

УДК 577:616.379-008.64

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА У КРЫС С РАЗНЫМ ФЕНОТИПОМ ПО АКТИВНОСТИ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ОКСИДАЗ

<sup>1</sup>Юлдашев Н.М., <sup>2</sup>Мамазулунов Н.Х., <sup>1</sup>Хабибуллаев С.М.

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент,  
e-mail: y\_nosir@rambler.ru, sanjarbekxabibullayev@gmail.com;

<sup>2</sup>Андижанский государственный университет, Андижан,  
e-mail: biochemistry715@gmail.com

Цель исследования – оценка особенностей течения экспериментального диабета у крыс с разным фенотипом по показателям функциональной активности детоксикации в печени. Фенотипирование экспериментальных животных по активности монооксигеназной системы печени проводилось на основании длительности наркотического сна, вызванного введением нембутала (внутрибрюшинно в дозе 40 мг/кг массы тела). На основании результатов крысы были разделены на три группы – быстрые, средние и медленные метаболизеры. Моделирование сахарного диабета животным проводилось однократным введением аллоксана моногидрата (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в 0,4 мл цитратного буфера. Анатомо-физиологические и показатели углеводного обмена были изучены до (контроль) и на 7, 14 и 21-е сутки (опыт) введения аллоксана. Выявлено, что быстрые метаболизеры при диабете быстрее набирают вес, у них потребление корма и воды, а также значение диуреза больше, чем у средних и медленных метаболизеров. При развитии диабета у крыс с быстрым метаболизмом наблюдается значительная гипергликемия и существенное снижение содержания гликогена в печени, а также инсулина и С-пептида в крови по сравнению с крысами со средним и особенно медленным метаболизмом. Смертность крыс с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете в среднем в 2,2 раза превышает смертность крыс со средним и медленным метаболизмом. Результаты позволили сделать заключение о значительной уязвимости быстрых метаболизеров при сахарном диабете.

**Ключевые слова:** фенотип по типу микросомального окисления, аллоксановый диабет, анатомо-физиологические показатели, показатели углеводного обмена, толерантность к глюкозе

## FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL DIABETES IN RATS WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF MICROSOMAL OXIDASE ACTIVITY

<sup>1</sup>Yuldashev N.M., <sup>2</sup>Mamazulunov N.Kh., <sup>1</sup>Khabibullaev S.M.

<sup>1</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent,

e-mail: y\_nosir@rambler.ru, sanjarbekxabibullayev@gmail.com;

<sup>2</sup>Andizhan State University, Andizhan, e-mail: biochemistry715@gmail.com

The aim of the study was to evaluate the features of the course of experimental diabetes in rats with different phenotypes in terms of the functional activity of detoxification in the liver. Phenotyping of experimental animals based on the activity of the liver monooxygenase system was carried out based on the duration of narcotic sleep caused by the administration of nembutal (intraperitoneally at a dose of 40 mg/kg body weight). Based on the results, the rats were divided into 3 groups – fast, medium, and slow metabolizers. Diabetes mellitus was simulated in animals by a single injection of alloxan monohydrate (Sigma, USA) at a dose of 150 mg/kg in 0.4 ml of citrate buffer. Anatomical, physiological, and carbohydrate metabolism parameters were studied before (control) and on days 7, 14, and 21 (experimental) of alloxan administration. It was found that fast metabolizers gain weight faster in diabetes, their intake of feed and water, as well as their diuresis value are higher than those of medium and slow metabolizers. With the development of diabetes in rats with a fast metabolism, significant hyperglycemia and a significant decrease in the content of glycogen in the liver, as well as insulin and C-peptide in the blood, are observed compared with rats with an average and, especially, slow metabolism. The mortality rate of rats with rapid metabolism in alloxan diabetes is on average 2.2 times higher than that of rats with medium and slow metabolism. The results allowed us to conclude that rapid metabolizers are significantly vulnerable in diabetes mellitus.

**Keywords:** phenotype by type of microsomal oxidation, alloxan diabetes, anatomical and physiological parameters, indicators of carbohydrate metabolism, glucose tolerance

### Введение

Известно, что распространение сахарного диабета приобретает пандемический характер. По данным Всемирной диабетической федерации в мире в 2021 г. 537 млн чел. болели сахарным диабетом [1]. Несмотря на обширные исследования, направленные на изучение сахарного диабета, все же еще остается ряд неизученных аспектов его

патогенеза. Так как сахарный диабет относится к метаболическим заболеваниям, то интерес представляет состояние метаболизирующей системы организма. Одной из ведущих метаболизирующих систем организма является цитохром P-450 зависимая монооксигеназная система, локализованная в эндоплазматическом ретикулуле печени, где осуществляется метаболизм ряда

эндо- и ксенобиотиков [2; 3]. В литературе имеются сведения о состоянии монооксигеназной системы печени при сахарном диабете [4; 5]. Однако активность монооксигеназной системы печени индивидуальна для каждого организма, и поэтому остается вопрос об особенностях развития сахарного диабета у организмов с разной активностью монооксигеназной системы печени.

**Цель исследования** – оценка особенностей течения экспериментального сахарного диабета у крыс с разным фенотипом по показателям функциональной активности детоксикации в печени.

#### **Материалы и методы исследования**

Опыты проведены на 110 белых крысах-самцах согласно руководству «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council» [6]. Протокол опытов рассмотрен и был одобрен Этическим комитетом МЗ РУз (№ 7/26-1053а от 18.10.2024).

Главным методом определения активности печеночной цитохром Р-450 зависимой монооксигеназной системы является фенотипирование в условиях *in vivo* [7, с. 302]. Фенотипирование экспериментальных животных по активности монооксигеназной системы печени проводили на основании нембуталового теста. Животным нембутал вводился внутривенно в дозе 40 мг/кг массы тела. Время наркотического сна рассчитывалось в минутах, и на основании результатов крысы были разделены на три группы – быстрые, средние и медленные метаболизеры.

Через две недели после нембуталового теста у животных моделировался сахарный диабет. За день до начала моделирования диабета крысам вводился 4%-ный раствор аскорбиновой кислоты. Это способствует большей выживаемости крыс при развитии у них гипергликемии [8]. Для моделирования сахарного диабета животным однократно вводился аллоксан моногидрат (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в 0,4 мл цитратного буфера.

Анатомо-физиологические показатели и показатели углеводного обмена изучались до (контроль) и на 7, 14 и 21-е сутки (опыт) введения аллоксана. Вес экспериментальных животных определялся на автоматических весах фирмы HERMES high technology (Ганновер, ФРГ) (максимальный вес 1200 г). Для определения потребления корма и воды экспериментальными животными каждая крыса содержалась в отдельной клетке, количество корма и воды измерялось на порционных весах CAS SWN (США) до и через 24 ч после того, как крыса

помещалась в клетку. Расход корма и воды рассчитывался на 100 г веса крысы за 1 ч их употребления и результаты были выражены в мг\*ч/100 г и мкл\*ч/100 г соответственно. Для оценки диуреза крысам в желудок вводилась вода в объеме равном 2% их веса. Далее для сбора мочи животные содержались в метаболических клетках в течение 4 часов. Результаты выражались в мл\*4 ч/100 г массы тела.

Кровь у крыс до и в выбранные сроки опыта бралась из хвостовой вены с помощью иглы размером G-24 [9] и собиралась в пробирки с гепарином. Для получения плазмы кровь центрифугировалась в центрифуге ЕВА 200 (компания Hettich) со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин.

В плазме крови содержание глюкозы определялось с помощью реагентов Human (ФРГ) на автоматическом анализаторе Humastar 100. Содержание инсулина и С-пептида определялось с помощью реагентов Rat Insulin, ELISA Kit и Rat C-Peptide ELISA Kit (США) на иммуноферментном анализаторе Mindray MR 96A (КНР). На 21-е сутки у подопытных крыс был проведен тест на толерантность к глюкозе (ТТГ). Для этого у крыс вечером отбирался корм, утром бралась кровь и с помощью атравматичного зонда вводился в желудок 20% раствор глюкозы в разовой дозе 2 мл/кг. Затем у животных снова бралась кровь через 30, 60, 90 и 120 мин. Содержание глюкозы в пробах определялось вышеуказанным способом, и на основании результатов строилась кривая «концентрация глюкозы – время» и рассчитывалась площадь под этой кривой. Содержание гликогена в печени определялось с помощью антронового реактива также на 21-е сутки опыта.

Числовые результаты статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ для статистического анализа в Excel. Различия в числах между разными группами считались статистически достоверными при  $P < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты показали, что продолжительность наркотического сна у крыс общей популяции варьирует от 76 до 418 мин (рис. 1, а). При этом продолжительность сна общей популяции крыс составила  $216,36 \pm 16,67$  мин. Анализ гистограммы результатов позволил разделить общую популяцию на три группы: быстрые метаболизеры (продолжительность сна – 76–98 мин, среднее значение –  $91,11 \pm 2,35$  мин), средние метаболизеры (продолжительность

сна – 110–150 мин, среднее значение – 130,29±3,80 мин) и медленные метаболизеры (продолжительность сна – 183–418 мин, среднее значение – 313,54±15,10 мин) (рис. 1, б). Различия между группами оказались статистически значимыми ( $P < 0,001$ ) (рис. 2).

Обычно при моделировании диабета в эксперименте путем введения аллоксана смертность среди подопытных животных составляет от 30 до 60% [10]. Расчет уровня смертности в общей популяции крыс на 21-е сутки опыта показал, что она составляет 39% (рис. 3). Однако между различными группами наблюдались сильные различия в уровне смертности: у крыс с быстрым метаболизмом смертность составила 60%, а у крыс в группах со средним и медленным метаболизмом – 32 и 25% соответственно.

У крыс при аллоксановом диабете снижение массы тела в динамике имело некото-

рые особенности между различными фенотипами по детоксикационной способности.

Так, у крыс с быстрым метаболизмом, в отличие от крыс со средним и медленным метаболизмом, наблюдалось более интенсивное его снижение (табл. 1). На 21-й день диабета животные с быстрым, средним и медленным метаболизмом имели вес на 21,8; 16,9 и 13,6% ниже исходного уровня, соответственно. Результаты экспериментов показывают, что потеря веса у животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете более выраженная, чем у животных со средним и особенно медленным метаболизмом.

При изучении потребления корма при аллоксановом диабете у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом уже на 7-й день опыта наблюдалось резкое увеличение показателей во всех группах по сравнению с исходными значениями (табл. 1).

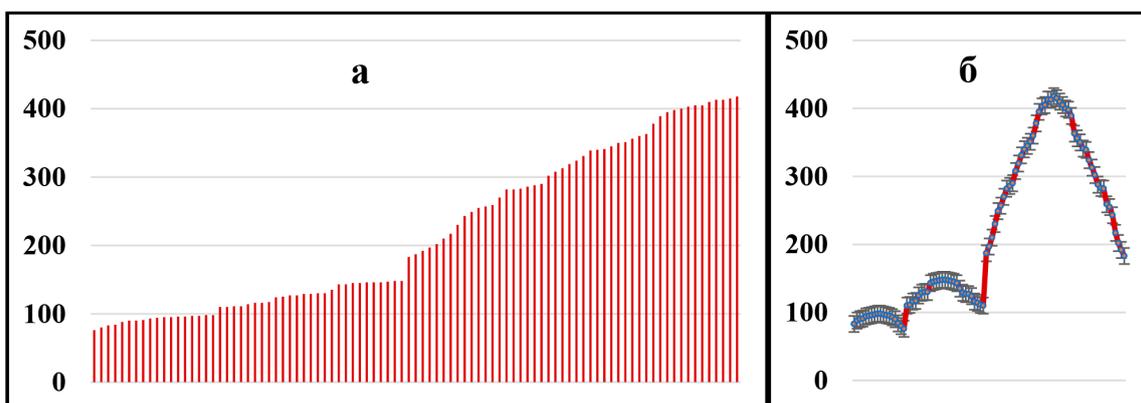


Рис. 1. Гистограмма продолжительности нембуталового сна (в мин) (а) и распределение по отдельным группам (б) в общей популяции испытуемых крыс, ось ординат – продолжительность нембуталового сна, мин

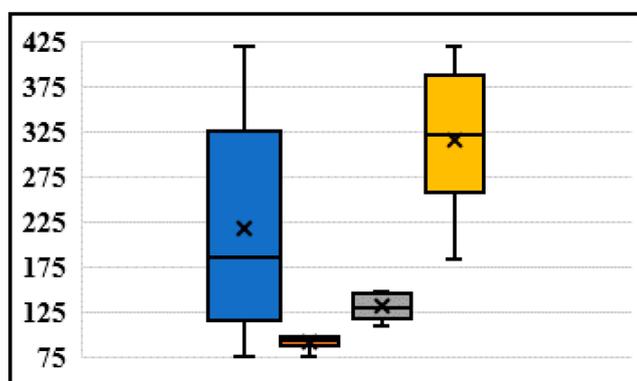


Рис. 2. Статистика отдельных групп общей популяции экспериментальных животных по продолжительности нембуталового сна (ящик с усами): ось ординаты – мин; синий – общая популяция; коричневый – быстрые метаболизеры; серый – средние метаболизеры; желтый – медленные метаболизеры; усы ящика – верхняя и нижняя границы, верхняя и нижняя границы ящика – верхний и нижний квартили, линия внутри ящика – медиана, X – средняя величина

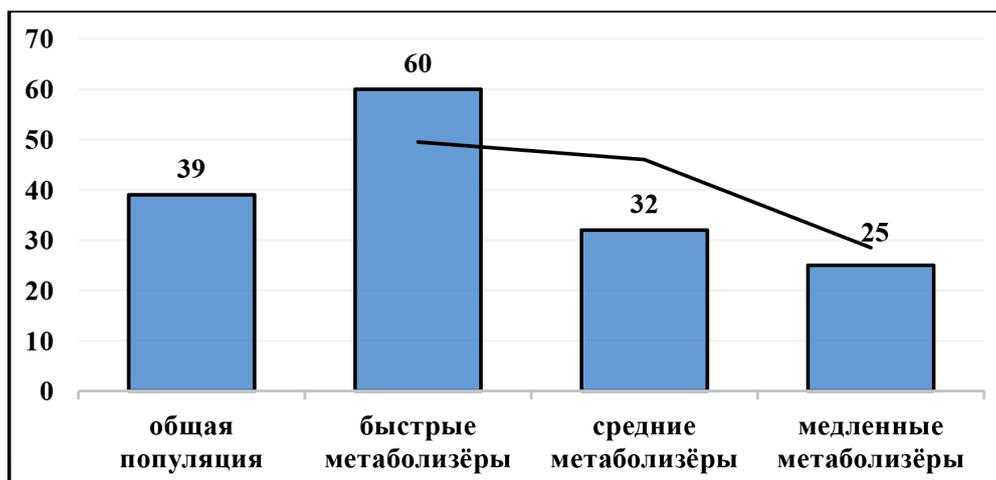


Рис. 3. Уровень смертности при аллоксановом диабете у крыс с различными фенотипами по детоксикационной способности печени, кривая – линия тренда

Таблица 1

Некоторые анатомо-физиологические индикаторы развития аллоксанового диабета у крыс с разным фенотипом по активности метаболизирующей функции печени

Показатели	Фенотип	Периоды опыта			
		Исходное	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Вес, г	Быстрый	217±7,98	203,4±6,48	186,8±5,89*	169,65±6,55*
	Средний	221,7±12,35	213,14±11,59	200,14±10,88	184,14±10,01*
	Медленный	232,2±9,36	222,38±8,72	213,5±8,39 <sup>a</sup>	200,7±7,89 <sup>*.a</sup>
Потребление корма, мг*ч/100 г	Быстрый	331,09±21,84	607,54±42,80*	713,9±49,66*	853,13±76,74*
	Средний	336,97±20,55	533,71±37,77*	602,27±42,73*	697,48±49,50*
	Медленный	332,75±20,06	487,29±31,47 <sup>*.a</sup>	527,61±34,23 <sup>*.a</sup>	585,58±37,96 <sup>*.a</sup>
Потребление воды, мкл*ч/100 г	Быстрый	454,10±51,34	804,96±78,30*	950,76±91,05*	1163,15±141,44*
	Средний	438,62±42,25	703,33±69,57*	797,9±79,21*	926,69±91,90*
	Медленный	438,64±42,23	646,55±58,14 <sup>*.a</sup>	702,93±63,34 <sup>*.a</sup>	783,14±70,57 <sup>*.a</sup>
Диурез, мл*ч/100 г	Быстрый	1,28±0,17	2,62±0,39*	3,09±0,46*	3,80±0,72*
	Средний	1,20±0,09	2,25±0,18*	2,56±0,20*	2,97±0,23*
	Медленный	1,21±0,09	2,02±0,15*	2,19±0,16*	2,45±0,18*

Примечание. \* –  $P < 0,05$  по сравнению с исходным показателем, а –  $P < 0,05$  по сравнению с показателем быстрых метаболитеров.

При этом показатели быстрых, средних и медленных метаболитеров были соответственно на 83,5; 58,4 и 46,4% выше, чем в исходных условиях. В оставшиеся дни эксперимента также наблюдалось увеличение потребления корма: на 14-й день аллоксанового диабета показатели быстрых, средних и медленных метаболитеров были выше исходных показателей на 115,6; 78,7 и 58,6% соответственно, а на 21-й – на 157,7; 107,0 и 76,0% соответственно. Следовательно, результаты свидетельствуют о том, что потребление корма животными

с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно выше по сравнению с животными со средним и особенно медленным метаболизмом.

При изучении потребления воды в условиях аллоксанового диабета у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом замечено, что показатели всех групп резко увеличиваются по сравнению с исходными показателями уже на 7-й день опыта (табл. 1). При этом показатели быстрых, средних и медленных метаболитеров были соответственно на 77,3; 60,4 и 47,4%

выше, чем в начале опыта. В оставшиеся дни также наблюдалось увеличение потребления воды. Например, на 14-й день аллоксанового диабета показатели быстрых, средних и медленных метаболизеров были выше, чем исходные показатели, на 109,4; 81,9 и 60,3% соответственно, а на 21-й – на 156,1; 111,3 и 78,5% соответственно.

Результаты экспериментов показывают, что потребление воды животными с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно выше по сравнению с животными со средним и особенно медленным метаболизмом.

При изучении диуреза при аллоксановом диабете у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом показатели всех групп в 1,5–2 раза превышали исходные показатели на 7-й день опыта (табл. 1). При этом показатели крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были соответственно на 104,7; 87,5 и 66,9% выше, чем исходные показатели на 7-й день опыта. На 14-й день опыта показатели крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были на 141,4; 113,3 и 81,0% соответственно выше исходных показателей, а на 21-й – на 196,9; 147,5 и 102,5% соответственно.

Результаты показали, что диурез у животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно выше по сравнению с животными со средним и особенно медленным метаболизмом. При этом разница между животными с быстрым и медленным метаболизмом была почти в 2 раза.

Таким образом, полученные результаты показали, что у крыс с быстрым метаболизмом в динамике аллоксанового диабета снижение массы тела, повышение потребления корма и воды, а также падение скорости диуреза значительно выше, чем у крыс с умеренным и медленным метаболизмом. Выявленные при этом различия оказались статистически значимыми, и они свидетельствуют о том, что тяжесть сахарного диабета в некоторой степени зависима от функционально-метаболического состояния организма, включая исходное метаболическое состояние печени.

Величины показателей углеводного обмена крыс, различающихся по функциональной активности детоксикации в печени, представлены в табл. 2. Результаты показали, что при аллоксановом диабете уровень глюкозы в крови у крыс с быстрым метаболизмом на 7-й день эксперимента был на 149,7% выше исходного уровня (табл. 2). При этом у животных со средним и медленным метаболизмом этот показатель был на 120,5 и 122,9% выше исходного показателя соответственно. На 14-й день диабета уровни глюкозы в крови у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были на 186,8; 149,3 и 140,7% соответственно выше исходных показателей. И, наконец, на 21-й день диабета уровни глюкозы в крови у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были на 270,5; 188,0 и 176,2% соответственно выше исходных показателей.

**Таблица 2**

Показатели углеводного обмена при аллоксановом диабете у крыс с разным фенотипом по активности метаболизирующей функции печени

Показатели	Фенотип	Периоды опыта			
		исходное	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Глюкоза, ммоль/л	Быстрый	3,42±0,12	8,54±0,40*	9,81±0,27*	12,67±0,45*
	Средний	3,51±0,20	7,74±0,24*	8,75±0,27*,a	10,11±0,26*,a
	Медленный	3,32±0,18	7,40±0,21*,a	7,99±0,24*,a,b	9,17±0,19*,a,b
Гликоген, мг/100 г ткани	Быстрый	716,30±10,37	–	–	283,05±10,04*
	Средний	735,22±9,79	–	–	313,97±8,54*,a
	Медленный	694,64±11,35 <sup>b</sup>	–	–	395,58±8,80*,a,b
Инсулин, pg/ml	Быстрый	82,1±6,95	37,50±2,09*	26,80±1,73*	22,33±1,44*
	Средний	71,65±6,67	42,05±1,57*	34,58±1,29*,a	28,81±1,08*,a
	Медленный	82,55±8,41	47,38±2,20*,a	37,08±0,92*,a	30,90±0,77*,a
С-пептид, ng/ml	Быстрый	2,85±0,27	2,32±0,13*	1,41±0,09*	1,18±0,08*
	Средний	2,65±0,36	2,38±0,06*	1,99±0,09*,a	1,66±0,08*,a
	Медленный	2,93±0,40	2,60±0,06*,a,b	2,08±0,08*,a	1,73±0,07*,a

Примечание. \* – P < 0,05 по сравнению с исходным показателем, а – P < 0,05 по сравнению с показателем быстрых метаболизеров, б – P < 0,05 по сравнению с показателем средних метаболизеров.

Результаты свидетельствуют о том, что уровень глюкозы в крови у животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете выше, чем у животных со средним и особенно медленным метаболизмом.

Результаты изучения количества гликогена в печени экспериментальных животных показали, что на 21-й день заболевания во всех группах наблюдается снижение его уровня. При этом у быстрых, средних и медленных метаболизеров уровень гликогена в печени был на 60,5; 57,3 и 43,1% соответственно ниже исходных показателей (табл. 2). Содержание гликогена в печени крыс со средним уровнем метаболизма было статистически значимо на 10,9% выше, чем у крыс с быстрым метаболизмом. А содержание гликогена в печени крыс с медленным метаболизмом было статистически значимо выше, чем у крыс с быстрым и средним метаболизмом, на 39,8 и 26,0% соответственно. Результаты свидетельствуют о том, что скорость распада гликогена у крыс с медленным метаболизмом при сахарном диабете значительно ниже, чем у крыс с быстрым и средним метаболизмом.

Исследование уровня инсулина в крови крыс с быстрым метаболизмом показало, что он был на 54,3; 67,4 и 72,8% ниже исходного уровня на 7, 14 и 21-е дни аллоксанового диабета соответственно (табл. 2). У средних метаболизеров этот показатель был ниже исходного на 41,3; 51,7 и 59,8% соответственно срокам исследования. Наконец, содержание инсулина в крови у медленных метаболизеров было на 42,6; 55,1 и 62,6% ниже исходного показателя соответственно. Результаты показывают, что при аллоксановом диабете уровень ин-

сулина в крови животных с быстрым метаболизмом значительно ниже по сравнению с показателями средних и особенно медленных метаболизеров.

В крови крыс с быстрым метаболизмом уровень С-пептида оказался ниже исходного уровня на 18,6; 50,3 и 58,6% соответственно на 7, 14 и 21-е дни аллоксанового диабета (табл. 2). У средних метаболизеров этот показатель был ниже исходного на 10,2; 24,9 и 37,4% соответственно дням исследования. Наконец, содержание С-пептида в крови у медленных метаболизеров было на 11,3; 29,0 и 41,0% ниже исходного показателя на 7, 14 и 21-е сутки аллоксанового диабета соответственно. Результаты показали, что содержание С-пептида в крови животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно ниже по сравнению с показателями животными со средним и особенно медленным метаболизмом.

На 21-й день эксперимента была изучена толерантность к глюкозе у крыс с разными фенотипами. Результаты показали, что чувствительность к инсулину у подопытных животных значительно снижена. Эта закономерность наблюдалась у крыс как с быстрым (рис. 4, а), так и со средним (рис. 4, б) и медленным (рис. 4, в) метаболизмом.

Для сравнения результатов в цифровом формате была рассчитана площадь под кривой уровня глюкозы. Результаты показали, что на 21-й день опыта площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» у животных с аллоксановым диабетом была выше на 51,1; 50,6 и 48,5% исходного показателя у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом соответственно (рис. 5).

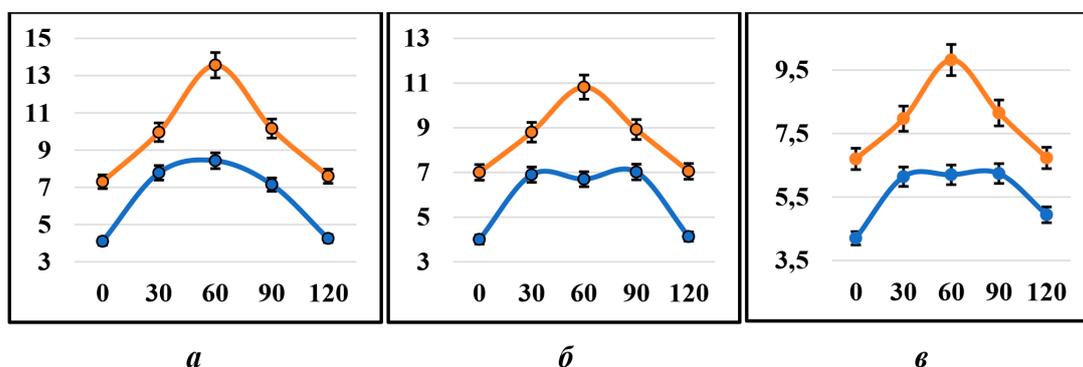


Рис. 4. Тест на толерантность к глюкозе при аллоксановом диабете у крыс с различными фенотипами по активности митохондриальных оксидаз: а – крысы с быстрым метаболизмом, б – крысы со средним метаболизмом, в – крысы с медленным метаболизмом, красная кривая – животные с аллоксановым диабетом на 21-й день, синяя кривая – показатель интактных животных, ось ординат – концентрация глюкозы, ммоль/л, ось абсцисс – время, мин

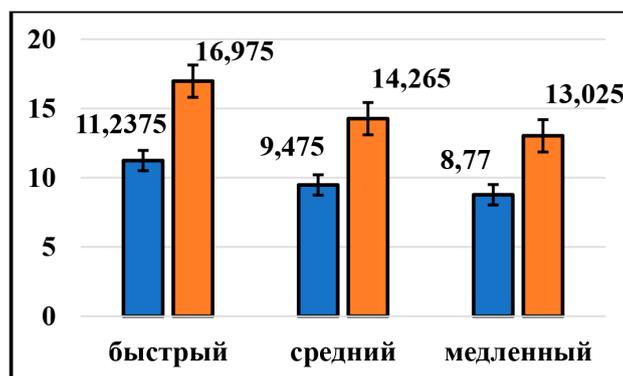


Рис. 5. Значения площадей под кривой «концентрация глюкозы – время» при аллоксановом диабете у животных с различными фенотипами по активности микросомальных оксидаз: синий столбик – исходный показатель, оранжевый столбик – 21-й день эксперимента, линия ординат – ммоль\*ч/л

### Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что существуют определенные различия в анатомо-физиологических показателях и показателях углеводного обмена организма крыс в зависимости от интенсивности у них детоксикационной функции печени. Результаты показали, что при аллоксановом диабете крысы с быстрым метаболизмом теряют вес быстрее по сравнению с крысами со средним и особенно медленным метаболизмом, потребляя больше пищи и воды, а также у них наблюдается более сильный диурез. При аллоксановом диабете именно у этой группы крыс изменения в углеводном обмене были более выраженными, чем в других группах. При моделировании сахарного диабета введением аллоксана смертность у быстрых метаболизаторов была в 1,88 и 2,40 раза выше, чем у средних и медленных метаболизаторов соответственно. Результаты показывают, что у крыс с быстрым метаболизмом сахарный диабет протекает тяжелее, чем у крыс со средним и медленным метаболизмом.

### Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардогов П.С., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Викулова О.К., Волеводз Н.Н., Галстян Г.Р., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилева З.Н., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Шестакова Е.А., Ярек-Мартынова И.Я., Ярославцева М.В. Алгоритмы специализи-

2. Cook D.J., Finnigan J.D., Cook K., Black G.W., Charnock S.J. Cytochromes P450: History, Classes, Catalytic Mechanism, and Industrial Application // *Advances in protein chemistry and structural biology*. 2016. Vol. 105. P. 105–126. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.07.003.

3. Esteves F., Rueff J., Kranendonk M. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism – A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family // *Journal of Xenobiotics*. 2021. Vol. 11, Is. 3. P. 94–114. DOI: 10.3390/jox11030007.

4. Elfaki I., Mir R., Almutairi F.M., Duhier F.M.A. Cytochrome P450: Polymorphisms and Roles in Cancer, Diabetes and Atherosclerosis // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2018. Vol. 19, Is. 8. P. 2057–2070. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2057.

5. Gravel S., Chiasson J.L., Dallaire S., Turgeon J., Michaud V. Evaluating the impact of type 2 diabetes mellitus on CYP450 metabolic activities: protocol for a case-control pharmacokinetic study // *BMJ open*. 2018. Vol. 8, Is. 2. P. 1–5. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020922.

6. Janet C. Garber. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. 246 p. DOI: 10.17226/12910.

7. Барковский Е.В. Современные проблемы биохимии. Методы исследований: учебное пособие / Под ред. А.А. Чиркина. Минск: Высшая школа, 2013. 491 с.

8. Osasenaga Macdonald Ighodaro, Abiola Mohammed Adeosun, Oluseyi Adeboye Akinloye. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies // *Medicina*. 2017. Vol. 53, Is. 6. P. 365–374. DOI: 10.1016/j.medic.2018.02.001.

9. Васильева С.В., Карпенко Л.Ю., Душенина О.А. Поиск оптимальных способов забора крови у лабораторных крыс в условиях хронического опыта // *Генетика и разведение животных*. 2022. № 4. С. 56–60. DOI: 10.31043/2410-2733-2022-4-56-60.

10. Яромлинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68. № 2. С. 109–118. DOI: 10.17816/JOWD682109-118.