

УДК 616.379-092.9-008.64+616-018+612.084+612.349.8+616.43

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА С ЦЕЛЬЮ ПОСЛЕДУЮЩЕГО МОДЕЛИРОВАНИЯ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА КРОЛИКАХ ПОРОДЫ ШИНШИЛЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Полина Андреевна Иванова<sup>1</sup>, Георгий Отарович Багатурия<sup>1</sup>,  
Дмитрий Игоревич Василевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Контактная информация:** Георгий Отарович Багатурия — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии. E-mail: geobag@mail.ru

**РЕЗЮМЕ:** В обзоре обобщены сведения об основных направлениях моделирования сахарного диабета 2-го типа в эксперименте на лабораторных животных. Особое внимание уделено химическим, в частности аллоксановому, стрептозотоциновому, дитизоновому и стероидному диабету. Были также описаны хирургические способы индукции инсулинорезистентности. Описаны положительные и негативные стороны каждой из рассмотренных методик, их краткая характеристика, а также ценность их при конкретно поставленной цели будущего исследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2-го типа, животные модели, аллоксан, стрептозотцин, дитизон.

## LITERATURE REVIEW OF EXPERIMENTAL MODELS FOR THE STUDY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH THE AIM OF BARIATRIC SURGERY MODELING ON CHINCHILLA RABBITS

© Polina A. Ivanova<sup>1</sup>, Georgy O. Bagaturia<sup>1</sup>, Dmitry I. Vasilevsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

**Contact information:** Georgy O. Bagaturia — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. E-mail: geobag@mail.ru

**ABSTRACT:** This review summarizes information on the main directions of modeling type 2 diabetes mellitus in an experiment on laboratory animals. Particular attention is paid to chemical methods, like: alloxan, streptozotocin, dithizone and steroid diabetes. Surgical methods for inducing insulin

resistance have also been described. The positive and negative sides of each of the considered methods are described, their brief description, as well as their value for the specific purpose of the future study.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes mellitus, animal models, alloxan, streptozotocin, dithizone.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения и сахарного диабета в XXI в. стоит достаточно остро. По ретроспективным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число больных сахарным диабетом в мире удваивается каждые 15–20 лет и по прогнозам к 2025 г. достигнет 380 млн [6, 10, 35]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают прямую зависимость между выраженностью висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентностью [2]. Ценным представляется опыт ремиссии сахарного диабета посредством бариатрической операции [3, 5, 11, 13, 16].

В связи с развитием лапароскопических и открытых методов бариатрического хирургического вмешательства, а также прогресса в области метаболической хирургии в целом, достаточно ценным представляется опыт достижения ремиссии сахарного диабета 2-го типа (СД2) хирургическим путем.

По данным ВОЗ распространенность проблематики ожирения можно назвать «неинфекционной эпидемией XXI века» [35]. Наряду с термином «ожирение» в литературе и многих исследованиях в области хирургии и терапии можно встретить понятие «метаболический синдром» (МС), включающее такие составляющие, как ожирение, дислиппротеидемию, артериальную гипертензию, нарушение гемостаза, атеросклероз, гиперурикемию, сахарный диабет 2-го типа и др. [14, 31]. Именно о гликемической составляющей МС пойдет речь далее, ведь несмотря на то, что диабет является мультифакторным заболеванием, стоит отметить, что сахарный диабет 2-го типа встречается у больных ожирением в 90% случаев [6]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают прямую зависимость между выраженностью висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентностью [3]. На помощь в лечении ожирения с начала 50-х годов XX столетия приходит бариатрическая хирургия, являясь клинически значимым и эффективным методом потери массы тела. Бариатрические операции в комплексе с диетотерапией входят в стандарты медицинской помощи при ожирении во всем мире [7]. Все виды хирургического пособия в лечении ожирения можно разде-

лить на 3 категории: рестриктивные (с уменьшением объема желудка, а следовательно, объема потребляемой пищи), шунтирующие (с уменьшением всасывающей поверхности тонкой кишки) и комбинированные (включающие в себя две ранее упомянутые категории) [6, 9, 22]. Следует отметить необходимость четкого терминологического разделения. К бариатрическим операциям относят вмешательства, направленные на снижение массы тела, к метаболическим — направленные на приведение к нормальным показателям уровня глюкозы и метаболитов, к комбинированным барометаболическим — проводимые с целью достижения двух эффектов. В данной работе внимание исследователей будет направлено на изучение эффектов шунтирующего (мальабсорбтивного) метода БХВ (барометаболического вмешательства) — илиотранспозиции и ее модификаций. По данным E. Naslund (1998) [30], эффект снижения уровня гликемии (за счет увеличения секреции инсулина и глюкагоностатического эффекта) и ремиссии СД2 может быть объяснен концентрацией инкретин у пациентов, перенесших еуноилеошунтирование. По данным многих авторов [18, 20, 25, 26, 27, 30], интерес в ремиссии СД2 при хирургических вмешательствах представляют следующие инкретины: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2), глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), протеинглюкагоновый пептид (ППП), грелин, YY-пептид.

Проблема моделирования сахарного диабета в эксперименте достаточно хорошо освещена в русскоязычной и зарубежной литературе, но открытым остается вопрос о моделировании именно сахарного диабета 2-го типа. Дело в том, что в существующих исследованиях кролики породы Шиншилла не являются часто используемым материалом, а вопрос о методе моделирования остается открытым.

**Целью** данного обзора является изучение подходов к моделированию сахарного диабета, поиск достоверной, долгосрочной, малозатратной и эффективной модели инсулинорезистентности на лабораторных животных (кроликах породы Шиншилла) с перспективой моделирования хирургического лечения сахарного диабета 2-го типа.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение доступной литературы, статей, научных изысканий разных авторов, адаптация опыта моделирования на лабораторных животных различных патологических состояний, сравнение полученных результатов с целью предстоящего исследования и поиск наиболее удовлетворяющих потребности эксперимента методов, планирование мероприятий, предшествующих моделированию, и подготовка необходимого оборудования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Периодические издания научно-практических журналов по темам: общая хирургия, эндоскопическая хирургия, профилактика и лечение, терапия, гастроэнтерология и эндокринология. Были использованы монографии и руководства, рассматривающие проблемы ожирения, вопросы моделирования патологии в эксперименте и содержание мелких лабораторных животных, а также проведены перевод и анализ англоязычной литературы и периодических изданий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Создание долгосрочной модели сахарного диабета 2-го типа является основополагающим моментом в планировании и разработке новых методов лечения инсулинорезистентности. Все методы моделирования сахарного диабета 2-го типа можно разделить на 3 группы: 1) хирургические модели; 2) генетические модели; 3) медикаментозные модели [15, 21, 23]. Генетические модели будут намеренно упущены при составлении обзора, поскольку время и ресурсы исследования ограничены.

Хирургические методы, основанные на экстирпации, резекции частей поджелудочной железы (ПЖ) и перевязке протоков, в основном направлены на моделирование стойкой (протяженностью дольше недели) гипергликемии и развивающейся в последующем гипoinsулинемии. Первым успешным экспериментом для диабетологии стала операция по удалению *pancreas* (поджелудочной железы) у собаки, проведенная в 1889 г. Дж. Мерингом и О. Минковским. Важно отметить, что одновременно была проведена операция Де Доминикисом в 1889 г., но результаты были неверно истолкованы. Дальнейшее развитие методики позволило создать понима-

ние корреляции между величиной удаленной части поджелудочной железы (до 90%) и тяжестью развивающихся нарушений, но данные о процентном соотношении оставленной и удаленной частей ПЖ различаются. Метод хирургического моделирования сахарного диабета представляет в настоящее время исторический интерес, поскольку таким образом были исследованы механизмы действия инсулина, гипoinsулинемия, патогенез органных нарушений при сахарном диабете [1]. Сложность в использовании данного метода для достижения цели эксперимента объясняется высокой травматизацией животных (которым в ближайшем будущем предстоит перенести илеотранспозицию с резекцией желудка), не совсем подходящим под искомое моделирование сахарного диабета 2-го типа результатом (инсулинонедостаточность) и сложностью ведения животных в послеоперационном периоде. Также описаны случаи возможной ремиссии сахарного диабета и нет достоверных данных о летальности животных. Дополнительно к хирургическим методам моделирования сахарного диабета стоит отнести разработанный в 2006 г. авторский метод депанкреатизации крыс для моделирования пострезекционной гипергликемии. Этот метод заключается в модификации классического удаления ПЖ, а конкретно — в удалении ПЖ с частью двенадцатиперстной кишки с наложением энтеро-энтероанастомоза «конец-в-конец», что обеспечивает полное удаление ПЖ и разрешает вопрос риска ремиссии [4, 17, 33]. Однако предложенный авторами метод имеет те же недостатки, что и не модифицированная панкреоэктомия. Применение данного метода позволило выявить корреляцию между величиной удаленной части ПЖ и тяжестью развивающихся нарушений, но данные о процентном соотношении оставленной и удаленной частей ПЖ остаются различными.

Химическое моделирование сахарного диабета 2-го типа. Большинство исследований, опубликованных в области химического моделирования сахарного диабета, освещают стрептозотоциновую (69%) и аллоксановую (31%) модели [8, 19]. Оба препарата оказывают диабетогенное действие при введении парентерально (внутривенно, внутрибрюшинно или подкожно).

Аллоксановая модель относится к так называемым «цинковым моделям» экспериментального диабета, открытым в 1937 г. Джекобсом и обоснованным в 1943 г. Даном и его

сотрудниками. Аллоксан (мезоксалилмочевина) синтезируется в результате действия на мочевую кислоту окислителей в присутствии свободных сильных кислот. Введение аллоксана в диабетогенных дозах (200–300 мг/кг массы тела кролика, внутривенно) [28] вызывает избирательный некроз островков поджелудочной железы с последующей гипергликемией в течение 2–4 часов после инъекции. Данная модель вызывает стойкую, но кратковременную гипергликемию, что в соответствии с поставленной целью не является искомым результатом.

К «цинковым моделям» также относят стрептозотоциновый диабет. Стрептозотозин (стрептозотин, изостозин, занозар) — химическое соединение, выделенное из культуры микроорганизмов *Streptomyces achromogenes* и обладающее выраженным антимикробным действием. Чуть позже было открыто его избирательное цитотоксическое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Введение препарата в больших дозах чревато развитием побочных эффектов. Гипергликемия наступает через 2 часа после введения препарата, а уже через 24 часа организм животного переходит в состояние инсулинозависимого сахарного диабета [34]. Выбор данного препарата в качестве реагента для моделирования СД2 для будущего эксперимента затрудняется отсутствием в литературе достаточного количества данных о влиянии стрептозотоцина на кролика, поскольку основное внимание исследователей было направлено на изучение реакций лабораторных крыс.

Также наше внимание было обращено на третью, более современную, но менее освещенную на данном этапе модель «цинкового диабета», химическим агентом для которой является дитизон [12]. Дитизон (дифенилтиокарбазон) связывает цинк в островках поджелудочной железы, чем обосновано его цитотоксическое действие. Для кроликов рекомендовано введение дитизона в водном растворе аммиака в дозе 25–50 мг/кг [18]. Аналогично с ранее описанными методами гипергликемия наблюдается лишь в первые 2–4 часа после введения препарата, далее к концу первых суток наступает инсулинонедостаточность.

Все вышеперечисленные модели «цинкового диабета» широко используются в практике для изучения СД в эксперименте, но, учитывая специфику проводимого исследования, слишком короткий период гипергликемии, точка приложения процесса в поджелудочной железе и относительная дороговизна реакти-

вов делает данные методы менее актуальными в нашем случае.

В публикациях зарубежных авторов освещены малоизвестные, но не менее эффективные модели химически опосредованного сахарного диабета. Наиболее интересным, на наш взгляд, является «гормон-индуцированный» диабет. Актуальнее всего представляется моделирование стероидного диабета, по данным Shafrir (2003) [32], длительным применением глюкокортикостероидов (ГКС), таких как преднизолон (метилпреднизолон) и дексаметазон. Они стимулируют глюконеогенез в печени, в результате чего со временем возникает инсулинорезистентность и стойкая гипергликемия. Данные расстройства свойственны сахарному диабету 2-го типа, что является искомым результатом [8, 24, 29]. Данный метод является наименее финансово затратным, но дозы препарата для моделирования «стероидного диабета» и время, необходимое для формирования искомого симптомокомплекса, различно у авторов. Следует отметить, что на данном этапе неизвестен диабетогенный эффект, вызываемый ГКС у кроликов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы по моделированию СД2 в эксперименте показал, что во многих исследованиях выбираются методы моделирования без обоснования их биохимической и патоморфологической сути. Кроме того, нет единства взглядов по данным о диабетогенных дозах химических агентов и ГКС. В исследованиях не уточнено процентное соотношение резецируемой ткани поджелудочной железы к оставшейся. Животным выбора для исследователей зачастую является лабораторная крыса, но не кролик породы Шиншилла. Основываясь на результатах обзора литературы по теме моделирования сахарного диабета 2-го типа в эксперименте, а, в частности, изучения преимуществ и недостатков каждого из описанных нами способов, можно сделать заключение, что целям будущего исследования наиболее соответствуют дитизиновая и стероидная модели сахарного диабета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической практике. Л.: Наука; 240.
2. Алмазов В.А., Благословская Я.В., Шляхто Е.В. Синдром инсулинорезистентности (история вопро-

- са, патогенез, подходы к лечению). Сборник научных трудов; 2000.
3. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Рождественская О.А., Литвиненко В.М. Критерии терапевтического отбора для бариатрических вмешательств у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Лечение и профилактика. 2016; 3(19): 17–23.
  4. Арбошкин В.А., Вишневская В.А., Ильичева Е.А., Лепехова И.С. Модель пострезекционной гипергликемии. Бюлл. ВСНЦСОРАМН. 2006; 6(52): 136–8.
  5. Бодунова Н.А., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Влияние бариатрических операций на всасывание пищевых веществ у больных ожирением. Терапевтический архив. 2013; 85(10): 98–104.
  6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Руководство для врачей. М.; 2004: 449.
  7. Евдошенко В.В., Федоров А.В. Эволюция хирургии ожирения в России. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2006; 1: 61–5.
  8. Зайцев К.В., Жукова О.Б., Гостюхина А.А., Абдулкина Н.Г., Воробьев В.А. Методические аспекты моделирования сахарного диабета в эксперименте. Инновации в науке: научный журнал. Новосибирск: СибАК. 2018; 12(88): 39–41.
  9. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия. Национальное руководство: в 3 т. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; II: 816.
  10. Кривцова Е.В. Современные позиции бариатрической медицины. Лечащий врач. 2007; 6: 76–81.
  11. Курганов И.А., Матвеев Н.Л. Лапароскопическая бариатрическая хирургия как метод лечения сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Эндоскопическая хирургия. 2014; 20(3): 53–61.
  12. Мальцев Э.В., Зборовская А.В., Дорохова А.Э. Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизином. Журнал НАМН Украины. 2016; 22(3-4): 307–17.
  13. Мирчук К.К., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций. Педиатр. 2019; 10(2): 99–109. DOI: 10.17816/PED10299-109.
  14. Фонсеки В. Метаболический синдром. М.: Практика. 2011; 272.
  15. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Журнал Гродненского медицинского университета. 2013; 3: 26–29.
  16. Неймарк А.Е., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А. Метаболические эффекты бариатрических операций. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2013; 172(6): 104–7.
  17. Арбошкин В.А., Ильичева Е.А., Лепехова С.А., Чикотеев С.П., Гольдберг О.А. [Текст]. Пат.2313832 Российская Федерация МПК G 09 B 23/28. Способ моделирования пострезекционной гипергликемии. ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии Вост.-Сиб. Научного центра Сибирского отделения РАМН. 2006116860/14; заявл. 16.05.2006. Оpubл. 27.12.2007.
  18. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87
  19. Чуканова Г.Н., Дворецкая М., Исакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью. Наука и здравоохранение. 2014; 4: 48.
  20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P., et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), N Engl J Med. 323: 946955, 1990.
  21. Etuk E.U., N. J. Animals models for studying diabetes mellitus. Agric. Biol. 2010; 1: 130–4.
  22. Gross K.N., Francescatti A.B., Brand M.I., Saclarides T.J. Surgery after colonic stenting. Am. Surg. 2012; 78(6); 722–7.
  23. Srinivasan K. and Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. Indian Journal of Medical Research. 2007; 125(3): 451–2.
  24. Karthikeyan M., Balasburamanian T. and Pawan Kumar. In-vivo Animal Models and In-vitro Techniques for Screening Antidiabetic Activity. Journal of Developing Drugs. 2016; 5(2): 2–6. ISSN 2329-6631.
  25. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. An Surg. 2008; 248(2): 189–98.
  26. Kehlet H. Clinical trials and laparoscopic surgery: the second round will require a change of tactics. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2002; 12: 137–8.
  27. Knight A.L., Trompetas V., Saunders M.P., Anderson H.J. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a “bridge to surgery” adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. Int J Colorectal Dis. 2012; 27(11): 1509–14.
  28. Kumar S., Singh R., Vasudeva, N. et al. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. Cardiovasc Diabetol. 2012; 9(11). DOI: 10.1186/1475-2840-11-9.
  29. Miyanishi K., Yamamoto T., Irida T., Motomura G., Jingushi S., Sueishi K., Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. Rheumatology (Oxford). 2005; 44(3): 332–6. Epub 2004 Dec 14.
  30. Naslund E., Backman L., Holst J. et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunioileal bypass for obesity. Obes.Surg. 1998; 8: 253–60.

31. Reaven G.M., Laws A. Insulin resistance. The Metabolic Syndrome X/Human Press. 1999; 373.
32. Shafir E. Diabetes in animals: contribution to the understanding of diabetes by study of its etiopathology in animal models. *Diabetes Mellitus Textbook*; 2003: 231–55.
33. Sharif A., Hecking M. de Vries APJ. et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014; 14: 1992–2000.
34. Wang J., Wan R., Mo Y., Zhang Q., Sherwood L.C., Chien S. Creating a long-term diabetic rabbit model. *Exp Diab Res*. 2010; 2010: 10.
35. WHO. Prevention and management of the global epidemic obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3–5 June; 1997. Geneva WHO.
9. Savel'yev V.S., Kiriyeenko A.I. *Klinicheskaya khirurgiya*. [Clinical Surgery]. Natsional'noye rukovodstvo: v 3 t. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 2013; II: 816. (in Russian).
10. Krivtsova Ye.V. *Sovremennyye pozitsii bariatricheskoy meditsiny*. [Modern positions in bariatric medicine]. *Lechashchiy vrach*. 2007; 6: 76–81. (in Russian).
11. Kurganov I.A., Matveyev N.L. *Laparoskopicheskaya bariatricheskaya khirurgiya kak metod lecheniya sakharnogo diabeta 2-go tipa u patsiyentov s ozhireniyem i metabolicheskim sindromom*. [Laparoscopic bariatric surgery as a treatment for type 2 diabetes mellitus in patients with obesity and metabolic syndrome]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2014; 20(3): 53–61. (in Russian).

## REFERENCES

1. Baranov V.G. *Eksperimental'nyy sakharnyy diabet. Rol' v klinicheskoy praktike*. [Experimental diabetes mellitus. Role in clinical practice]. Leningrad: Nauka Publ.; 240. (in Russian).
2. Almazov V.A., Blagoslovskaya Ya.V., Shlyakhto Ye.V. *Sindrom insulinorezistentnosti (istoriya voprosa, patogenez, podkhody k lecheniyu)*. [Insulin resistance syndrome (history of the issue, pathogenesis, approaches to treatment)]. *Sbornik nauchnykh trudov*; 2000. (in Russian).
3. Ametov A.S., Kamynina L.L., Rozhdestvenskaya O.A., Litvinenko V.M. *Kriterii terapevticheskogo otbora dlya bariatricheskikh vmeshatel'stv u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa*. [Therapeutic selection criteria for bariatric interventions in patients with type 2 diabetes]. *Lecheniye i profilaktika*. 2016; 3(19): 17–23. (in Russian).
4. Arboshkin V.A., Vishnevskaya V.A., Il'icheva Ye.A., Lepekhovaidr S.A. *Model' postrezektsionnoy giperqlikemii*. [Post-resection hyperglycemia model]. *Byull VSNTSSORAMN*. 2006; 6(52): 136–8. (in Russian).
5. Bodunova N.A., Sabel'nikova Ye.A., Parfenov A.I. *Vliyaniye bariatricheskikh operatsiy na vsasyvaniye pishchevykh veshchestv u bol'nykh ozhireniyem*. [The effect of bariatric surgery on nutrient absorption in obese patients]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85(10): 98–104. (in Russian).
6. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Ozhireniye*. [Obesity]. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow; 2004: 449. (in Russian).
7. Yevdoshenko V.V., Fedorov A.V. *Evolutsiya khirurgii ozhireniya v Rossii*. [The evolution of obesity surgery in Russia]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2006; 1: 61–5. (in Russian).
8. Zaytsev K.V., Zhukova O.B., Gostyukhina A.A., Abdulkina N.G., Vorob'yev V.A. *Metodicheskiye aspekty modelirovaniya sakharnogo diabeta v eksperimente*. [Methodological aspects of modeling diabetes mellitus in experiment]. *Innovatsii v nauke: nauchnyy zhurnal*. Novosibirsk: SibAK Publ.. 2018; 12(88): 39–41. (in Russian).
12. Mal'tsev E.V., Zborovskaya A.V., Dorokhova A.E. *Sostoyaniye setchatoy i sosudistoy obolochek glaza krolika s sakharnym diabetom, modelirovannym ditionom*. [The state of the reticular and choroid membranes of the eye of a rabbit with diabetes mellitus modeled by dithionite]. *Zhurnal NAMN Ukraini*. 2016; 22(3-4): 307–17. (in Russian).
13. Mirchuk K.K., Vasilevskiy D.I., Anisimova K.A., Davletbayeva L.I. *Metabolicheskiye efekty bariatricheskikh operatsiy*. [Metabolic effects of bariatric surgery]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 99–109. DOI: 10.17816/PED10299-109. (in Russian).
14. Fonseki V. *Metabolicheskiy sindrom*. [Metabolic syndrome]. Moscow: Praktika Publ.. 2011; 272. (in Russian).
15. Mozheyko L.A. *Eksperimental'nyye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta*. [Experimental models for the study of diabetes mellitus]. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 3: 26–29. (in Russian).
16. Neymark A.Ye., Sedletskiy Yu.I., Anisimova K.A. *Metabolicheskiye efekty bariatricheskikh operatsiy*. [Metabolic effects of bariatric surgery]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2013; 172(6): 104–7. (in Russian).
17. Arboshkin V.A., Il'icheva Ye.A., Lepekhova S.A., Chikoteyev S.P., Gol'dberg O.A. [Tekst]. *Pat.2313832 Rossiyskaya Federatsiya MPK G 09 B 23/28. Sposob modelirovaniya postrezektsionnoy giperqlikemii*. [A method for modeling post-resection hyperglycemia]. *GU NTS rekonstruktivnoy i vosstanovitel'noy khirurgii Vost.-Sib. Nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2006116860/14; zayavl. 16.05.2006. Opubl. 27.12.2007 (in Russian).
18. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. *Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina*. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87. (in Russian).

19. Chukanova G.N., Dvoratska M., Iskakova S.S., Kurmambayev Ye.Zh. Modelirovaniye sakharnogo diabeta 2 tipa dlya izucheniya lekarstvennykh sredstv s antidiabeticheskoy aktivnost'yu. [Modeling type 2 diabetes mellitus to study drugs with antidiabetic activity]. *Nauka i zdravookhraneniye*. 2014; 4: 48. (in Russian).
20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), *N Engl J Med*. 323: 946955, 1990.
21. Etuk E.U., N. J. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol*. 2010; 1: 130–4.
22. Gross K.N., Francescatti A.B., Brand M.I., Saclarides T.J. Surgery after colonic stenting. *Am Surg*. 2012; 78(6): 722–7.
23. Srinivasan K. and Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian Journal of Medical Research*. 2007; 125(3): 451–2.
24. Karthikeyan M., Balasburamanian T. and Pawan Kumar. In-vivo Animal Models and In-vitro Techniques for Screening Antidiabetic Activity. *Journal of Developing Drugs*. 2016; 5(2): 2–6. ISSN 2329-6631.
25. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *An Surg*. 2008; 248(2): 189–98.
26. Kehlet H. Clinical trials and laparoscopic surgery: the second round will require a change of tactics. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2002; 12: 137–8.
27. Knight A.L., Trompetas V., Saunders M.P., Anderson H.J. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a “bridge to surgery” adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27(11): 1509–14.
28. Kumar S., Singh R., Vasudeva, N. et al. Acute and chronic animal models for the evaluation of antidiabetic agents. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 9(11). DOI: 10.1186/1475-2840-11-9.
29. Miyanishi K., Yamamoto T., Irisa T., Motomura G., Jingushi S., Sueishi K., Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(3): 332–6. Epub 2004 Dec 14.
30. Naslund E., Backman L., Holst J. et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunioileal bypass for obesity. *Obes. Surg*. 1998; 8: 253–60.
31. Reaven G.M., Laws A. Insulin resistance. *The Metabolic Syndrome X/Human Press*. 1999; 373.
32. Shafrir E. Diabetes in animals: contribution to the understanding of diabetes by study of its etiopathology in animal models. *Diabetes Mellitus Textbook*; 2003: 231–55.
33. Sharif A., Hecking M. de Vries APJ. et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014; 14: 1992–2000.
34. Wang J., Wan R., Mo Y., Zhang Q., Sherwood L.C., Chien S. Creating a long-term diabetic rabbit model. *Exp Diab Res*. 2010; 2010: 10.
35. WHO. Prevention and management of the global epidemic obesity .Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3–5 June; 1997. Geneva WHO.