии химические модели сахарного диабета занимают первое место, и по литературным данным, в области энтофармакологии за период с 1996 по 2006 годы использовались различные способы экспериментальной модели сахарного диабета. Так, в 69% случаев применялся стрептозотонин и в 31% случаев аллоксан [20]. Аллоксановый диабет вызывается введением аллоксана животным, который избирательно некротизирует островки поджелудочной железы с последующим развитием классических симптомов сахарного диабета [16]. Имеются сведения о наличии эндогенного аллоксана, который является продуктом распада мочевой кислоты – белое кристаллическое вещество, розовеющее на воздухе (у людей, собак и крыс норма которого составляет 0,15025 мг%) [2]. Аллоксан имеет диабетогенное действие, при условии парентерального способа его введения в организм: внутривенном, подкожном, внутримышечном и интраперитонеальном, используется для изучения сахарного диабета типа 1 [9, 24]. Диабетогенные дозы, выбираемые для определенных животных, зависят от их вида, массы тела, условий проживания и активности. Так, для обезьян она составляет 100-150 мг/кг, для собак – 50-100 мг/кг, для кроликов – 150-200 мг/кг, для крыс – 50-75 мг/кг при внутривенном введении; при подкожном или внутривентральном введении данная доза повышается – 150-200 мг/кг для крыс, 350-400 мг/кг для мышей, 500-800 мг/кг для кроликов [2, 21, 24]. Экспериментальная диабетогенная доза тщательно подбирается, чтобы избежать чрезмерного повреждения панкреатической ткани. В эксперименте сахарный диабет у крыс наблюдается в двух формах: острая с тяжелым течением, при этом наблюдается высокая степень гипергликемии до 100 мг%, глюкозурии от 3 до 5 г/сутки, заканчивающимся гибелью их за 3-5 дней, и хроническая форма сахарного диабета со стойкой гипергликемией, глюкозурией, полиурией, полидипсией, полифагией и иногда кетонурией, с продолжительностью до 44 дней для мышей и до 3-х месяцев для крыс, после истечения сроков к сохранившимся животным наступает выздоровление. У кроликов аллоксановый диабет вызывается введением 5% водного раствора препарата в маргинальную вену уха п/кожно, в дозе 500 мг/кг [2]. Гликемическая кривая после введения аллоксана имеет трех-/четырёхфазную кривую [2, 29]. По данным авторов первая фаза скоротечная – гипогликемическая, короткая, длительностью до 30 мин., начинается сразу после введения

аллоксана и является результатом быстрой стимуляции секреции инсулина [25, 29, 42], с повышением его концентрации в плазме крови [13]. Вторая фаза гликемической кривой начинается с повышения концентрации глюкозы через 30-60 мин после введения аллоксана, гипергликемическая фаза [13, 46], которая держится в течение 2-4 часов и обусловлена уменьшением концентрации инсулина плазмы в связи с угнетением его секреции панкреатическими β -клетками. По мнению других авторов гипергликемия является результатом стресс-реакции со стороны надпочечников, приводящие к повышению уровня адреналина в крови [2] или действия глюкагона и гормонов гипоталамуса. В результате токсического действия аллоксана резко снижается процессинг, упаковка и накопление инсулина в секреторных гранулах, что приводит к снижению секреции инсулина, с дальнейшим развитием гипергликемии и гипоинсулинемии [13, 26, 27]. Третья фаза гликемической кривой начинается спустя от 4-8 часов до 6-12 часов после введения аллоксана наступает третья фаза – глубокая гипогликемия, продолжающаяся до суток [13, 29, 46]. В некоторых случаях, без инъекции глюкозы, эта фаза может закончиться судорогами и смертью животных. Механизм развития данной фазы связан освобождением в кровь инсулина из разрушающихся β -клеток [7, 14, 17].

У животных, которых не наступила смерть от 3-фазы, развивается вторичная устойчивая гипергликемия с развитием диабета – четвертая, финальная фаза гликемической кривой [13, 46]. При аллоксановом диабете у животных нарушается переход углеводов в жиры, снижается содержание всех фракций гликолипидов в тканях мозга, сердца, селезенки, поджелудочной железы, скелетных мышцах [4]. В периферических нервах, эндокринных железах, сетчатке глаза и других органах наблюдаются дистрофические изменения.

Патогенез развития аллоксанового диабета объясняется несколькими теориями, и мнения авторов в доказательстве путей наступления диабета расходятся. Согласно теории А. Lazarow, аллоксан избирательно повреждает проницаемость плазмолемы β -клеток, вследствие влияния на дитиоловые группы, необходимых для поддержания целостности клеточных мембран, с образованием пространства, через которые выводятся калий, коферменты и ферменты, а внутрь поступает внеклеточный натрий, обмен веществ в β -клетках нарушается, и они погибают. Позже, D. Watkins и соавт. [45] подтвердили данную гипотезу экспериментально *in vitro*. По мнению S. Lenzen и соавторов, химические свойства аллоксана имеет биологический эффект, а патофизиологическое воздействие препарата заключается в избирательном его токсическом влиянии на β -клетки, с развитием дегенеративных повреждений и некроза [26, 29]. По мнению M. Elsner и соавторов [19], тиолы в плазмолемме восстанавливаются и генерируют активные формы кислорода в окислительно-восстановительном цикле, в итоге АФК образуется в недостаточном количестве для повреждения β -клеток, опровергнув предположения D. Watkins и соавт. [45]. На основе своих наблюдений К. Okamoto разработал «цинковую теорию» аллоксанового диабета [36]. H. Maske и R. Schmidt подтвердили последнюю теорию, доказывая образование аллоксаната цинка, разрушающего β -клетки [34, 40].

Как видно, вокруг развития аллоксанового сахарного диабета, который является удобной экспериментальной моделью для клинического понимания патогенеза, лечения, динамики целого каскада симптомов развития заболевания, отмечаются разные неоднозначные теории. Вместе с тем, в соответствии с изложенными, в патогенезе деструкции и уменьшения количества β -клеток, приводящих к развитию экспериментального аллоксанового диабета, значимую роль играет совокупность перечисленных факторов.

Однако, изучение заболевания только лишь на основе патогенеза, не учитывая индивидуальные особенности животных особей, не раскрывает всю сущность клинического его течения, динамики изменений симптомов, развития осложнений, фармакокинетику подбираемой терапии. Для решения подобного рода проблемы необходимо ведение клинического исследования в зависимости от типологических реакций реагирования организма на течения заболевания, ведь в действительности медицина доказала, что у разных особей патологическое состояние протекает по особенным, индивидуальным правилам, более того, один и тот же препарат, один и тот же подход может оказать различное воздействие на одно и то же заболевание. Отчасти, подобный род индивидуализации основан на реактивности высшей нервной деятельности (ВНД), другими словами, типологически-поведенческих особенностях живых особей. Доказано, что не только патология, но и физиологическое состояние весьма реагирует на стресс, погодные условия, физическое действие окружающей среды, показывая степень стрессустойчивости, приспособленности, жизнеспособности, устойчивости разной

степени выраженности, разрабатывая антистрессовые защитные механизмы. В то же время, проблема развития осложнений и тяжелого клинического течения сахарного диабета, у некоторых особей, зависимость нейрофизиологических механизмов интегративной деятельности мозга от индивидуальной реактивности животных остаётся практически неизученным.

Многие исследования, посвященные стрессореактивности, реактивности организма к патологическому агенту основываются на превалировании активности одних структур головного мозга над другими и определяют типологические свойства нервной системы, оценивая реакцию целого организма (Симонов, 2004). Изучение заболевания с подходом к индивидуально типологическим особенностям поведения (ИТОП), позволит глубже понять механизмы адаптивных реакций и выявить новые дифференцированные подходы к профилактике и лечению разнообразных заболеваний, а в частности сахарного диабета и его осложнений.

Индивидуально-типологические различия поведения основаны как на нейрофизиологических, так и на нейрохимических изменениях различных отделов головного мозга. Комплексный (поведенческий, фармакологический и биохимический) подход к изучению патогенеза, клинического течения, развития осложнений, лечения, профилактики заболевания является необходимым и корректным решением проблемы. В доказательстве подобного подхода, некоторыми авторами определена зависимость врожденных и приобретенных форм поведения от соотношения активности моноаминов мозга (серотонина, норадреналина, дофамина) и типологического статуса организма.

Для дискриминации типологических особенностей животных имеются несколько путей оценки эмоционального фона, путём сенсорного стимула разной модальности, акустического стресса, а также биохимических сдвигов в различных структурах головного мозга при определенных заболеваниях. В становлении типологического характера у животных немаловажную роль играет также и генетически врожденное соотношение активности серотонин-, дофамин- и норадренергической системы мозга.

В доказательстве этого на опытах у животных при дисбалансе активности моноаминергических систем мозга, вызванный введением нейротоксина 6-оксидофамина, авторами получены дополнительные доказательства дифференцированного участия серотонин-, дофамин- и норадренергической систем мозга в регуляции поведения животных с различной индивидуальной особенностью нервной системы.

Другая похожая работа проведена молодыми учёными из России (Курьянова Е.В., 2017 г.), в которой установлена зависимость поведенческой активности нелинейных крыс от половых и типологических различий, при проведении теста «открытое поле». Доказано наличие трёх типов поведенческой реакции животных в зависимости от активности – высокая, средняя и низкая. Авторы наблюдали положительную восприимчивость окружающей информации (звук, свет, запах) с длительной отпечаткой памяти и выраженной лабильностью у животных с сильной поведенческой активностью, а также низкую восприимчивость окружающей информации с более стойкой эмоциональной реакцией у животных с низкой поведенческой активностью.

Изучение функциональной специфики ВВД, обусловленной генетическими и фенотипическими особенностями, является весьма актуальной для медико-биологического подхода к регуляции поведения, памяти, обучения и адаптации человека и животных в нормальных и патологических условиях (Малых, Ра-вич-Щербо, 1998; Герштейн и др., 2000).

Ещё в 90-х годах появились первые экспериментальные работы, свидетельствующие о том, что структуры мозга, ответственные за регуляцию эмоциональной реактивности организма к стрессу, являются в то же время структурами, деятельность которых связана с регуляцией процессов памяти, обучения и биологической оценки значимости действующих раздражителей. Необходимо отметить, что разная степень выраженности эмоциональной реактивности формируется деятельностью фронтальной коры, миндалина, гиппокампа и гипоталамуса (Симонов, 1987). Активность данных структур определяет подтипы эмоционально-резистентных или эмоционально-толерантных типов индивида и непосредственно вовлечены в формирование врожденных, а также приобретенных форм поведения (Симонов, 1992, 2004).

Поведенческая реакция животных как врожденная, так и приобретенная формируется и реализуется при доминирующем участии одного из моноаминов (МА) (Gasanov, Melikov, 1991). Из этого следует, что существенная роль МА мозга и их соотношения значимо влияют на

эмоциональный статус, который, в свою очередь, и определяет формирование целенаправленного поведения. В пользу сказанного другие исследователи показывают связь эмоционально устойчивых типов поведенческой реакции подопытных особей к действию стресс-факторов (Вальдман и др., 1976) с особенностями их биохимического и вегетативного гомеостаза (Ротенберг, Аршавский, 1979).

Следует подчеркнуть, что успешное решение проблемы грозных осложнений сахарного диабета, длительно не поддающихся терапевтической коррекции, отчасти приводящие к удалению определенного органа или части тела, определяется во многом методическими подходами, связанными с изучением степени выраженности эмоциональной реактивности экспериментальных животных. Многими авторами разделение экспериментальных животных на эмоционально-резистентных (ЭР) и эмоционально-толерантных (ЭТ) проводилось методом открытого поля. Однако, подобная методология оказалась недостаточно эффективной для четкого разделения животных по их эмоциональному статусу, вследствие интерференции показателей исследовательского и эмоционального поведения с двигательной активностью (Бенешова, 1978). В связи с этим, разрабатывались другие методологические подходы определения типа ВНД животных. К примеру, исследования механизмов стресса привели к разработке более адекватного методического приема. Было обнаружено, что сильный акустический раздражитель способен вызывать у животных стресс (Крушинский, 1960) и феномен аудиогенных судорог у грызунов является удобной моделью дискриминации эмоциональной резистентности к стрессовым воздействиям (Долин, Долина, 1972). Имеются работы по разработке действия непрерывного яркого света и света в виде частой вспышки, которые также определяют эмоциональную резистентность экспериментальных животных. Данная методология уступает акустическому раздражителю по времени и выраженности развития эмоционально-толерантных особей.

В работе Черновой И.В. (2007) доказана взаимосвязь характера поведенческих реакций и вегетативных параметров в зависимости от индивидуально-типологических реакций организма.

Притворова А.В. в своём научном исследовании (2018) смогла доказать, что крысы, имеющие индивидуально-типологические особенности поведения (ИТОП) в тесте Т-образный лабиринт, имеют разные показатели уровня окислительной модификации белка и активности антиоксидантных ферментов в норме, что касается и структур мозга и сыворотки крови. Было установлено, что уровень окислительной модификации белков у активных крыс более высокий по сравнению с пассивными. Также показано, что у пассивных крыс в неокортексе, гипоталамусе и стриатуме уровень спонтанной окислительной модификации белков растет, а у активных крыс в неокортексе и гипоталамусе падает. В сыворотке крови у пассивных крыс уровень спонтанной окислительной модификации растет, а у активных снижается.

Изучение патологического состояния в зависимости от особенностей индивидуальной реактивности животных и характеристик их поведения имеет важное значение не только для теоретической нейробиологии, но и для клинической медицины. Результаты таких исследований открывают новые пути к направленной коррекции патологических состояний и их осложнений, в зависимости от индивидуальных особенностей организма (Ашмарин 1999, 2001; Ермакова и др., 2000; Аллахвердиев, 2002).

Заключение

Таким образом, анализируя литературу российских, европейских учёных пришли к единому мнению, что необходимым является подход к патогенезу, проявлению клинических форм, осложнениям, лечению и профилактике развития заболевания с точки зрения индивидуальных типологических реакций организма. Остаётся открытым вопрос об особенностях течения сахарного диабета и его осложнений по типу глубоких и поверхностных кожных ран с различной степенью выраженности. Возможно изучение подобных состояний по различным типологическим поведением, во истину смогут пролить путь к выбору персонализированной диагностики и лечения. Решение этих задач предполагает использование комплексного подхода, позволяющего корректно интегрировать в рамках единой концепции и методов современной экспериментальной, научной и практической медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Wright CI, Kroner CI, Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation. //J Pharmacol Toxicol Methods. 006; 54(1):1–25. doi: 10.1016/j. vascn.2005.09.004.
2. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. //Microcirculation. 2012;19(1):47–64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129. x.

3. Gurfinkel Yu. Computer capillaroscopy as a channel of local visualization, noninvasive diagnostics, and screening of substances in circulating blood. Proc. SPIE; 4241. Saratov Fall Meeting 2000: Optical Technologies in Biophysics and Medicine II (May 4, 2001). p. 467. doi: 10.1117/12.431560.
4. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. //Physiol Meas. 2007;28(3):R1–39.
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., ред. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. /М.: Медицина; 2005. 125 с.
6. Рогаткин Д.А. Физические основы оптической оксиметрии. /Лекция. Медицинская физика. 2012;(2):97–114.
7. Иваницкий Г.Р., Хижняк Е.П., Деев А.А. Биофизические основы медицинского тепловидения. Биофизика. 2012;57(1):130–9.
8. Балаболкин М.И. Диабетология: монография. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
9. Эльбекьян К.С. Особенности нарушения макро- и микроэлементного спектра сыворотки крови при экспериментальном сахарном диабете / К.С. Эльбекьян, А.Б. Ходжаян, А.Б. Муравьёва // Фундаментальные исследования. 2011. №10 (часть 2). С. 411-413.
10. Das J. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis / J. Das, V. Vasani, P.C. Sil // Toxicol. Appl Pharmacol. – 2012. – V. 258. – P. 296-308.
11. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets / M.D. Mythili [et al.] // Microsc Res Tech. 2004. V. 63. P. 274-281.
12. Elsner M. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells / M. Elsner, E. Gurgul-Convey, S. Lenzen // Free Radic Biol Med. 2006. V. 41. P. 825-834.
13. Etuk E.U. Animals models for studying diabetes mellitus / E.U. Etuk // Agric. Biol. J.N. am. 2010. 1 (2). P. 130-134.
14. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats / C.S. Macedo [et al.] // Plastic surgery, laboratory of plastic surgery: Sao Paulo - Paulista School of Medicine. 2005. P. 2-5.
15. Importance of the GLUT2 glucose transporter for pancreatic beta cell toxicity of alloxan / M. Elsner [et al.] // Diabetologia. 2002. V.45. P. 1542-1549.
16. Induction of type 1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan route of administration, pitfalls, and insulin treatment / I.F. Federiuk [et al.] // Comprehensive Medicine. 2004. V. 54. P. 252-257.
17. Lenzen S. The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia. 2008. – V. 51. P. 216-226.
18. Antia B.S. Hypoglycaemic effect of aqueous leaf extract of Persea Americana (Mill.) on alloxan induced diabetic rats / B.S. Antia, J.E. Okokon, P.A. Okon // Indian J. pharmacol. 2005. V. 37. P. 325-326.
19. Anti-diabetic and antioxidant effects of Zingiber Officinale on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats / B.O. Iranloye [et. al] // J. Physiol. Sci. – 2011. – V. 26. – P. 89-96.
20. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of plectranthus amboinicus on normal and alloxan-induced diabetic rats /A.H. Viswanathaswamy [et. al] // Ind. J. Pharm. Sci. – 2011. – V. 73. – P. 139-45.
21. Beretta A. Campanha de prevencao e diagnostico do diabetes realizada pela UNIRARAS e prefeitura municipal na cidade de Araras / A. Beretta // Laes and Haes. – 2001. V. 22(131). P. 188-200.
22. Managing diabetes with integrated teams: maximizing your efforts with limited time / D.F. Kruger [et. al] // Postgrad Med. –2012. – V. 124. – P. 64-76.
23. Managing type 2 diabetes: going beyond glycemic control /M.W. Stolar [et. al] // J. Manag Care Pharm. – 2008. – V. 14. – P. 2-19.
24. Masiello P. Animal models of type1 diabetes with reduced pancreatic b-cell mass / P. Masiello // The international Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2006. V. 38. P. 873-893.
25. Pancreatic uptake of [2-(14)C] alloxan / W.J. Malaisse [et al.] // Int J. Mol Med. 2001. V. 7. P. 311-315.
26. Rees D.A. Animal models of diabetes mellitus / D.A. Rees, J.C. Alcolado // Diabetic Medicine. – 2005. – V. 22. P. 359-370.
27. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action B cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // Physiology. Res. 2001. V. 50. – P. 536-546.
28. The use of animal models in the study of diabetes mellitus / A. Chatzigeorgiou [et. al] // In Vivo. – 2009. – V. 23. – P.245-58.

Поступила 09.01.2022