

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-4-83-88

## СТРЕПТОЗОТОЦИНОВАЯ МОДЕЛЬ СТАБИЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Г.Н. Скалецкая, Н.Н. Скалецкий, Е.А. Волкова, В.И. Севастьянов*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Создание модели стабильного экспериментального сахарного диабета (СД) у лабораторных крыс с помощью стрептозотоцина (СТЦ). **Материалы и методы.** Определяли динамику изменений гликемии и выживаемость у 60 крыс линии Wistar, которым СТЦ вводили в полость брюшины в дозе 70 мг/кг двумя способами: однократно и дробно (5 суток подряд). **Результаты.** После однократной инъекции СТЦ погибло 6 из 30 животных (20%), у 7 крыс (23,3%) наступила спонтанная реверсия диабетического статуса и у 17 животных (56,6%) СД сохранял стабильное течение на протяжении всего срока наблюдения (8 недель). После дробного введения СТЦ гибели крыс не наблюдалось. Спонтанная реверсия СД произошла лишь у 2 из 30 крыс (то есть в 6,6% случаев), у остальных 28 животных гипергликемия была стабильной до окончания срока опыта. Важно отметить, что у всех крыс со стабильным течением СД уровень гликемии через 2 недели после введения СТЦ составлял не менее 20 ммоль/л. **Заключение.** Дробное внутрибрюшинное введение СТЦ имеет очевидное преимущество по сравнению с однократным введением, обеспечивая 100% выживаемость и стабильное течение СД у 93,4%. Основным критерием стабильного течения экспериментального СД является уровень гипергликемии не менее 20 ммоль/л через 2 недели после внутрибрюшинного введения СТЦ.

*Ключевые слова:* экспериментальный сахарный диабет, стрептозотоцин, крысы, гликемия.

## STREPTOZOTOCIN MODEL OF STABLE DIABETES MELLITUS

*G.N. Skaletskaya, N.N. Skaletskiy, E.A. Volkova, V.I. Sevastyanov*

V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to create a model of stable experimental diabetes mellitus (DM) in laboratory rats using streptozotocin (STZ). **Materials and methods.** The dynamics of changes in glycemia and survival in 60 Wistar rats was determined. STZ at a dosage of 70 mg/kg was administered to these rats in two ways: once and fractionally (within 5 days). **Results.** After a single injection of the STZ, 6 out of 30 rats (20%) died, in 7 cases (23.3%) a spontaneous reversion of the diabetic status occurred and in 17 animals (56.6%) the DM remained stable throughout the observation period (8 weeks). After the fractional administration of the STZ no mortality was observed. Spontaneous reversal of DM occurred only in 2 of 30 rats (6.6% of cases). In other 28 animals hyperglycemia was stable until the end of the experiment. It is important to note that in all rats with a stable course of DM, the level of glycemia after 2 weeks after the injection of the STZ was at least 20 mmol/l. **Conclusion.** Fractional intraperitoneal injection of STZ has an obvious advantage compared with a single injection, providing 100% survival and stable course of DM in 93.4%. The main criterion for a stable course of experimental DM is the level of hyperglycemia not less than 20 mmol/l after 2 weeks after intraperitoneal administration of STZ.

*Key words:* experimental diabetes mellitus, streptozotocin, rats, glycemia.

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является широко распространенным заболеванием, приводящим к развитию серьезных осложнений, инвалидности и преждевре-

менной смерти. Обязательным фактором в патогенезе заболевания СД 1-го типа является абсолютная инсулиновая недостаточность, ведущая к характерным нарушениям обмена веществ. Несмотря на ежегод-

**Для корреспонденции:** Скалецкая Галина Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел.: (499) 190-42-66; 8-903-771-18-13. E-mail: Skalink@mail.ru

**For correspondence:** Skaletskaya Galina Nikolaevna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: (499) 190-42-66; (903) 771-18-13. E-mail: Skalink@mail.ru

ные многомиллионные затраты на изучение проблем диабетологии, основополагающим способом лечения СД 1-го типа по-прежнему, вот уже на протяжении почти 100 лет, остаются ежедневные инъекции препаратов инсулина. Инсулинотерапия предотвращает гибель пациентов от гипергликемической комы, но не способна надежно препятствовать развитию тяжелых хронических осложнений. Поэтому поиск более эффективных и желателно кардинальных способов антидиабетического лечения не ослабевает. Большое значение в их разработке принадлежит проведению опытов на животных с экспериментальным СД.

Судя по данным научной литературы, впервые модель СД была получена в 1889 г. (Mering, Minkowski) в результате удаления у собаки поджелудочной железы. В дальнейшем было обнаружено, что экспериментальный СД может быть получен не только с помощью панкреатэктомии, но и после введения различных химических веществ, разрушающих инсулинпродуцирующие  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы [1]. С этой целью могут быть использованы аллоксан, стрептозотоцин (СТЦ), дегидроаскорбиновая кислота или дитизон, каждый из которых в соответствующих дозах избирательно вызывает некроз  $\beta$ -клеток, сохраняя (в отличие от панкреатэктомии) внешнесекреторную панкреатическую функцию. Наиболее популярной и часто используемой является стрептозотоциновая модель СД [2]. СТЦ был впервые описан в конце 1950-х годов как перспективный антибиотик, обладающий противоопухолевой активностью, однако применение он получил в основном как диабетогенный препарат [3] благодаря своему побочному токсическому действию на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. По структуре он напоминает молекулы сахара, и этого достаточно, чтобы захватываться и поглощаться клетками с помощью транспортера глюкозы GLUT2 [4]. Диапазон диабетогенной дозы СТЦ довольно широк, составляя от 40 до 90 мг на 1 кг массы тела. Часто используемая единичная внутривенная доза у взрослых крыс для индуцирования IDDM инсулинозависимого СД составляет от 40 до 60 мг/кг [5], но также применяются более высокие дозы. Так же эффективно внутрибрюшинное введение аналогичной или более высокой дозы, но однократная доза ниже 40 мг/кг массы тела может быть неэффективной [6].

После того как появились публикации о необратимости диабетогенного действия при введении средней дозы СТЦ [7], у ряда экспериментаторов [8, 9] возникло ощущение, что можно начинать опыты по изучению какого-либо антидиабетического лечения уже через несколько дней после введения СТЦ и достижения относительно невысокого уровня гипергликемии (около 15 ммоль/л). При этом многие перестали формировать контрольную группу животных с нелеченым диабетом как бы за ненадобностью.

Все это создает условия для возможной реверсии диабетического статуса, не обусловленной прямым действием изучаемого антидиабетического лечения. Это может привести к ошибочной трактовке результатов проведенных экспериментов.

Реальность возможности нестабильного течения экспериментального СД, вызванного однократным введением СТЦ у лабораторных крыс, была нами подтверждена в рамках проведенного данного исследования.

Целью работы явилось создание модели стабильного экспериментального сахарного диабета (СД) у лабораторных крыс с помощью дробного введения стрептозотоцина (СТЦ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве подопытных и контрольных животных использовали крыс-самцов линии Wistar с начальной массой тела 200–240 г. Животных получали из федерального государственного унитарного предприятия «Опытно-производственное хозяйство Манихино». Крысы получали корм и доступ к воде без ограничений. Всего в опытах на крысах с экспериментальным сахарным диабетом было использовано 60 особей. Все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986).

Так как внутривенный и внутрибрюшинный пути введения препаратов по своему фармакологическому действию очень близки, для упрощения процедуры и исключения травматизации, свойственной серийным внутривенным инъекциям, раствор СТЦ вводили животным в полость брюшины. Для определения модели СД 1-го типа, исключающей спонтанную реверсию диабетического статуса, были применены два режима введения СТЦ (Sigma): 30 крысам препарат вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 70 мг на 1 кг массы тела и 30 крысам также внутрибрюшинно вводили по 12 мг/кг/сут в течение 5 суток подряд (суммарная доза такая же – 70 мг/кг). СТЦ в виде порошка растворяли в физиологическом растворе *ex tempore* и вводили крысам утром после ночного голодания.

Гликемию в капиллярной крови животных определяли в 12 ч дня натощак с помощью глюкометра One Touch Ultra.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью компьютерного статистического пакета Biostat; достоверность различий оценивали по критерию *t* Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе крыс ( $n = 30$ ), которым СТЦ ввели внутривенно однократно в дозе 70 мг на 1 кг массы тела, двое животных погибли на 5–7-е сутки при отсутствии характерных признаков диабетического статуса, но при этом измерение гликемии показало очень низкий ее уровень – менее 2,9 ммоль/л, что свидетельствовало о том, что смерть животных наступила, скорее всего, от гипогликемической комы, которая могла развиться у них вследствие массового разрушения  $\beta$ -клеток после введения СТЦ и выброса в кровоток больших количеств содержащегося в этих клетках инсулина. Кроме этих крыс погибли еще четверо, но летальный исход наступил у них на 9–14-е сутки на фоне тяжелой гипергликемии (более 33,3 ммоль/л). Объективное состояние у этих 4 крыс при этом соответствовало тяжелому диабетическому статусу: значительная потеря массы тела, резко выраженная общая слабость, гиподинамия, огромное количество выпиваемой воды, и соответственно, массивная полиурия, диарея, выпадение, истончение волос и пожелтение шерсти, трудность взятия капиллярной крови для анализа из-за сгущения крови

вследствие сильнейшего обезвоживания, склонность к образованию гнойников. В связи с гибелью 6 животных (20% от общего числа), наступившей, скорее всего, в результате гипогликемической комы у 2 крыс и гипергликемической комы у 4 крыс, они были исключены из анализа результатов опыта (табл. 1).

К концу 8-недельного наблюдения (срок опыта) выраженные признаки диабетического статуса сохранялись у 17 животных (№ 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 23, 25, 28, 30), что составило 56,6% крыс этой группы, и гликемия у них составила в среднем 24,6 ммоль/л.

У оставшихся 7 крыс клинические признаки диабета были выражены весьма умеренно, и в последние 2–3 недели наблюдения у них была отмечена тенденция к снижению концентрации глюкозы в крови вплоть до субнормальных цифр (в среднем 12,3 ммоль/л). Примечательно, что у всех этих 7 крыс (№ 5, 7, 10, 21, 24, 26 и 27), которые составили 23,3% от общего количества животных этой группы, гипергликемия не превышала 20 ммоль/л (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что после однократного введения одинаковой для всех крыс этой группы дозы

Таблица 1

Изменения гликемии (ммоль/л) у крыс ( $n = 24$ ) после однократного введения СТЦChanges in blood glucose (mmol/l) in rats ( $n = 24$ ) after single injection of STZ

№ крысы	Недели после введения СТЦ, гликемия (ммоль/л)								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	5,7	12,9	<b>23,6</b>	26,7	24,4	27,4	25,5	25,4	<b>24,0</b>
2	4,9	25,8	<b>28,7</b>	29,2	30,3	31,9	31,7	28,1	<b>30,2</b>
3	6,0	21,6	<b>22,0</b>	26,5	31,8	30,7	31,5	29,8	<b>30,9</b>
4	5,5	22,8	<b>25,1</b>	24,9	22,2	23,0	20,6	26,9	<b>23,8</b>
5	6,7	13,1	<b>16,0</b>	14,7	15,2	14,1	12,7	13,3	<b>11,6</b>
6	5,0	13,6	<b>21,1</b>	19,6	24,7	21,9	23,4	21,8	<b>21,9</b>
7	5,8	14,9	<b>18,2</b>	16,1	14,6	12,7	14,0	12,8	<b>12,7</b>
8	4,7	12,2	<b>21,9</b>	18,2	23,1	22,6	24,0	22,5	<b>23,4</b>
10	5,4	13,4	<b>19,2</b>	17,8	17,6	16,9	14,2	13,3	<b>12,4</b>
11	7,3	16,7	<b>30,6</b>	29,1	29,8	29,3	30,1	30,5	<b>29,9</b>
12	7,7	15,5	<b>26,9</b>	27,1	27,4	25,0	27,6	27,0	<b>27,3</b>
13	6,4	23,1	<b>25,1</b>	26,4	26,0	25,9	26,1	25,7	<b>26,1</b>
16	6,8	18,8	<b>25,9</b>	26,6	27,0	26,1	26,5	26,9	<b>26,3</b>
17	5,8	23,3	<b>28,4</b>	29,0	29,2	28,8	28,5	29,1	<b>28,9</b>
19	6,2	18,6	<b>28,3</b>	27,1	28,4	28,7	27,9	28,1	<b>28,8</b>
20	4,6	14,9	<b>27,0</b>	25,5	25,0	24,1	27,1	28,4	<b>27,7</b>
21	5,7	12,2	<b>14,5</b>	16,0	16,7	12,2	13,1	11,4	<b>12,5</b>
23	5,7	22,0	<b>31,1</b>	32,6	33,3	33,3	32,8	32,9	<b>32,4</b>
24	4,3	16,1	<b>14,4</b>	12,6	13,4	12,8	12,8	11,5	<b>10,7</b>
25	7,1	22,0	<b>26,5</b>	26,1	25,8	23,0	25,3	24,9	<b>24,1</b>
26	5,9	13,1	<b>17,1</b>	18,6	14,5	12,9	13,0	11,1	<b>10,4</b>
27	5,6	12,9	<b>16,7</b>	15,3	13,3	13,6	11,9	10,8	<b>9,7</b>
28	6,8	16,6	<b>27,4</b>	27,0	25,8	26,1	26,2	26,9	<b>26,2</b>
30	5,9	16,1	<b>22,4</b>	21,1	21,4	20,7	21,9	20,9	<b>21,3</b>
M	5,9	17,2	<b>23,3</b>	<b>23,1</b>	<b>23,4</b>	<b>22,7</b>	<b>22,9</b>	<b>22,5</b>	<b>22,2</b>
$\sigma$	0,9	4,2	<b>5,1</b>	<b>5,6</b>	<b>6,2</b>	<b>6,7</b>	<b>7</b>	<b>7,4</b>	<b>7,6</b>

СТЦ уровни подъема гликемии существенно отличались – от умеренных до очень высоких. По-видимому, это объясняется различной индивидуальной чувствительностью β-клеток подопытных животных к СТЦ [11].



Рис. 1. Распределение животных по результатам действия однократного внутрибрюшинного введения СТЦ в дозе 70 мг/кг

Fig. 1. The distribution of animals according to the results of single intraperitoneal injection of STZ at a dose of 70 mg/kg

Таким образом, можно сделать вывод о том, что однократное внутрибрюшинное введение СТЦ в рекомендованной дозе (70 мг/кг) может привести к гибели в результате развития как гипогликемической, так и гипергликемической (гиперосмолярной) комы у 20% животных. Стойкая высокая, но не смертельная гипергликемия установилась немногим более чем у половины оставшихся в живых крыс, и их можно было использовать в качестве реципиентов или контроля.

Еще почти у четверти крыс этой группы наступала частичная реверсия диабетического статуса; при этом у всех у них через 2 недели после введения СТЦ уровень гипергликемии не превышал 20 ммоль/л. Поэтому таких животных не следует использовать в опытах по изучению эффективности какого-либо антидиабетического лечения, так как возможна неправильная трактовка результатов из-за спонтанного выраженного снижения гипергликемии.

Гораздо более обнадеживающие результаты в отношении достижения стабильного течения сахарного диабета при минимальной потере животных дали наблюдения за крысами из 2-й группы (n = 30), которым было осуществлено дробное введение СТЦ в той же (суммарно) дозе – 70 мг/кг. Такой способ индукции экспериментального сахар-

ного диабета с помощью СТЦ, как оказалось, имеет ряд преимуществ.

Во-первых, ни у одного из животных не было отмечено развитие гипогликемического состояния, что можно объяснить отсутствием вероятности массовой гибели β-клеток и высвобождением из них больших количеств инсулина, так как общая доза СТЦ распределяется на 5 введений. Во-вторых, также ни у одной из крыс не было зарегистрировано сверхвысоких уровней гликемии, которые сами по себе могли привести к гибели животных. Наконец, лишь у 2 из 30 крыс (то есть в 6,6% случаев) была отмечена тенденция к снижению развившейся после индукции сахарного диабета гипергликемии, причем у обоих животных (№ 7 и 10) через 2 недели после последнего введения СТЦ гликемия была менее 20 ммоль/л (табл. 2).

Таким образом, как при однократном, так и при дробном внутрибрюшинном введении СТЦ определенной гарантией наступления необратимого стабильного диабетического статуса может служить регистрация у подопытных крыс гипергликемии, превышающей 20 ммоль/л, через 2 недели после введения СТЦ. Однако дробное введение СТЦ позволяет обеспечить стойкий диабетический статус у существенно большего процента животных (93,4%), подвергшихся индукции диабета, благодаря практическому исключению гибели животных как от гипогликемии, так и очень высокой гипергликемии и очень малой вероятности спонтанной реверсии диабета (рис. 2).



Рис. 2. Распределение животных по результатам действия дробного внутрибрюшинного введения СТЦ

Fig. 2. The distribution of animals according to the results of the fractional intraperitoneal injection of STZ



Таблица 2

**Изменения гликемии после дробного введения СТЦ**  
**Changes in glycemia after fractional administration of STZ**

№ крысы	Недели после введения СТЦ, гликемия (ммоль/л)								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	5,7	12,9	<b>23,6</b>	26,7	24,4	27,4	25,5	25,4	<b>24,0</b>
2	4,9	25,8	<b>28,7</b>	29,2	30,3	31,9	31,7	28,1	<b>30,2</b>
3	6,0	21,6	<b>22,0</b>	26,5	31,8	30,7	31,5	29,8	<b>30,9</b>
4	5,5	22,8	<b>25,1</b>	24,9	22,2	23,0	20,6	26,9	<b>23,8</b>
5	6,7	13,1	<b>16,0</b>	14,7	15,2	14,1	12,7	13,3	<b>11,6</b>
6	5,0	13,6	<b>21,1</b>	19,6	24,7	21,9	23,4	21,8	<b>21,9</b>
7	5,8	14,9	<b>18,2</b>	16,1	14,6	12,7	14,0	12,8	<b>12,7</b>
8	4,7	12,2	<b>21,9</b>	18,2	23,1	22,6	24,0	22,5	<b>23,4</b>
10	5,4	13,4	<b>19,2</b>	17,8	17,6	16,9	14,2	13,3	<b>12,4</b>
11	7,3	16,7	<b>30,6</b>	29,1	29,8	29,3	30,1	30,5	<b>29,9</b>
12	7,7	15,5	<b>26,9</b>	27,1	27,4	25,0	27,6	27,0	<b>27,3</b>
13	6,4	23,1	<b>25,1</b>	26,4	26,0	25,9	26,1	25,7	<b>26,1</b>
16	6,8	18,8	<b>25,9</b>	26,6	27,0	26,1	26,5	26,9	<b>26,3</b>
17	5,8	23,3	<b>28,4</b>	29,0	29,2	28,8	28,5	29,1	<b>28,9</b>
19	6,2	18,6	<b>28,3</b>	27,1	28,4	28,7	27,9	28,1	<b>28,8</b>
20	4,6	14,9	<b>27,0</b>	25,5	25,0	24,1	27,1	28,4	<b>27,7</b>
21	5,7	12,2	<b>14,5</b>	16,0	16,7	12,2	13,1	11,4	<b>12,5</b>
23	5,7	22,0	<b>31,1</b>	32,6	33,3	33,3	32,8	32,9	<b>32,4</b>
24	4,3	16,1	<b>14,4</b>	12,6	13,4	12,8	12,8	11,5	<b>10,7</b>
25	7,1	22,0	<b>26,5</b>	26,1	25,8	23,0	25,3	24,9	<b>24,1</b>
26	5,9	13,1	<b>17,1</b>	18,6	14,5	12,9	13,0	11,1	<b>10,4</b>
27	5,6	12,9	<b>16,7</b>	15,3	13,3	13,6	11,9	10,8	<b>9,7</b>
28	6,8	16,6	<b>27,4</b>	27,0	25,8	26,1	26,2	26,9	<b>26,2</b>
30	5,9	16,1	<b>22,4</b>	21,1	21,4	20,7	21,9	20,9	<b>21,3</b>
M	5,9	17,2	<b>23,3</b>	<b>23,1</b>	<b>23,4</b>	<b>22,7</b>	<b>22,9</b>	<b>22,5</b>	<b>22,2</b>
σ	0,9	4,2	<b>5,1</b>	<b>5,6</b>	<b>6,2</b>	<b>6,7</b>	<b>7</b>	<b>7,4</b>	<b>7,6</b>

По-видимому, стабильность течения экспериментального сахарного диабета, вызванного повторным введением низких доз СТЦ, обеспечивается в определенной мере активацией иммунных механизмов. В работе [9] показана возможность получения аутоиммунной модели сахарного диабета у неиммунодефицитных лабораторных крыс путем попеременного введения субдиабетогенных доз СТЦ и адьюванта Фрейнда.

Большая ценность и перспективность модели СД, полученной в результате дробного введения СТЦ, подтверждается данными о том, что после однократного введения всей дозы препарата наступает глубокое повреждение β-клеток, которые становятся не способными к восстановлению своей функции; помимо этого, СТЦ повреждает регионарные стволовые клетки поджелудочной железы, что предотвращает индукцию процессов регенерации β-клеток и приводит к ингибированию иммунных реакций [6]. В результате прогрессирует фиброзирующая регенерация, которая не способствует развитию аутоиммунного повреждения и не позволяет получить экс-

периментальную модель, аналогичную СД 1-го типа у людей. Для ослабления таких патологических процессов некоторыми рекомендуется вместе с СТЦ вводить никотинамид для защиты β-клеток [12]. При дробном введении СТЦ такие превентивные меры не являются необходимыми.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрибрюшинное дробное (в течение 5 суток подряд) введение СТЦ в дозе 70 мг на 1 кг массы тела крыс линии Wistar обеспечивает получение стабильной модели сахарного диабета у подавляющего большинства животных при практическом отсутствии их потери в процессе эксперимента. Критерием достижения необратимости выраженного диабетического статуса является регистрация гипергликемии не менее 20 ммоль/л через 2 недели после введения полной дозы СТЦ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранов ВГ, Соколовцова ИМ, Гаспарян ЭГ, Ярошевский ЮА, Никитин АИ. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии. Л.: Наука, 1983: 240. Baranov VG, Sokoloverova IM, Gasparyan EG, Yaroshevskiy YuA, Nikitin AI. Experimentalnyy sakharnyy diabet. Rol v klinicheskoy diabetologii. L.: Nauka, 1983: 240.
2. Можейко ЛА. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II. Хирургический, стрептозотоциновый и дитизионовый. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 4: 5–10. Mozheyko LA. Experimentalniye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta. Chast II. Khirurgicheskiy, streptozototsinoviyy i ditizonoviyy. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013; 4: 5–10.
3. Rakieten N, Rakieten M, Nadkarni M. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37919). *Cancer Chemother. Rep.* 1963; 29: 91.
4. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in  $\beta$  Cells of the rat pancreas *physiol. Res.* 50. 2001; 536–546.
5. Ganda OP, Rossi AA, Like AA. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes.* 1976; 25: 595–603.
6. Katsumata K, Katsumata K, Jr., Katsumata Y. Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan- or streptozotocin-induced diabetes in rats. *Horm Metab Res.* 1992; 24: 508–510.
7. Nir T, Melton DA, Dor Y. Recovery from diabetes in mice by  $\beta$  cell regeneration. *The Journal of Clinical Investigation.* 2007; 117 (9): 2553–2561.
8. Quaranta P, Antonini S, Spiga S, Mazzanti B, Curcio M, Mulas G, Diana M, Marzola P, Mosca F, Longoni B. Co-transplantation of endothelial progenitor cells and pancreatic islets to induce long-lasting normoglycemia in streptozotocin-treated diabetic rats. *PLoS One.* 2014 Apr 14; 9 (4): e94783. doi: 10.1371/journal.pone.0094783. eCollection 2014.
9. Deng C, Cao J, Han J, Li J, Li Z, Shi N, He J. Liraglutide Activates the Nrf2/HO1 Antioxidant Pathway and Protects Brain Nerve Cells against Cerebral Ischemia in Diabetic Rats. *Comput Intell Neurosci.* 2018 Feb. 12; 2018: 3094504. doi: 10.1155/2018/3094504. eCollection 2018.
10. Великий ДА. Трансплантация аутологических клеток костного мозга для коррекции патогенетических нарушений при аутоиммунном сахарном диабете 1-го типа (экспериментальное исследование: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010: 144. Velikij DA. Transplantaciya autologichnyh kletok kostnogo mozga dlya korrekcii patogeneticheskikh narushenij pri autoimmunnom sakharnom diabete 1-go tipa (ehksperimental'noe issledovanie: dis. ... kand. med. nauk. M., 2010: 144.
11. Пальчикова НА, Кузнецова НВ, Кузьминова ОИ, Селятицкая ВГ. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета. Бюллетень СО РАМН. 2013; 33 (6): 18–24. Pal'chikova NA, Kuznetsova NV, Kuz'minova OI, Selatitskaya VG. Gormonal'no-biokhimicheskiye osobennosti alloxanovoy i streptozototsinovoy modeley experimentalnogo sakharnogo diabeta. *Bulleten' SO RAMN.* 2013; 33 (6): 18–24.
12. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012 May; 237 (5): 481–490. doi: 10.1258/ebm.2012.011372. Epub 2012 May 22.

Статья поступила в редакцию 22.09.2018 г.  
The article was submitted to the journal on 22.09.2018