

Проявление патогномичных признаков при моделировании сахарного диабета стрептозотоцином у мышей BALB/c

Сорокина А. В., Жанатаев А. К., Чайка З. В., Мирошкина И. А.,
Лисицын А. А., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Сахарный диабет является широко распространённым, социально-значимым заболеванием. В связи с этим важно получить экспериментальную модель, предвещающую последующие эксперименты по фармакологическому скринингу и/или изучению механизма действия антидиабетических средств. *Целью* настоящей работы явилась сравнительная оценка проявления гипергликемии, повреждений ДНК и морфологии внутренних органов у мышей BALB/c при моделировании сахарного диабета однократным введением стрептозотоцина в дозе 200 мг/кг и его дробным, пятидневным введением из расчёта 40 мг/кг в сутки. *Методы.* В качестве индуктора диабета применяли стрептозотоцин. Препарат вводили мышам однократно в дозе 200 мг/кг или 5-кратно ежедневно в дозе 40 мг/кг. Осуществляли контроль гипергликемии, повреждённости ДНК в клетках мозга, печени, почек, поджелудочной железы и семенников, а также оценивали микроскопическую картину отдельных внутренних органов, включая поджелудочную железу. *Результаты.* В обоих вариантах эксперимента прослеживается воспроизведение патогномических признаков сахарного диабета. Несколько более отчётливо они прослеживаются в варианте эксперимента с дробным, пятидневным введением стрептозотоцина в разовых дозах 40 мг/кг.

Ключевые слова: сахарный диабет; стрептозотоцин; гипергликемия; мыши

Для цитирования:

Сорокина А. В., Жанатаев А. К., Чайка З. В., Мирошкина И. А., Лисицын А. А., Дурнев А. Д. Проявление патогномичных признаков при моделировании сахарного диабета стрептозотоцином у мышей BALB/c. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):43–49. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-43-49>
Поступила: 21 октября 2022 г. **Принята:** 01 ноября 2022 г. **Опубликована:** 24 декабря 2022 г.

Manifestation of pathognomonic signs in modeling diabetes mellitus with streptozotocin in BALB/c mice

Sorokina AV, Zhanataev AK, Chayka ZV, Miroshkina IA, Lisitsyn AA, Durnev AD
FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. *Relevance.* Diabetes mellitus is a widespread, socially significant disease. In this regard, it is important to obtain an experimental model that precedes subsequent experiments on pharmacological screening and/or study of the mechanism of action of antidiabetic agents. *The aim* of this work was a comparative assessment of the manifestation of hyperglycemia, DNA damage, and morphology of internal organs in BALB/c mice in the modeling of diabetes mellitus by a single administration of streptozotocin at a dose of 200 mg/kg and its fractional, five-day administration at a rate of 40 mg/kg per day. *Methods.* Streptozotocin was used as an inducer of diabetes. The drug was administered to mice once at a dose of 200 mg/kg or 5 times daily at a dose of 40 mg/kg. We monitored hyperglycemia, DNA damage in the cells of the brain, liver, kidneys, pancreas and testes, and also assessed the microscopic picture of individual internal organs, including the pancreas. *Results.* In both variants of the experiment, the reproduction of pathognomonic signs of diabetes mellitus is traced. They are somewhat more clearly seen in the variant of the experiment with a fractional, five-day administration of streptozotocin in single doses of 40 mg/kg.

Keywords: diabetes mellitus; streptozotocin; hyperglycemia; mice

For citations:

Sorokina AV, Zhanataev AK, Chayka ZV, Miroshkina IA, Lisitsyn AA, Durnev AD. Manifestation of pathognomonic signs in modeling diabetes mellitus with streptozotocin in BALB/c mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):43–49. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-43-49>

Received: October 21, 2022. **Accepted:** November 01, 2022. **Published:** December 24, 2022.

Введение / Introduction

Сахарный диабет является широко распространённым, социально-значимым заболеванием. Масштабы распространения сахарного диабета, особенно сахарного диабета второго типа, увеличиваются год от года [1–3].

На этом фоне неизменный интерес вызывает экспериментальное моделирование сахарного диабета у лабораторных животных для исследования патогенеза заболевания и доклинического изыскания перспективных лекарств. Сегодня известно около двух десятков способов индукции сахарного диабета в эксперименте [4–6]. Особую популярность имеет применение стрептозотоцина, алкилирующего агента, являющегося произ-

водным нитрозомочевинны и вызывающего необратимое повреждение β -клеток поджелудочной железы [4, 6]. В этой связи, стрептозотоциновой диабет преимущественно рассматривают как модель диабета первого типа. Ряд авторов считает, что в зависимости от использованной дозы и режима введения стрептозотоцином можно смоделировать сахарный диабет второго типа или какой-то промежуточный вариант, сочетающий признаки сахарного диабета первого и второго типа [4, 5]. При этом в каждом конкретном случае не исключена зависимость проявления диабетогенного действия от избранной линии и/или вида животных, их пола, возраста, условий содержания и других приводящих факторов.

Подобное положение ставит исследователя перед необходимостью экспериментальной характеристики

модели, предвещающей последующие эксперименты по фармакологическому скринингу и/или изучению механизма действия антидиабетических средств.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка проявления гипергликемии, повреждений ДНК и морфологии внутренних органов у мышей BALB/c при моделировании сахарного диабета однократным введением стрептозотоцина в дозе 200 мг/кг и его дробным, пятидневным введением из расчёта 40 мг/кг в сутки.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проведено на самцах мышей BALB/c массой 20–22 г в возрасте 8–9 недель, полученных из сертифицированного питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при 12-часовом световом режиме в соответствии с общепринятыми стандартами (ГОСТ 33044-2014) на стандартном полнорационном гранулированно-экструдированном комбикорме для грызунов «Профгрызун» (Россия) при свободном доступе к воде. Животные линии BALB/c наиболее часто используются при экспериментальном моделировании диабета у мышей [6, 7].

В качестве индуктора диабета применяли стрептозотин (Sigma-Aldrich, США, кат. #S0130-100MG). Препарат вводили мышам внутрибрюшинно в 50 мМ цитратном буфере (рН 4,5) в двух режимах — однократно в дозе 200 мг/кг или 5-кратно ежедневно в дозе 40 мг/кг, согласно существующим протоколам [7]. Контрольным животным внутрибрюшинно вводили буферный раствор. Объём введения во всех случаях составлял 0,2–0,25 мл.

Перед каждым введением стрептозотоцина за 4 часа до инъекции удаляли корм из клеток. После введения стрептозотоцина питьевую воду заменяли на 10 % раствор сахарозы и возвращали корм. При однократном введении эвтаназию животных осуществляли смещением шейных позвонков на 10- и 21-й день после введения стрептозотоцина, при многодневном введении — на 14- и 28-й дни после заключительного введения диабетогенного агента. Сроки наблюдений выбирали, исходя из соответствующих рекомендаций [7].

Каждая экспериментальная и контрольная группы включала по 9 животных.

Контроль гипергликемии осуществляли при помощи сертифицированного глюкометра Акку-Чек Актив (Roche) в крови, отобранной из сердца после эвтаназии животных.

Регистрацию повреждённости ДНК проводили методом «ДНК-комет» в щелочной версии в соответствии с рекомендациями [8]. Непосредственно перед микроскопированием препараты окрашивали красителем SYBR Green I (1:10000 в ТЕ-буфере (рН 8.5) в 50 % глицерине) в течение 30 минут. Изображения

с микропрепаратов получали на эпифлуоресцентном микроскопе Микмед-2 12Т (Ломо, Россия), совмещённом с цифровой камерой высокого разрешения (VEC-335, ЭВС, Россия), при увеличении $\times 200$. Изображения ДНК-комет анализировали с использованием программного обеспечения CASP 1.2.2. В качестве показателя повреждённости ДНК использовали процентное содержание ДНК в хвосте ДНК-комет («% ДНК в хвосте»). С каждого микропрепарата анализировали не менее 100 ДНК-комет. В отдельную группу выделяли атипичные ДНК-кометы с практически отсутствующей головкой и широким диффузным хвостом, являющихся косвенным свидетельством цитотоксичности [9]. Уровень атипичных ДНК-комет подсчитывали в % на 500 ДНК-комет.

Для оценки статистической значимости различий между контрольными и экспериментальными группами для показателя «% ДНК в хвосте» использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни, для показателя % атипичных ДНК-комет — критерий χ^2 [10].

Всех животных подвергали патологоанатомическому вскрытию. При этом помимо обзорного описания макроскопической картины всех внутренних органов, оценивали состояние поджелудочной железы, печени и почек, отобранные фрагменты которых фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина (Биовитрум).

По окончании срока фиксации из отобранных органов вырезали небольшие участки, помещали их в заливочные кассеты, затем осуществляли гистологическую проводку по стандартному протоколу с помощью Автоматического тканевого процессора карусельного типа (Leica TP 1020, Leica Microsystems, ФРГ).

По завершении проводки обезвоженные фрагменты ткани исследуемых органов заливали в гомогенизированную парафиноподобную среду Paraplast (Leica Biosystems Richmond, США), используя при этом модульную Систему с графическим дисплеем (Tissue-Tek® ТЕК, Sakura, Япония).

Гистологические срезы толщиной 5–6 микрон получали с помощью специально оборудованного рабочего места для микротомии (Bio-Optica Milano SPA, Италия) и ротационного микротома (Accu-CutSRM 200, Sakura, Япония). Предметные стекла с помещёнными на них срезами просушивали.

В дальнейшем депарафинированные и окрашенные по стандартному протоколу галлоцианин эозином гистологические срезы помещали под покровные стекла, используя синтетическую монтирующую среду Bio Mount (Bio-Optica Milano SPA, Италия).

Кроме того, по окончании фиксации и промывки водопроводной водой с помощью замораживающего микротома микротомировали фрагменты печени. Полученные срезы толщиной 20 микрон окрашивали масляным красным по Лилли. Срезы помещали под покровные стекла, используя в качестве монтирующей среды глицерин.

Готовые микропрепараты исследовали в проходящем свете с помощью микроскопа Nikon Eclipse 55 I (Япония) при увеличении 40, 100, 200 и 400. Документировали изображения фотокамерой Nikon DS-Fi1cc применением программы визуализации изображений NIS Elements BR для Nikon.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В крови животных контрольной серии эксперимента содержание глюкозы составило $8,5 \pm 1,1$ ммоль/л.

На 10-й день после однократного введения стрептозотоцина было отмечено значимое ($p < 0,01$) увеличение концентрации глюкозы в крови до $21,9 \pm 5,8$ ммоль/л, на 21-й день этот показатель составил $29,1 \pm 6,5$ ммоль/л.

После пятикратного введения стрептозотоцина уровень глюкозы на 14-й день эксперимента составил $19,8 \pm 4,0$ ммоль/л и на 28-й день — $16,8 \pm 5,5$ ммоль/л, что значимо выше ($p < 0,01$), чем в контроле.

Таким образом, в обоих вариантах эксперимента была установлена отчётливая гипергликемия, выраженная в большей степени при однократном введении стрептозотоцина. Наличие гипергликемии свидетельствует о развитии диабета у экспериментальных животных. При этом потребление воды животными увеличилось до 5–7 мл/мышь в сутки, а масса животных практически не изменялась на всём протяжении эксперимента.

Оценка повреждённости ДНК была проведена в клетках пяти органов, полученные результаты представлены на рис. 1

На 10-й день после однократного введения стрептозотоцина выявлено значимое увеличение повреждённости ДНК в клетках печени и почек животных (рис. 1, а). На 21-й день после введения диабетогенного агента значимое увеличение повреждённости ДНК выявлено только в клетках печени (рис. 1, б). Ни при одном сроке наблюдений не выявлено повреждённо-

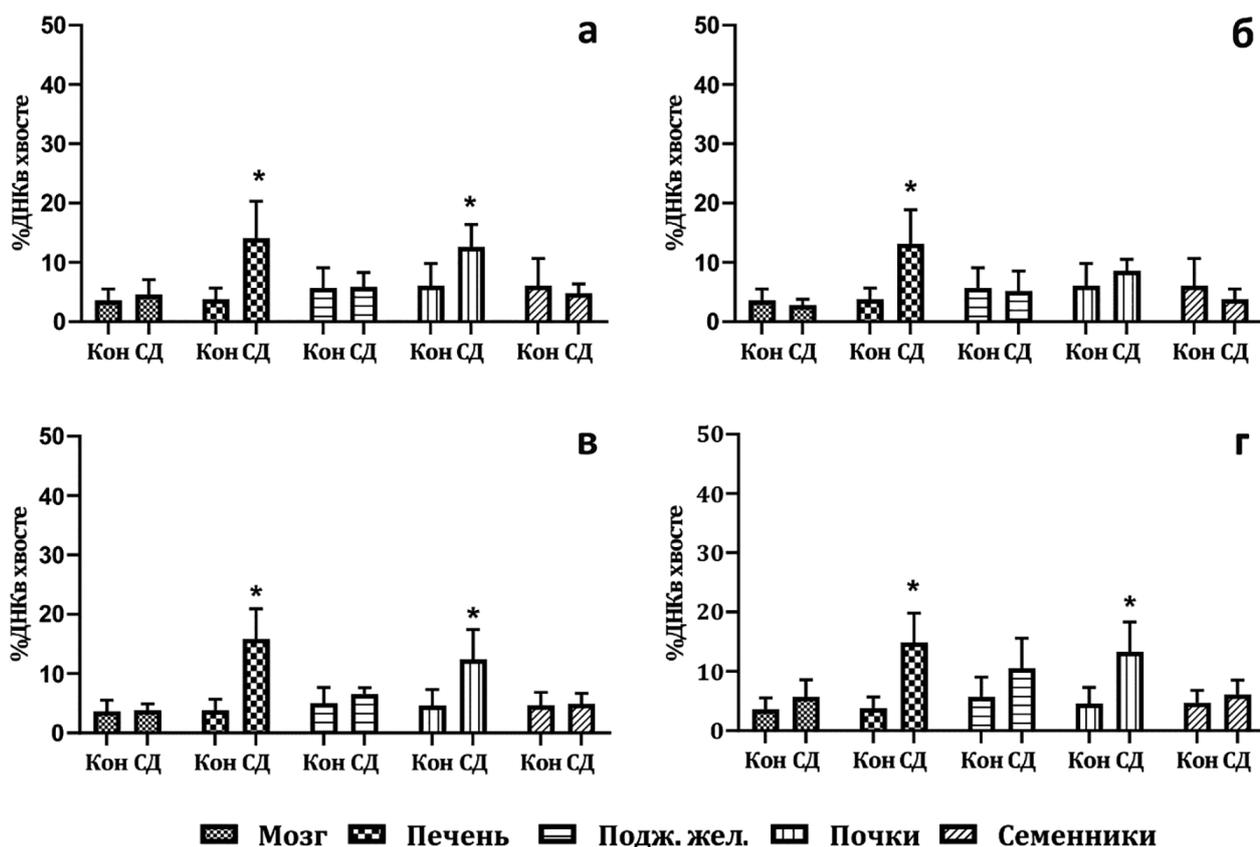


Рис. 1. Уровень повреждений ДНК в органах мышей на 10-й день (а) и на 21-й день (б) после введения стрептозотоцина в дозе 200 мг/кг; на 14-й (в) и 28-й день (г) после пятидневного введения стрептозотоцина в дозе 40 мг/кг
 Примечания: * — $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля «Кон» (U-критерий Манна – Уитни); «СД» — группа животных с диабетом, индуцированным введением стрептозотоцина.

Fig. 1. The level of DNA damage in the organs of mice on day 10 (a) and day 21 (б) after administration of 200 mg/kg streptozotocin; on days 14 (в) and 28 days (г) after a 5 days of daily administration of 40 mg/kg streptozotocin

Notes: * — $p < 0.01$ compared with the control group "Кон" (Mann-Whitney U-test); "СД" — a group of animals with diabetes induced by streptozotocin.

сти ДНК в клетках головного мозга, поджелудочной железы и семенников.

При многократном введении стрептозотоцина значимое увеличение повреждённости ДНК также выявлено только в клетках печени и почек как на 14-й (рис. 1, в), так и на 28-й дни (рис. 1, г) наблюдений.

Обращает внимание, что в количественном отношении повреждённость ДНК практически не различалась в печени и почках при однократном и многократном введении стрептозотоцина при ранних сроках наблюдения и была практически одинаковой при поздних сроках в клетках печени. В противоположность, увеличение повреждённости ДНК в клетках почек регистрировалось на позднем сроке только в варианте эксперимента, предусматривающем многократное введение стрептозотоцина.

После однократного введения стрептозотоцина на 21-й день эксперимента выявлено значимое повышение уровней атипичных комет в клетках печени до $11,5 \pm 4,7$ % против $2,0 \pm 0,5$ % в контроле. В почках увеличение процента атипичных комет выявлено и на 10-й ($16,1 \pm 8,2$ %), и на 21-й день ($9,4 \pm 1,7$ %) наблюдения при показателе $2,6 \pm 2,0$ % у животных контрольной группы.

После многократного введения стрептозотоцина значимое повышение уровней атипичных ДНК-комет в печени и почках было выявлено на обоих сроках наблюдения. В печени уровень атипичных комет составил $44,3 \pm 19,0$ и $5,3 \pm 2,8$ %, соответственно, на 14-й и 28-й день при контрольном значении $2,0 \pm 0,5$ %. В почках при контрольном значении $2,6 \pm 2,0$ % соответствующий показатель составил $25,9 \pm 7,4$ % на 14 день, и $7,7 \pm 2,0$ % – на 28-й день эксперимента.

Таким образом, при двух использованных способах моделирования стрептозотин-индуцированный диабет у мышей сопровождается увеличением повреждённости ДНК в клетках печени и почек, но не головного мозга и семенников. Для клеток поджелудочной железы выявлена тенденция к увеличению повреждённости ДНК при многократном введении стрептозотоцина. Повреждённость ДНК в печени и почках наиболее выражена на 10-й день при однократном и на 14-й день – при многократном введении стрептозотоцина. Аналогичная картина характерна для содержания атипичных ДНК-комет. Эти результаты, в целом свидетельствуют о некотором преимуществе многократного введения стрептозотоцина с точки зрения моделирования такого патогномичного признака диабета, как повреждённость ДНК.

При микроскопическом исследовании поджелудочной железы, печени и почек мышей, получавших стрептозотин пятикратно в разовых дозах по 40 мг/кг, отмечены морфологические признаки микроангиопатии в поджелудочной железе и почках (рис. 2, б и г). В поджелудочной железе обнаружен липоматоз, атрофия островков Лангерганса, а также деструкция инсулоцитов (рис. 2, г). В печени наблюдаются морфологические признаки жировой дистрофии.

В то же время микроскопические исследования поджелудочной железы, печени и почек мышей, получавших стрептозотин однократно в дозе 200 мг/кг, позволили выявить сходные изменения. Выраженность одних признаков, таких как атрофия островков Лангерганса с деструкцией инсулоцитов, была сравнима с таковыми, наблюдаемыми у мышей, которым стрептозотин вводили дробно. Другие же изменения – начальной липоматоз и ускоренная секреция в экзокринной части поджелудочной железы, жировая дистрофия печени, а также мелкокапельная вакуольная дистрофия эпителия почечных канальцев, были обнаружены у части мышей данной группы.

Таким образом, в изученных внутренних органах при сохранённой архитектонике у подавляющего большинства экспериментальных мышей выявлены характерные изменения их микроскопической картины. В обоих вариантах эксперимента воспроизводится главный морфологический признак сахарного диабета – поражение островков Лангерганса поджелудочной железы. В остальном обнаруженные у подавляющего большинства характерные для сахарного диабета изменения микроскопической картины более отчётливо выражены в условиях повторного пятидневного введения стрептозотоцина.

Сравнение результатов двух проведённых экспериментов демонстрирует большую выраженность гипергликемии при однократном введении стрептозотоцина в дозе 200 мг/кг по сравнению с дробным введением диабетагена в той же суммарной дозе; $21,9$ – $29,1$ ммоль/л против $16,8$ – $19,8$ ммоль/л. При этом после однократного введения на более поздних сроках наблюдения отмечалось нарастание содержания глюкозы, тогда как при дробном введении – падение её содержания.

Уровни повреждённости ДНК в обоих вариантах эксперимента были количественно сходны в клетках печени при обоих сроках наблюдения, тогда как в клетках почек количественно сходный генотоксический эффект выявлялся только на первом сроке наблюдения. На втором сроке, более отставленном от начала эксперимента, повреждённость ДНК наблюдалась после дробного введения стрептозотоцина и отсутствовала при его однократном введении.

Этот результат не согласуется с результатами, характеризующими гипергликемию. Теоретически, исходя из представлений о гипергликемии как триггере окислительного стресса, продуцирующего активные формы кислорода [4, 11], с её нарастанием должен нарастать генотоксический эффект. Фактически это не так. Более того, в ранее проведённой работе [12] было показано, что на меньших уровнях гипергликемии повреждённость ДНК наблюдается не только в клетках печени и почек мышей BALB/c, но также поджелудочной железе, т. е. более выражена. Отсутствие подобного эффекта в наших экспериментах логично объяснить элиминацией клеток с повреждённой ДНК

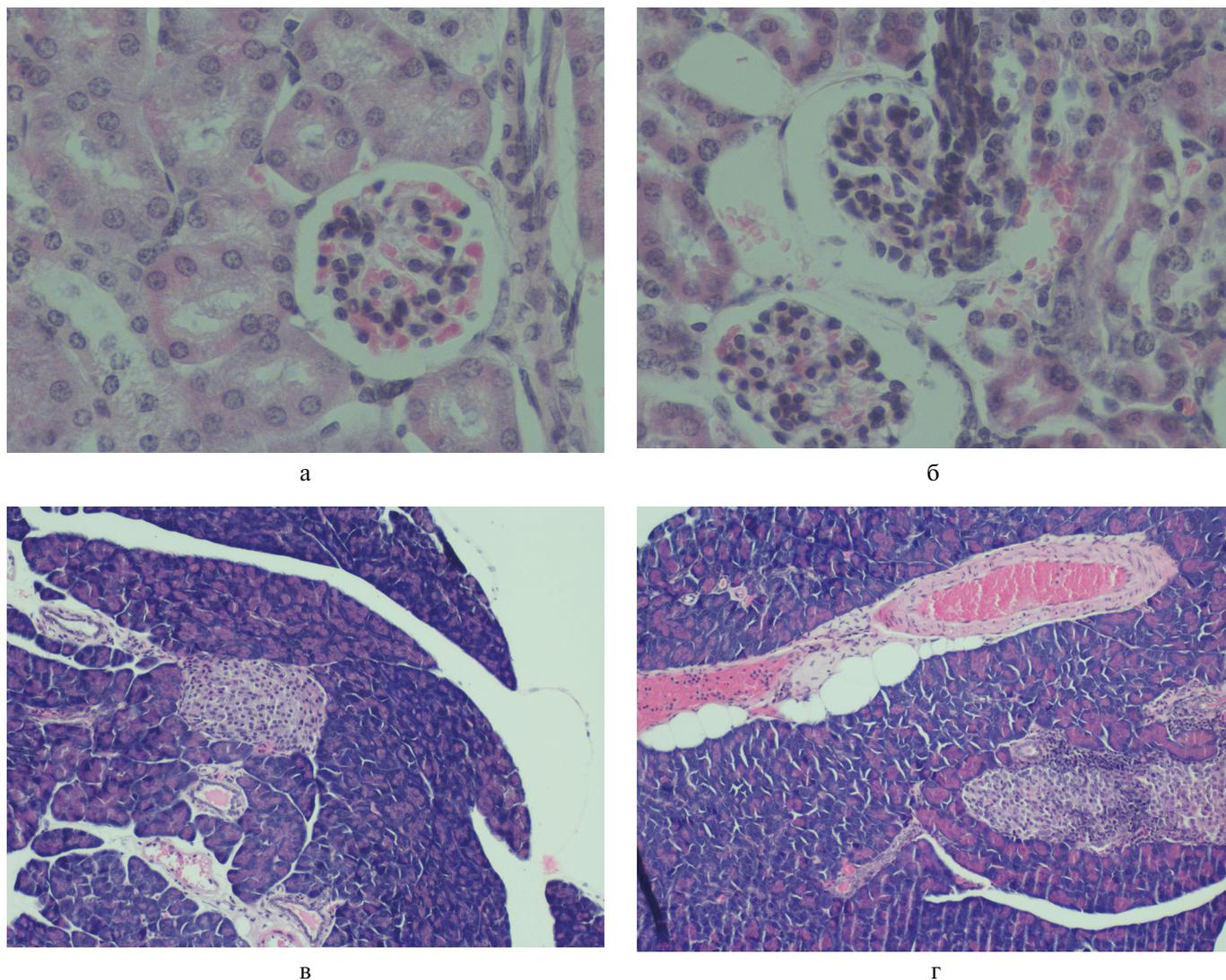


Рис. 2. Микрофотографии: фрагмента почки (а) контрольной мыши ($\times 400$), фрагмента почки (б) мыши после пятикратного введения стрептозотоцина ($\times 400$), фрагмента поджелудочной железы (в) контрольной мыши ($\times 100$), фрагмента поджелудочной железы (г) мыши после пятикратного введения стрептозотоцина ($\times 100$)

Fig. 2. Micrographs: fragment of the kidney (а) of the control mouse ($\times 400$), fragment of the kidney (б) of the mouse after five injections of streptozotocin ($\times 400$), fragment of the pancreas (в) of the control mouse ($\times 100$), fragment of the pancreas (г) of the mouse after five injections of streptozotocin ($\times 100$)

путём запуска механизмов клеточной гибели в ответ на окислительный стресс. Это косвенно подтверждается снижением количества атипичных комет и гипергликемии на позднем сроке по сравнению с ранним сроком наблюдения после многократного введения стрептозотоцина. При этом, не прояснённым остаётся отсутствие атипичных комет в печени при сроке 10 дней после однократного введения стрептозотоцина.

Обобщая совокупность полученных результатов, отметим, что в обоих вариантах эксперимента про-

слеживается удовлетворительное воспроизведение патогномических признаков сахарного диабета. Эти признаки выражены более отчётливо и прослеживаются более связно в варианте с дробным, пятидневным введением стрептозотоцина в разовых дозах 40 мг/кг, что позволяет рекомендовать для моделирования сахарного диабета в доклинических исследованиях на мышах BALB/с именно этот вариант его экспериментального воспроизведения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сорокина Александра Валериановна
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: alex54.sorokina@icloud.com
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>
 к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Жанатаев Алий Курманович
 e-mail: zhanataev@academpharm.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>
 SPIN-код: 7070-0510
 к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии мутагенеза, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Чайка Злата Владимировна
 e-mail: pcr201069@yandex.ru
 SPIN-код: 1680-2370
 н. с. лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Мирошкина Ирина Александровна
 e-mail: iris10.81@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>
 SPIN-код: 4697-7938
 н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Лисицын Артём Андреевич
 e-mail: nordical@yandex.ru
 SPIN-код: 7857-1860
 инженер лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Дурнев Андрей Дмитриевич
 e-mail: durnev@academpharm.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>
 SPIN-код: 8426-0380
 д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией лекарственной токсикологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Sorokina Alexandra V.
Corresponding author
 e-mail: alex54.sorokina@icloud.com
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>
 PhD, Cand. Sci. Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Zhanataev Alii K.
 e-mail: zhanataev@academpharm.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>
 SPIN code: 7070-0510
 PhD, Cand. Sci. Biology, leading researcher of the laboratory of pharmacology of mutagenesis FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Chayka Zlata V.
 e-mail: pcr201069@yandex.ru
 SPIN code: 1680-2370
 Research scientist of the laboratory of pharmacology of mutagenesis FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Miroshkina Irina A.
 e-mail: iris10.81@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>
 SPIN code: 4697-7938
 Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Lisitsyn Artem A.
 e-mail: nordical@yandex.ru
 SPIN code: 7857-1860
 engineer of the laboratory of pharmacology of Mutagenesis FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Durnev Andrey D.
 e-mail: durnev@academpharm.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>
 SPIN code: 8426-0380
 Dr. Sci (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):337–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):137–149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2. Биомедицина. 2011;(3):12–18. [Spasov AA, Voronkova MP, Snegur GL, Cherylyeva NI, Chepurnova MV. Experimental model of a type 2 diabetes. *Biomeditsina*. 2011;(3):12–18. (In Russ).].
- Озерова И.В., Тарабан К.В., Ягубова С.С., Островская Р.У. Современное состояние проблемы моделирования сахарного диабета. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(12):35–43. [Ozerova IV, Taraban KV, Yagubova SS, Ostrovskaya RU. Current state-of-the-art in diabetes modeling. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология*. 2017;80(12):35–43. (In Russ).] doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-12-35-43.
- Islam MS, Wilson RD. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. *Methods Mol Biol*. 2012;933:161–174. DOI: 10.1007/978-1-62703-068-7_10.
- Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015;70:5.47.1–5.47.20. DOI: 10.1002/0471141755.ph0547s70.
- Дурнев А.Д., Меркулов В.А., Жанатаев А.К., Никитина В.А., Воронина Е.С., Серединин С.Б. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. [Durnev AD, Merkulov VA, Zhanataev AK, Nikitina VA, Voronina ES, Seredenin SB. Guidelines for DNA damage assessing by alkaline gel electrophoresis of individual cells in pharmacological studies. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).].
- Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Чайка З.В., Мирошкина И.А., Дурнев А.Д. Феномен атипичных ДНК-комет. *Цитология*. 2017;59(3):163–168. [Zhanataev AK, Anisina EA, Chayka ZV, Miroshkina IA, Durnev A.D. Phenomenon of atypical DNA comets. *Citologija*. 2017;59(3):163–168. (In Russ).] DOI: 10.1134/S1990519X17040113.
- Møller P, Loft S. Statistical analysis of comet assay results. *Front Genet*. 2014;5:292. DOI: 10.3389/fgene.2014.00292.
- Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Лисицын А.А., Дурнев А.Д. Генотоксические маркеры у больных сахарным диабетом (обзор литературы). *Экологическая генетика*. 2021;19(2):143–168. [Eremina NV, Zhanataev AK, Lisitsyn AA, Durnev AD. Genotoxic markers in patients with diabetes mellitus (Literature review). *Ecological genetics*. 2021;19(2):143–168. (In Russ).] DOI: 10/17816/ecogen65073.
- Островская Р.У., Ягубова С.С., Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Гудашева Т.А., Дурнев А.Д. Нейропротективный дипептид ноопепт предотвращает повреждения ДНК на модели преддиабета у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;168(8):185–190. [Ostrovskaya RU, Yagubova SS, Zhanataev AK, Anisina EA, Gudashева T.A., Durnev AD. The neuroprotective dipeptide noopept prevents DNA damage on the prediabetes model in mice. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(8):185–190 (In Russ).].