

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖИВОТНЫХ: ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНА НА ФОНЕ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ

**Бороздина Н.А.¹,
Горячева Н.А.¹,
Слащева Г.А.¹,
Павлов В.М.^{1,2},
Попкова Д.В.³,
Гладких И.Н.³,
Дьяченко И.А.^{1,2}**

¹ Филиал ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института биологической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (142290, Московская область, г. Пущино, проспект Науки, д. 6, Россия)

² Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» (142290, Московская обл., г. Пущино, г. Пущино, проспект Науки, д. 3, Россия)

³ ФГБУН Тихоокеанский институт биологической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН (690022, Приморский край, г. Владивосток, пр-кт 100-летия Владивостока, д.159, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бороздина Наталья Андреевна
e-mail: borozdina@bibch.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет собой серьезную и широко распространенную проблему здравоохранения. Анализ существующих животных моделей ГСД, индуцированного высокожировой диетой (ВЖД) и введением стрептозотоцина, разрушающего β -клетки поджелудочной железы, выявляет значительные расхождения в режимах дозирования и продолжительности введения препарата.

Цель исследования. Оптимизация протокола введения стрептозотоцина (СТЗ) самкам C57BL/6 для моделирования ГСД, сопровождающегося устойчивой гипергликемией и нарушением толерантности к глюкозе во время беременности, для дальнейшего тестирования сахароснижающих препаратов.

Материалы и методы. Самок мышей линии C57BL/6 на протяжении всего эксперимента содержали на высокожировой диете (ВЖД). Перед беременностью самкам трижды или четырежды вводили СТЗ в дозе 60 мг/кг. Оценивали изменения массы тела, потребления корма и воды, уровня глюкозы в крови у самок, проведен глюкозотолерантный тест (ГТТ), патоморфологический анализ поджелудочной железы, оценена репродуктивная способность и выживаемость потомства.

Результаты. Четыре последовательных введения стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг способствуют развитию гипергликемии и повышению концентрации глюкозы в крови у самок в глюкозотолерантном тесте не только во время беременности, но и в период лактации. У животных наблюдается более выраженная полидипсия, атрофические изменения в инкреторном аппарате поджелудочной железы, а также тенденция к снижению размера помета и выживаемости потомства. Применение трех доз стрептозотоцина вызывает гипергликемию и приводит к повышению площади под графиком концентрации глюкозы в глюкозотолерантном тесте только во время беременности.

Заключение. Для достижения гипергликемии и нарушения утилизации глюкозы у беременных самок мышей линии C57BL/6, находящихся на ВЖД, оптимально использование трех инъекций стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг, что вызывает временные метаболические нарушения и не оказывает влияния на репродуктивную функцию животных. Это позволяет использовать данную модель для исследования эффективности гипогликемических препаратов при ГСД.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, высокожировая диета, стрептозотоцин, гипергликемия, животная модель

Статья поступила: 31.03.2026
Статья принята: 17.08.2026
Статья опубликована: 09.10.2026

Для цитирования: Бороздина Н.А., Горячева Н.А., Слащева Г.А., Павлов В.М., Попкова Д.В., Гладких И.Н., Дьяченко И.А. Моделирование гестационного сахарного диабета у животных: оптимизация режима введения стрептозотоцина на фоне высокожировой диеты. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(4): 225-239. doi: 10.29413/ABS.2026-11.4.23

MODELING OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN ANIMALS: OPTIMIZATION OF THE STREPTOZOTOCIN ADMINISTRATION REGIMEN AGAINST THE BACKGROUND OF A HIGH-FAT DIET

**Borozdina N.A.¹,
Goryacheva N.A.¹,
Slashcheva G.A.¹,
Pavlov V.M.^{1, 2},
Popkova D.V.³,
Gladkikh I.N.³,
Dyachenko I.A.^{1, 2}**

¹ Branch of the Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Prospekt Nauki, 6, Pushchino 142290, Russian Federation)

² Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (BIOTECH University) (Prospekt Nauki, 3, Pushchino 142290, Russian Federation)

³ G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences (100-letiya Vladivostoka Prospekt, 159, Vladivostok 690022, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya A. Borozdina
e-mail: borozdina@bibch.ru

ABSTRACT

Background. Gestational diabetes mellitus (GDM) is a serious and widespread health problem. Analysis of existing animal models of GDM induced by a high-fat diet (HFD) and administration of streptozotocin, which destroys pancreatic β -cells, reveals significant differences in dosage and duration of drug administration.

Aim. Optimization of the protocol for administering streptozotocin to female C57BL/6 mice to model GDM accompanied by persistent hyperglycemia and impaired glucose tolerance during pregnancy for testing drugs.

Materials and Methods. Female C57BL/6 mice were kept on a HFD throughout the experiment. Before pregnancy, the mice were injected three or four times with STZ at a dose of 60 mg/kg. Body weight, feed and water intake, and blood glucose levels in the females were assessed, glucose tolerance test and pathomorphological analysis of the pancreas were performed, and the reproductive capacity of dams and survival of the offspring were assessed.

Results. Four consecutive injections of streptozotocin at a dose of 60 mg/kg contribute to the development of hyperglycemia and lead to an increase in blood glucose concentration in females in a glucose tolerance test during pregnancy and lactation. Animals exhibit more pronounced polydipsia, atrophic changes in the pancreatic endocrine system, as well as a tendency to reduce litter size and offspring survival. The use of three streptozotocin doses causes hyperglycemia, leading to an increase in the area under the curve in the glucose tolerance test only during pregnancy.

Conclusion. Three injections of streptozotocin at a dose of 60 mg/kg are sufficient to induce hyperglycemia and impaired glucose utilization in pregnant C57BL/6 mice fed a HFD. This administration regimen causes temporary metabolic disturbances and does not affect the reproductive function of animals, making it suitable for use as a model to assess the efficacy of hypoglycemic drugs that could be used in GDM treatment.

Key words: gestational diabetes mellitus, high-fat diet, streptozotocin, hyperglycemia, animal model.

Received: 31.03.2026
Accepted: 17.08.2026
Published: 09.10.2026

For citation: Borozdina N.A., Goryacheva N.A., Slashcheva G.A., Pavlov V.M., Popkova D.V., Gladkikh I.N., Dyachenko I.A. Modeling of gestational diabetes mellitus in animals: optimization of the streptozotocin administration regimen against the background of a high-fat diet. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(4): 225-239. doi: 10.29413/ABS.2026-11.4.23

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдается устойчивый рост заболеваемости гестационным сахарным диабетом (ГСД) во всем мире. По оценкам на 2024 год, около 15,6 % женщин столкнулись с гипергликемией во время беременности [1]. В России, по данным Росстата, этот показатель составил 13,6 % [2, 3]. У женщин, беременность которых сопровождалась гипергликемией, ГСД диагностировали в 83,6 % случаев [4]. Гестационный сахарный диабет характеризуется инсулинорезистентностью и повышением пиковой концентрации глюкозы в крови, как правило, во втором или третьем триместре беременности [5]. Гипергликемия оказывает негативное влияние не только на здоровье женщины, ее состояние в период беременности и во время родов, но также является фактором риска развития краткосрочных и долгосрочных осложнений как для матери, так и для ребенка, воздействуя на их жизнь на протяжении многих лет. Поэтому своевременное выявление, точное определение характера нарушений углеводного обмена во время беременности и выбор эффективной стратегии терапии являются ключевыми задачами для лечения ГСД и его последствий.

Экспериментальные животные модели сахарного диабета, применяемые для изучения метаболических нарушений у беременных и тестирования перспективных терапевтических соединений, немногочисленны, и имеют существенные недостатки, такие как нестабильная гипергликемия, не проходящая после родов, снижение репродуктивной функции животных, необратимое нарушение функций поджелудочной железы [5, 6]. Модель ГСД, индуцированная содержанием самок мышей C57BL/6 на высокожировой диете (ВЖД) до и во время беременности, имитирует патологию, связанную с избыточным весом у женщин, поэтому является наиболее приближенной к клинической практике [7–10]. Однако если у самцов мышей линии C57BL/6 удается смоделировать метаболический синдром по типу сахарного диабета 2 типа с достижением гипергликемии лишь посредством содержания на ВЖД, то применение такого же подхода для самок мышей может быть недостаточным для нарушения метаболизма глюкозы, даже при кратном увеличении массы жировой ткани [11, 12]. Поэтому большинство исследований базируется на экспериментальных моделях ГСД, индуцированного только химическими соединениями, аллоксаном и стрептозотоцином (СТЗ), либо в сочетании с пищевыми нагрузками. Однако, применение высоких доз СТЗ (75 мг/кг) для достижения метаболических нарушений у беременных самок [10] приводит к необратимой гибели β -клеток поджелудочной железы [13], что не соответствует патофизиологии ГСД, который в большинстве случаев разрешается после родов. Кроме того, данные о концентрации глюкозы у самок после разрешения родов в экспериментах на мышах и крысах, а также о состоянии их потомства ограничены, хотя данные параметры являются важными при оценке релевантности экспериментальных моделей.

Предполагается, что эффективной стратегией для воспроизведения моделей гестационного диабета у животных может стать последовательное применение умеренных доз стрептозотоцина в комбинации с высокожировой диетой [10, 14]. В экспериментальном исследовании важно использовать именно такой режим и дозу введения СТЗ, чтобы достичь выраженной гипергликемии и инсулинорезистентности у животных, при условии отсутствия персистирующих метаболических нарушений после окончания беременности. Такой подход позволит воспроизвести физиологические особенности, характерные для ГСД [15]. Выбор режима введения СТЗ напрямую влияет на определение эффективности потенциальных гипогликемических препаратов: выраженное повреждение инкреторного аппарата поджелудочной железы может привести к ложноотрицательным результатам, тогда как недостаточное – к невозможности достижения необходимых метаболических нарушений [16, 17]. Таким образом, требуется более длительное и последовательное наблюдение за животными с метаболическими нарушениями не только во время беременности, но и после родов.

Предполагается, что введение самкам более низких доз СТЗ перед беременностью позволит создать модель, воспроизводящую физиологические и морфологические аспекты метаболических нарушений, характерных для ГСД, не переходящего в персистирующий сахарный диабет.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение оптимального режима введения СТЗ самкам C57BL/6 на фоне ВЖД для достижения гестационного сахарного диабета с сопутствующей гипергликемией и нарушением толерантности к глюкозе. В рамках исследования будет проведено сравнение патофизиологических механизмов развития у самок мышей линии C57BL/6 метаболических нарушений, индуцированных введением стрептозотоцина в трех или четырех дозах, на фоне беременности и после родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биоэтическая комиссия

Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены Институциональной биоэтической комиссией ФИБХ РАН на предмет соответствия регулирующим документам (Протокол № 1030/25 от 11.04.2025). Исследование на лабораторных животных было выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, а также Рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических) исследований». За стандарты содержания животных приняты

стандарты, определенные Директивой 2010/63/EU по защите животных, используемых в научных целях.

Животные

В исследовании использовали 21 самку мышей линии C57BL/6 со статусом Specific Pathogen Free, возрастом 6 недель и средней массой тела $17,3 \pm 1,2$ г, а также 10 самцов мышей C57BL/6 со статусом Specific Pathogen Free, возрастом 6 недель. Животные были получены из НПП Питомника лабораторных животных ФИБХ РАН [18].

После формирования групп, животных размещали индивидуально в клетках Тип-2 (370 см²), в комнате содержания животных барьерной зоны 2 в контролируемых условиях окружающей среды: температура 21,2–25,2°C, относительная влажность 35,0–70,0 %, 12-часовой цикл освещения (08:00–20:00 – «день», 20:00–08:00 – «ночь») и 12-ти кратная смена объема воздуха комнаты в час. Температуру и влажность постоянно контролировали с помощью компьютеризированной системы Eksis Visual Lab (EVL, ОАО «Практик-НЦ»). Гранулированный автоклавированный корм, полнорационный, для содержания крыс и мышей Velaz FORTI 1324 Maintenance Diet (Altromin Spezialfutter GmbH & Co KG, Im Seelenkamp 20, D-32791 Lage, Germany) или высокожировой корм, приготовленный на основе полнорационного корма Velaz FORTI 1324 Maintenance Diet, а также фильтрованная водопроводная вода (MilliRO, Millipore) давались *ad libitum*. Животным в клетки содержания помещали домики из красного прозрачного поликарбоната (Tecniplast S.P.A) и волокна для гнездования Lignocel Nesting Ball (JRS Germany), ежедневно проводили клинический осмотр на наличие серьезных отклонений в здоровье и определение смертности.

Дизайн эксперимента

Перед проведением эксперимента животных на 14 дней помещали в комнату содержания животных барьерного типа для акклиматизации к лабораторным условиям. Перед началом эксперимента проводили общий клинический осмотр всех животных с целью исключения из эксперимента особей с клиническими отклонениями.

Перед исследованием самок мышей распределяли на 3 группы (табл. 1). Распределение проводили методом блочной рандомизации, в качестве критерия использовали массу тела. Пять здоровых животных контрольной группы № 1 на протяжении всего эксперимента содержали на стандартной диете (СТД); в группах № 2 и 3 (по 8 животных в каждой) гипергликемию индуцировали путем комбинации высокожировой диеты и последовательного введения трех (группа СТЗ-3) или четырех (группа СТЗ-4) доз СТЗ соответственно.

Размер выборки ($n = 5$) был рассчитан с использованием статистической программы ClinCalc (ClinCalc LLC, США). Расчет проводился при заданном уровне статистической мощности 80 % и допустимом уровне значимости $\alpha = 0,05$. В группы СТЗ-3 и СТЗ-4 было взято по 3 запасных животных в связи с введением стрептозотоцина.

Через шесть недель (42 день исследования) к самкам подсаживали самцов в соотношении 2:1. На следующий день беременность самок подтверждали по наличию вагинальной пробки. Всем самкам давали выносить и родить потомство. Еженедельно производили измерение массы тела животных, концентрации глюкозы в крови, уровней потребления корма и воды. Глюкозотолерантный тест проводили на 14-й день беременности и 7-й день лактации. У потомства регистрировали массу тела и выживаемость. Через 6 недель (85 день исследования) родивших самок подвергали эвтаназии.

Моделирование метаболических нарушений

На протяжении всего исследования животных групп № 2 и 3 содержали на высокожировой диете. Для приготовления 1 кг корма использовали 700 г перемолотого полнорационного корма Velaz FORTI 1324 Maintenance Diet, 300 г свиного растопленного ляда, воду (350 мл) с добавлением пищевой соли (10 г) и глутамата натрия (28,5 г). Сформированные пищевые гранулы подсушивали при температуре 50–60°C в течение 10–12 часов и хранили при 4°C.

Начиная с 29 дня исследования, животным групп № 2 и 3 внутрибрюшинно вводили СТЗ в дозе 60 мг/кг однократно в течение 3–4 дней соответственно.

ТАБЛИЦА 1
ГРУППЫ ЖИВОТНЫХ

№	Группа	Моделирование метаболических нарушений	Диета	Введение СТЗ	Кол-во животных
1	Контроль	-	Стандартная	-	5
2	СТЗ-3	+	Высокожировая	Высокожировая диета + внутрибрюшинное введение СТЗ в дозе 60 мг/кг на 29, 30, 31 день исследования	8
3	СТЗ-4	+	Высокожировая	Высокожировая диета + внутрибрюшинное введение СТЗ в дозе 60 мг/кг на 29, 30, 31 и 32 день исследования	8

TABLE 1
ANIMAL GROUPS

Раствор СТЗ готовили непосредственно перед введением, в качестве носителя использовали 0,1 М цитратный буферный раствор, pH 4,5. Носитель готовили за день до приготовления раствора СТЗ и хранили при 4°C.

Масса тела

Массу тела самок регистрировали еженедельно в течение всего периода исследования (84 дня). Исключение составил 63 день, когда у самок регистрировали роды, поэтому взвешивание проводили на 62 день исследования.

Потребление корма и воды

Потребление корма и воды регистрировали еженедельно в течение всего исследования посредством взвешивания решетки с кормом (кормушки) и поилки с водой в начале дня и через 24 часа. Потребление корма рассчитывали из значений массы тела, начальной массы кормушки и конечной массы кормушки, результаты выражали в г/кг массы тела/сутки и ккал/кг массы тела/сутки. Потребление воды рассчитывали аналогично, исходя из массы тела животного, начальной массы поилки и конечной массы поилки, в мл/кг массы тела/сутки. Индивидуальное потребление корма и воды не регистрировали при спаривании самок с самцами (на 42 день исследования) и в день родов у самок.

Измерение концентрации глюкозы в крови

Глюкометрию проводили еженедельно в течение всего исследования, а также во время глюкозотолерантного теста, за исключением 63 дня исследования, когда у самок регистрировали роды. Перед измерением концентрации глюкозы животных лишали корма на 4 часа, доступ к воде не ограничивали. Концентрацию глюкозы измеряли в образце капиллярной крови из надрезанного кончика хвоста с помощью глюкометра Сателлит Экспресс® (ЭЛТА, Россия) и соответствующих тест-полосок.

Глюкозотолерантный тест

Глюкозотолерантный тест проводили на 14 день беременности самок и через 7 дней после родов. Перед тестом мышей лишали корма на 4 часа, доступ к воде не ограничивали. Животным перорально вводили раствор глюкозы в дозе 2 г/кг. Концентрацию глюкозы в крови определяли непосредственно до введения глюкозы и после введения глюкозы через 15, 30, 60, и 120 мин.

Наблюдения в постнатальном периоде

В день родов и на следующий день новорожденных в помете осматривали на наличие внешних аномалий развития, оценивали количество живорожденных и мертворожденных, а также количество живого потомства у каждой родившей самки.

Потомство взвешивали через 1, 2 и 3 недели после рождения. Оценивали постнатальную выживаемость потомства и массу тела на помёт как на экспериментальную единицу.

Некропия

Через 6 недель (84 день исследования) самки и их потомство подвергали эвтаназии посредством внутримышечной анестезии смесью Телазол® в дозе

30 мг/кг и «Ксила» в дозе 10 мг/кг, с последующим взвешиванием и терминальным взятием крови из каудальной полой вены. Смерть животного наступала от обескровливания в состоянии анестезии. Головной мозг, поджелудочную железу и висцеральную перигонадальную жировую ткань извлекали, взвешивали и фиксировали в 10 % формалине. Жировую ткань нарезали на срезы толщиной 5 мкм, производили окрашивание гематоксилином и эозином. Коэффициент массы висцерального жира рассчитывали относительно массы тела и головного мозга.

Гистологический анализ

Поджелудочную железу обезживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали с помощью прямого микроскопа AxioScope.A1 (Carl Zeiss). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью камеры AxioCam 305 color (Carl Zeiss) и программного обеспечения ZEN 2.6 lite (Carl Zeiss). Для оценки выраженности гистологических изменений применяли полуколичественную балльную шкалу [19]. Для подсчета площади островков Лангерганса использовали программу ImageJ (США). Подсчет площади островков Лангерганса производили у всех животных в 10 различных полях зрения, для каждого животного рассчитывалась средняя площадь в мм².

Статистический анализ

Для всех данных была проведена описательная статистика, все данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (Mean ± SEM). При статистическом анализе данных после наступления беременности из групп СТЗ-3 и СТЗ-4 были исключены животные с концентрацией глюкозы в крови менее 8 ммоль/л на 42 день исследования. Статистической обработке подлежали данные, полученные только от беременных и родивших животных. Распределение данных проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для установления межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим тестом Tukey. Внутригрупповое сравнение начального значения показателей в 1 день исследования со значениями в других временных точках проводили для массы тела, концентрации глюкозы, потребления калорий и воды с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA для повторяющихся значений с последующим тестом Dunnett и с применением коррекции Greenhouse – Geisser. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Prism v10 (GraphPad, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Масса тела

В течение первых 28 дней содержания самок мышей на ВЖД каких-либо значимых отличий в массе

тела между группами животных выявлено не было (рис. 1). Через 35 дней, после четырех последовательных инъекций СТЗ, в группе СТЗ-4 наблюдали резкое снижение массы тела самок на 6 % относительно группы СТЗ-3. Через 42 дня масса тела в группе СТЗ-3 была значительно выше на 6,3 % по сравнению с группой СТЗ-4. Через 49 дней средняя масса тела в группе СТЗ-3 увеличилась на 7,9 % по сравнению с контрольной группой и СТЗ-4, а через 56 дней наблюдали значительное (более 6 %) увеличение массы тела мышей относительно контроля в обеих группах с применением СТЗ. Через 63 дня (19–20 дни беременности) значительных различий в массе тела между группами выявлено не было. Через неделю после родов, на 70 день исследования, масса тела самок группы СТЗ-3 была на 9,5 % выше, чем в контроле (рис. 1).

Потребление корма и воды

Потребление корма у самок в первые сутки содержания на ВЖД было значительно выше, в среднем на 33 %, по сравнению с контрольной группой (рис. 2а). В последующие дни исследования, в том числе в период беременности, родов и лактации, значительных различий между группами выявлено не было. В группах на ВЖД потребление корма значительно снизилось в период до беременности, начиная с 7-го дня исследования, а также во время беременности по сравнению с 1 днем исследования, однако после родов у животных из групп СТЗ-3 и СТЗ-4 потребление корма повысилось и уже значительно не отличалось от начального уровня.

Потребление воды также было значительно выше в первые сутки, через 7 и 21 день после начала применения ВЖД у самок групп СТЗ-3 и СТЗ-4 по сравнению с контрольной группой. Через 35 дней, после инъекций стрептозоцина, в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 наблюдали выраженное повышение потребления воды на 32,7 % и 44,7 % соответственно. Значительное повышение потребления воды в группах животных СТЗ-3 и СТЗ-4, в среднем на 24 % по сравнению с контрольными значениями, также наблюдали через 84 дня от начала эксперимента (3 недели после родов) (рис. 2б).

Концентрация глюкозы в крови

С 1-го по 42-й день исследования для статистического анализа концентрации глюкозы брали по 8 животных на группу СТЗ-3 и СТЗ-4. Критерием исключения животных в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 из эксперимента являлась концентрация глюкозы менее 8 ммоль/л непосредственно после последнего введения СТЗ. Критерием исключения животных из всех групп являлось отсутствие беременности.

Концентрация глюкозы значительно повышалась только в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 относительно начальных значений в данных группах в 1 день исследования. Через 21 день от начала эксперимента в группах на ВЖД наблюдали достоверное повышение концентрации глюкозы в крови животных: в группе СТЗ-3 – в среднем до 8,1 ммоль/л, а в группе СТЗ-4 – до 8,4 ммоль/л (рис. 3). На 35 день исследования концентрация глюкозы в крови контрольных животных в среднем составляла

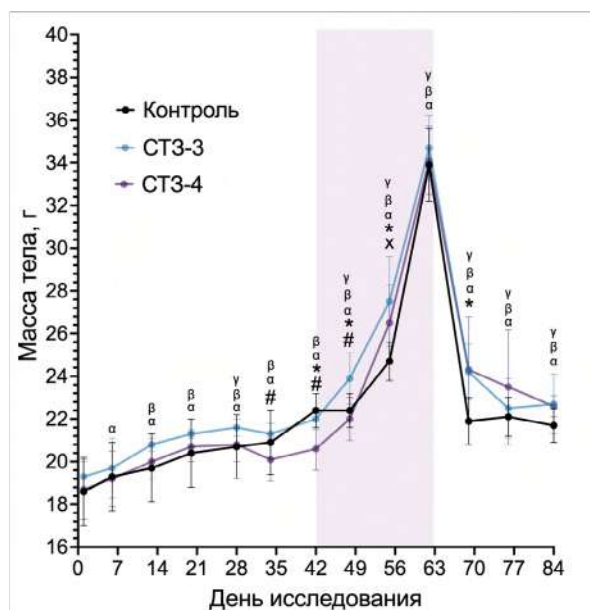


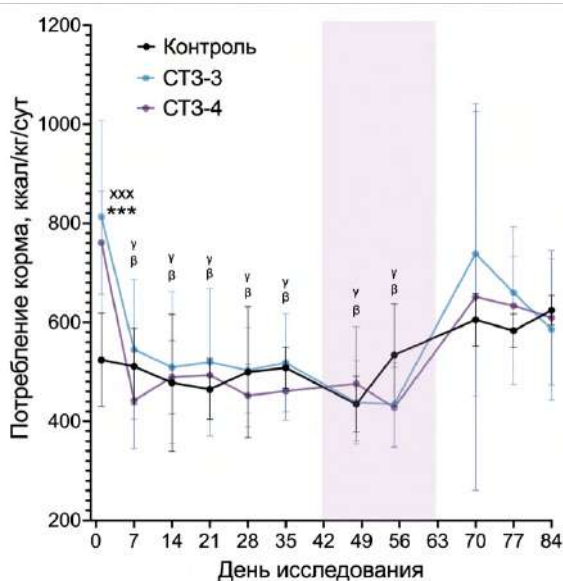
РИС. 1.

Динамика изменения массы тела самок животных на стандартной диете (СТД) и ВЖД. Здесь (и далее) розовым полем обозначен период беременности. Измерения в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 статистически достоверны относительно контрольной группы (* $p < 0,05$, * $p < 0,05$) и между группами (* $p < 0,05$), $n = 5-8$. Здесь (и далее на рисунках 2 и 3) статистически значимые внутригрупповые отличия относительно начального уровня на 1 день исследования отмечены для контрольной группы ($^{\alpha}p < 0,05$), группы СТЗ-3 ($^{\beta}p < 0,05$) и группы СТЗ-4 ($^{\gamma}p < 0,05$).

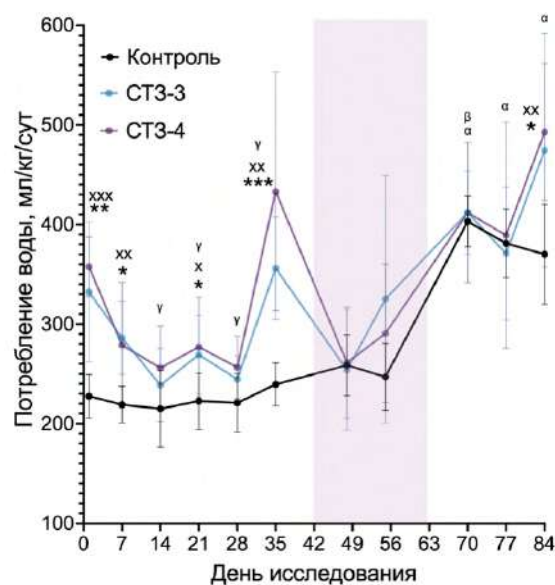
FIG. 1.

Dynamics of body weight changes in female animals on STD and HFD. Here and below, pink area indicates the pregnancy period. Measurements in STZ-3 and STZ-4 groups were statistically significant relative to the control group (* $p < 0.05$ and * $p < 0.05$) and between groups (* $p < 0.05$), $n = 5-8$. Here and throughout (for Figs. 2 and 3), statistically significant intragroup differences relative to the baseline level on study day 1 were noted for the control group ($^{\alpha}p < 0.05$), the STZ-3 group ($^{\beta}p < 0.05$), and the STZ-4 group ($^{\gamma}p < 0.05$).

6,9 ± 0,8 ммоль/л, в группе СТЗ-3 после трехкратного введения СТЗ – 9,3 ± 1,4 ммоль/л, а в группе СТЗ-4 после четырех инъекций СТЗ – 10,3 ± 1,1 ммоль/л. Максимально высокий уровень глюкозы в крови (9,4 ± 1,2 ммоль/л в группе СТЗ-3 и 10,9 ± 0,7 ммоль/л в группе СТЗ-4) регистрировали на 49 день исследования, по окончании первой недели беременности (табл. 2). При этом, в течение всей беременности (42, 49 и 56 дни исследования) гипергликемия у самок группы СТЗ-4 была выше в среднем на 15,7 %, чем у животных группы СТЗ-3. В течение трех недель после родов (70–84 дни исследования) в группе СТЗ-4 повышенные значения концентрации глюкозы в крови относительно контрольных животных сохранялись, кроме того, на 70-й и 77-й дни значения глюкозы в крови у самок данной группы значительно превышали параметры группы СТЗ-3. Только в группе СТЗ-4 концентрация глюкозы после родов была значительно выше начальных показателей на 1 день



a



b

РИС. 2.

Потребление корма (а) и потребление воды (б) самками животных на СТД и ВЖД. Измерения в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 статистически достоверны относительно контрольной группы (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ и $^x p < 0,05$, $^{xx} p < 0,01$, $^{xxx} p < 0,001$), $n = 5-8$.

FIG. 2.

Feed consumption (a) and water consumption (b) by female animals on STD and HFD. Measurements in the STZ-3 and STZ-4 groups were statistically significant relative to the control group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ and $^x p < 0.05$, $^{xx} p < 0.01$, $^{xxx} p < 0.001$), $n = 5-8$.

исследования, в группе СТЗ-3 уровень глюкозы после родов значительно не отличался от показателей в 1 день исследования, до начала моделирования метаболических нарушений. Так, в группе СТЗ-3 концентрация глюкозы в крови через одну и две недели после родов составляла $7,2 \pm 0,8$ ммоль/л и $7,9 \pm 1,5$ ммоль/л соответственно, а в группе СТЗ-4 – $9,6 \pm 1,2$ ммоль/л и $10,0 \pm 1,1$ ммоль/л (табл. 2).

Глюкозотолерантный тест

Глюкозотолерантный тест проводили через 14 дней от начала беременности и через 7 дней после родов (рис. 4). В группе СТЗ-4 наблюдали значительное повышение концентрации глюкозы в крови относительно контрольных животных во всех временных точках, в то время как в группе СТЗ-3 уровень глюкозы в крови был незначительно выше через 15, 60 и 120 минут после введения раствора глюкозы (рис. 4а). Через неделю после родов только в группе СТЗ-4 концентрация глюкозы во всех временных точках теста была значительно выше, чем у контрольных животных, при этом в группе СТЗ-3 показатели были близки к контрольным значениям (рис. 4 б). Площадь под графиком концентрации глюкозы в группе СТЗ-4 была значительно выше относительно контрольной группы (на 25,8 % на 14-й день беременности и 20,2 % через неделю после родов), а также группы СТЗ-3 (рис. 4с).

Масса висцерального жира

Через 3 недели после родов в процессе некропсии (85 день исследования), извлекали и взвешивали висцеральную перигонадальную жировую ткань каждой

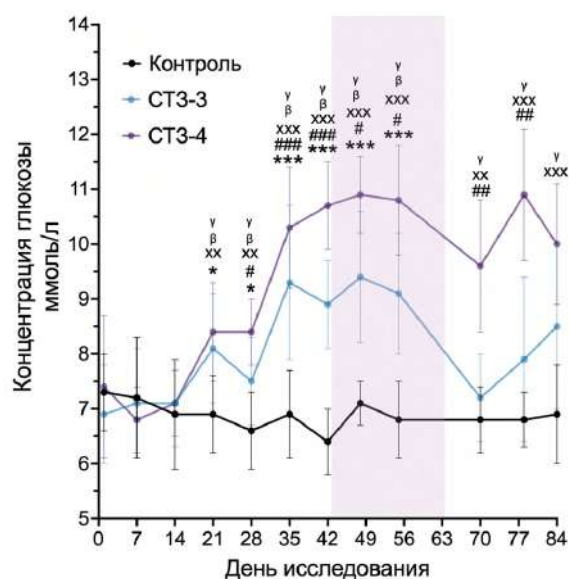


РИС. 3.

Динамика изменения концентрации глюкозы в капиллярной крови самок животных. Измерения в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 статистически достоверны относительно контрольной группы (* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ и $^{xx} p < 0,01$, $^{xxx} p < 0,001$) и между группами (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$), $n = 5-8$.

FIG.3.

Dynamics of glucose concentration in the capillary blood of female animals. Measurements in the STZ-3 and STZ-4 groups were statistically significant relative to the control group (* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, and $^{xx} p < 0.01$, $^{xxx} p < 0.001$) and between groups (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$), $n = 5-8$.

ТАБЛИЦА 2

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ДО ВВЕДЕНИЯ СТЗ (21 ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ), ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ СТЗ (35 ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ), ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (49 И 56 ДНИ ИССЛЕДОВАНИЯ) И ПОСЛЕ РОДОВ (70 И 77 ДНИ ИССЛЕДОВАНИЯ), $n = 5-8$

TABLE 2

INDIVIDUAL DATA ON BLOOD GLUCOSE CONCENTRATION BEFORE STZ ADMINISTRATION (21st DAY OF THE STUDY), AFTER STZ ADMINISTRATION (35th DAY), DURING PREGNANCY (49th AND 56th DAYS OF THE STUDY), AND POSTPARTUM (70th AND 77th DAYS OF THE EXPERIMENT), $n = 5-8$

	21 день исследования (до введения СТЗ)			35 день исследования (после введения СТЗ)			49 день (7 день беременности)		
	Контроль	СТЗ-3	СТЗ-4	Контроль	СТЗ-3	СТЗ-4	Контроль	СТЗ-3	СТЗ-4
	7,4	9,3	7,7	7,7	9,7	8,70	6,8	-	10,5
	6,8	8,6	9,7	6,8	10,5	9,00	7,3	8,6	-
	6,5	7,2	9,5	5,6	7,2	11,90	6,5	-	9,9
	7,8	8,8	8	7,1	9,6	9,80	7,6	9,7	11,4
	6,2	9,5	9,1	7,3	11,6	10,50	7,1	11,2	10,8
		6,8	7,7		8,4	10,40		8	-
		7,7	7,4		8,2	11,00		8,6	11,8
		7,2	8,3		9,5	10,90		10,1	10,7
MEAN	6,9	8,1	8,4	6,9	9,3	10,3	7,1	9,4	10,9
SD	0,7	1,0	0,9	0,8	1,4	1,1	0,4	1,2	0,7
N	5	8	8	5	8	8	5	6	6
	56 день (14 день беременности)			70 день (7 день после родов)			77 день (14 день после родов)		
	Контроль	СТЗ-3	СТЗ-4	Контроль	СТЗ-3	СТЗ-4	Контроль	СТЗ-3	СТЗ-4
	6,9	-	10,4	7,4	-	9,7	7,3	-	9,5
	6,4	9,6	-	6,2	7,7	-	7,1	9,7	-
	7,7	8,3	9,4	6,8	5,8	7,9	6,4	-	9,6
	7,1	7,8	11,2	6,3	7,2	8,5	6,8	9,4	11,1
	5,9	-	11,5	7,5	-	10,9	6,2	-	12,7
		8,6	-		7,5	-		7,1	-
		9,2	12,1		8,1	10,5		6,5	11,7
		10,8	10,3		7	9,8		6,9	10,5
MEAN	6,8	9,1	10,8	6,8	7,2	9,6	6,8	7,9	10,9
SD	0,7	1,1	1,0	0,6	0,8	1,2	0,5	1,5	1,2
N	5	6	6	5	6	6	5	6	6

самки (рис. 5). Значительное повышение абсолютной массы висцерального перигонадального жира на 35,2 % относительно контрольной группы наблюдали в группе СТЗ-3 (рис. 5a). При этом значительных отличий в коэффициенте массы висцерального перигонадального жира относительно массы головного мозга у самок всех групп отмечено не было (рис. 5b).

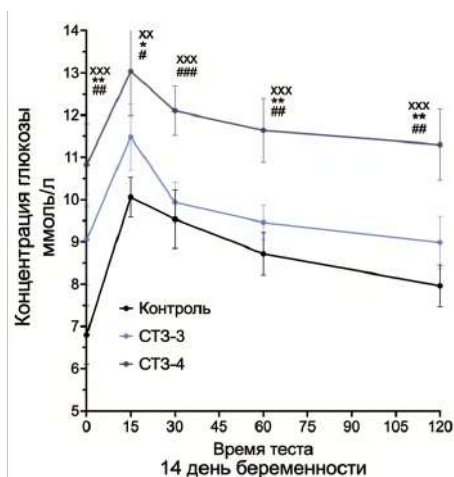
Гистологический анализ

В результате гистологического анализа поджелудочной железы у животных групп СТЗ-3 и СТЗ-4 обнаружена редукция числа островков Лангерганса относительно мышей контрольной группы (рис. 6). В сравнении с контрольной группой (рис. 6a), площадь островков Лангерганса у животных из групп

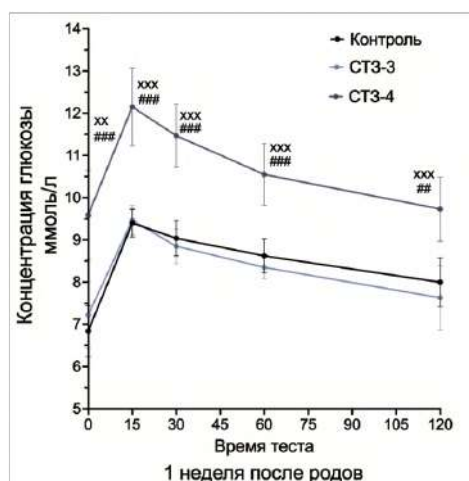
СТЗ-3 (рис. 6b) и СТЗ-4 (рис. 6c) были значительно снижены на 35 % и 57 %, соответственно (рис. 6d). В группе СТЗ-3, на каждом поле зрения при увеличении в 100 раз встречалось по 1–2 островка, в то время как в группе СТЗ-4 при аналогичном увеличении островки в поле зрения могли отсутствовать. В поджелудочной железе самок группы СТЗ-3 была отмечена компенсаторная гипертрофия β -клеток. Кроме того, в обеих группах животных, получавших инъекции СТЗ, была отмечена вакуолизация и гибель β -клеток.

Постнатальные наблюдения

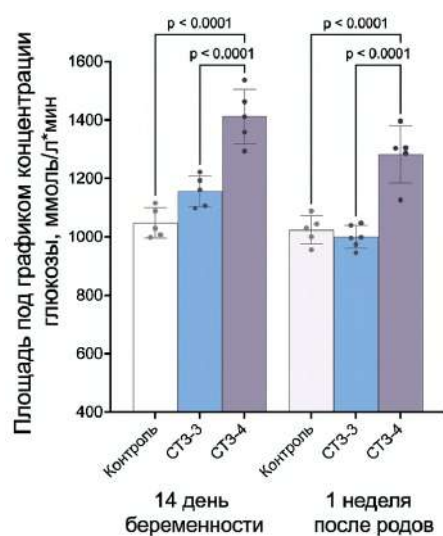
Значительных отличий в массе тела потомства между группами не наблюдали при рассмотрении



a



b



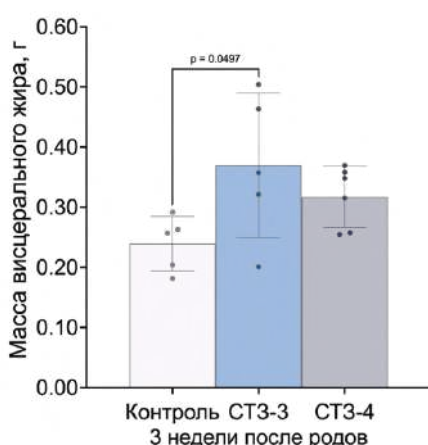
c

РИС. 4.

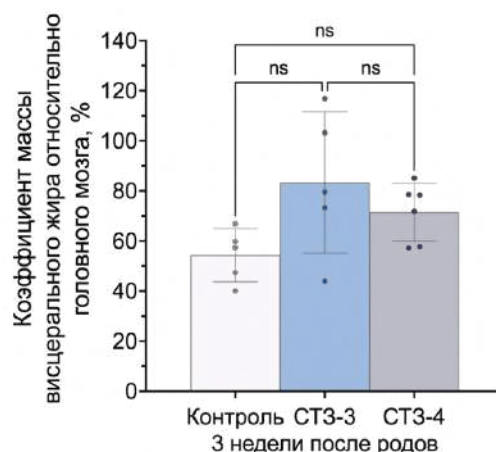
Динамика изменения концентрации глюкозы в капиллярной крови самок животных в ГТТ: через две недели беременности (a) и через неделю после родов (b); площадь под графиком концентрации глюкозы (c). Измерения в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 статистически достоверны относительно контрольной группы (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и $^{xx}p < 0,01$, $^{xxx}p < 0,001$) и между группами ($^{\#}p < 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#\#\#}p < 0,001$), $n = 5$ контрольной группы, $n = 8$ в группах СТЗ-3 и СТЗ-4.

FIG.4.

Dynamics of glucose concentration in the capillary blood of female animals during the GTT: after two weeks of pregnancy (a) and one week postpartum (b); the area under the glucose concentration curve (c). Measurements in the STZ-3 and STZ-4 groups were statistically significant relative to the control group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and $^{xx}p < 0.01$, $^{xxx}p < 0.001$) and between groups ($^{\#}p < 0.05$, $^{\#\#}p < 0.01$, $^{\#\#\#}p < 0.001$), $n = 5$ in the control group, $n = 8$ in the STZ-3 and STZ-4 groups.



a



b

РИС. 5.

Абсолютная масса висцерального перигонадального жира (a) и коэффициент массы висцерального перигонадального жира относительно массы головного мозга (b) у самок через 3 недели после родов. Статистически значимые отличия указаны в виде значения p ; ns – нет статистически значимой разницы между группами. $n = 5$ контрольной группы, $n = 6$ в группах СТЗ-3 и СТЗ-4.

FIG. 5.

The absolute mass of visceral perigonadal fat (a) and the mass coefficient of visceral perigonadal fat relative to brain mass (b) in females 3 weeks postpartum. Statistically significant differences are indicated as p values; ns – no statistically significant difference between the groups. $n = 5$ in the control group, $n = 6$ in the STZ-3 and STZ-4 groups.

в качестве экспериментальной единицы как отдельной особи (рис. 7а), так и помета в целом (рис. 7б).

Ни один из новорожденных не имел аномалий развития. Выживаемость потомства в контрольной группе и СТЗ-3 составляла 100 % на протяжении всего периода наблюдения (рис. 7с). В группе СТЗ-4 количество новорожденных в пометах было меньше, чем в контрольной группе и группе СТЗ-3 (рис. 7д). Кроме того, в первые сутки после родов у одной самки из данной группы было зарегистрировано два случая частичного каннибализма, что привело к снижению выживаемости до 88,9 %. Однако статистически значимых отличий в выживаемости потомства и размерах пометов между группами обнаружено не было.

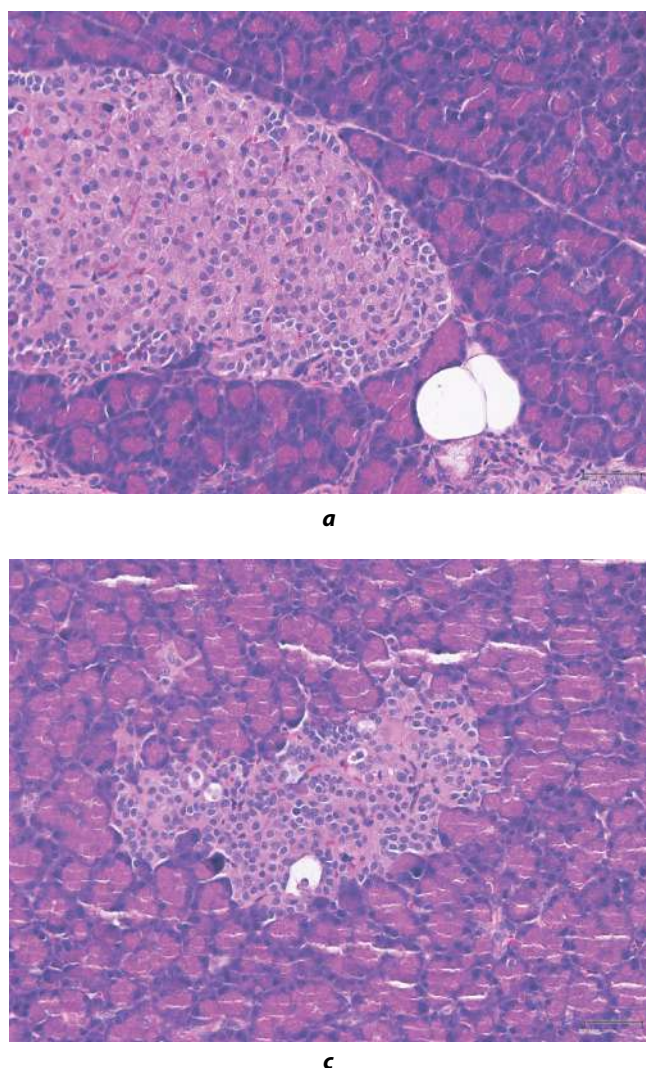


РИС. 6. Гистологический анализ поджелудочной железы. Фрагменты островкового аппарата поджелудочной железы животных контрольной группы (а), группы СТЗ-3 (б) и группы СТЗ-4 (с). Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение в 200 раз. Площадь островков Лангерганса, мм² (д). Измерения в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 статистически достоверны относительно контрольной группы (** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$), $n = 5$ контрольной группе, $n = 6$ в группах СТЗ-3 и СТЗ-4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологические процессы, лежащие в основе возникновения гестационного сахарного диабета, гетерогенны: у части женщин гипергликемия связана с развитием инсулинорезистентности, тогда как у других – с нарушением функционирования β -клеток поджелудочной железы [20]. При этом ГСД часто возникает на фоне уже имеющихся избыточного веса и нарушений утилизации глюкозы. Физиологические гормональные изменения, происходящие во время беременности, могут усугублять метаболические дисфункции, что приводит к развитию стойкой гипергликемии и манифестации клинических проявлений, характерных для сахарного диабета [21]. Отсутствие

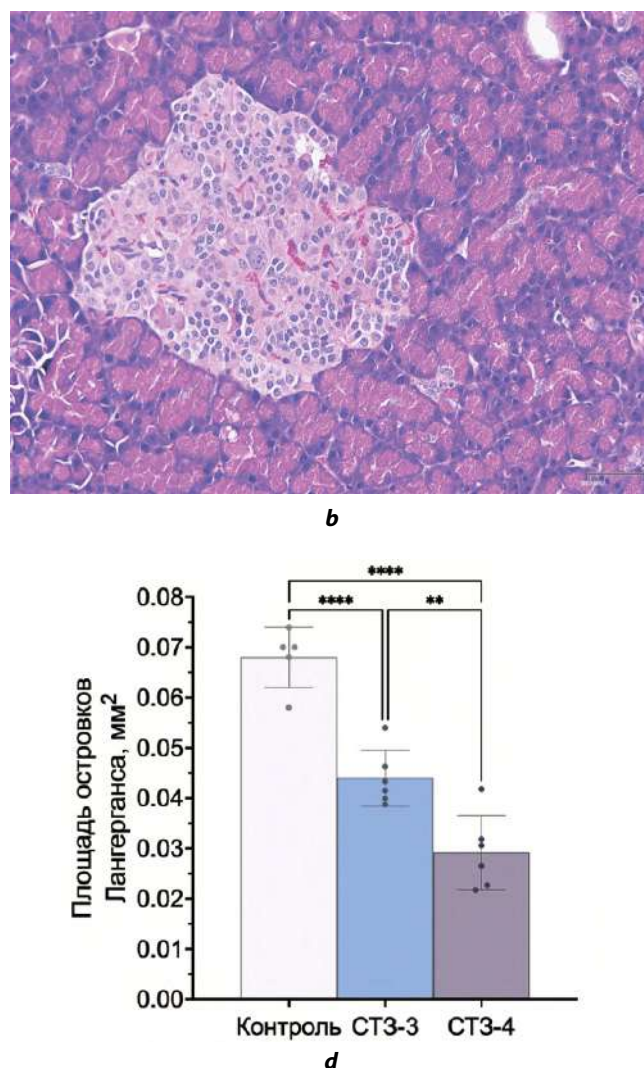


FIG. 6. Histological analysis of the pancreas. Fragments of the pancreatic islet apparatus of animals of the control group (a), STZ-3 group (b), and STZ-4 group (c). Hematoxylin and eosin staining, 200x magnification. Area of the pancreatic islets, mm² (d). Measurements in the STZ-3 and STZ-4 groups were statistically significant relative to the control group (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$), $n = 5$ in the control group, $n = 6$ in the STZ-3 and STZ-4 groups.

универсальной животной модели ГСД обусловлено разным происхождением заболевания, в связи с чем имеет место тестирование фармакологически активных веществ в моделях ГСД, индуцированного с применением разных методик.

Для воспроизведения экспериментальных моделей ГСД в лабораторных условиях чаще всего применяют комбинацию высокожировой диеты и введения низких доз диабетогенного агента стрептозотоцина. Такой подход позволяет индуцировать нарушение секреторной функции β -клеток поджелудочной железы с сохранением их функционального резерва, что способствует развитию гипергликемии, усиливающейся в период беременности подобно тому, как это происходит у человека. Последовательное введение низких доз стрептозотоцина в течение нескольких дней предпочтительнее однократного, так как позволяет избежать

одновременной гибели β -клеток поджелудочной железы с последующим массивным выбросом инсулина, провоцирующим развитие серьезной гипогликемии, часто с летальным исходом [22]. При этом недостатком некоторых исследований является наблюдение за животными только в период беременности и отсутствие данных о влиянии гестационной гипергликемии на состояние самок после родов, а также новорожденных [10, 14, 23].

В ходе данного исследования сравнивали влияние введения мышам до беременности двух общих доз СТЗ (180 и 240 мг/кг) на массу тела, потребление калорий и воды, массу висцерального перигонадального жира, концентрацию глюкозы в крови натощак и в ГТТ, а также массу тела и выживаемость потомства мышей. В связи с высоким риском гибели самок и их потомства, модель, при которой вещество вводят животным во время

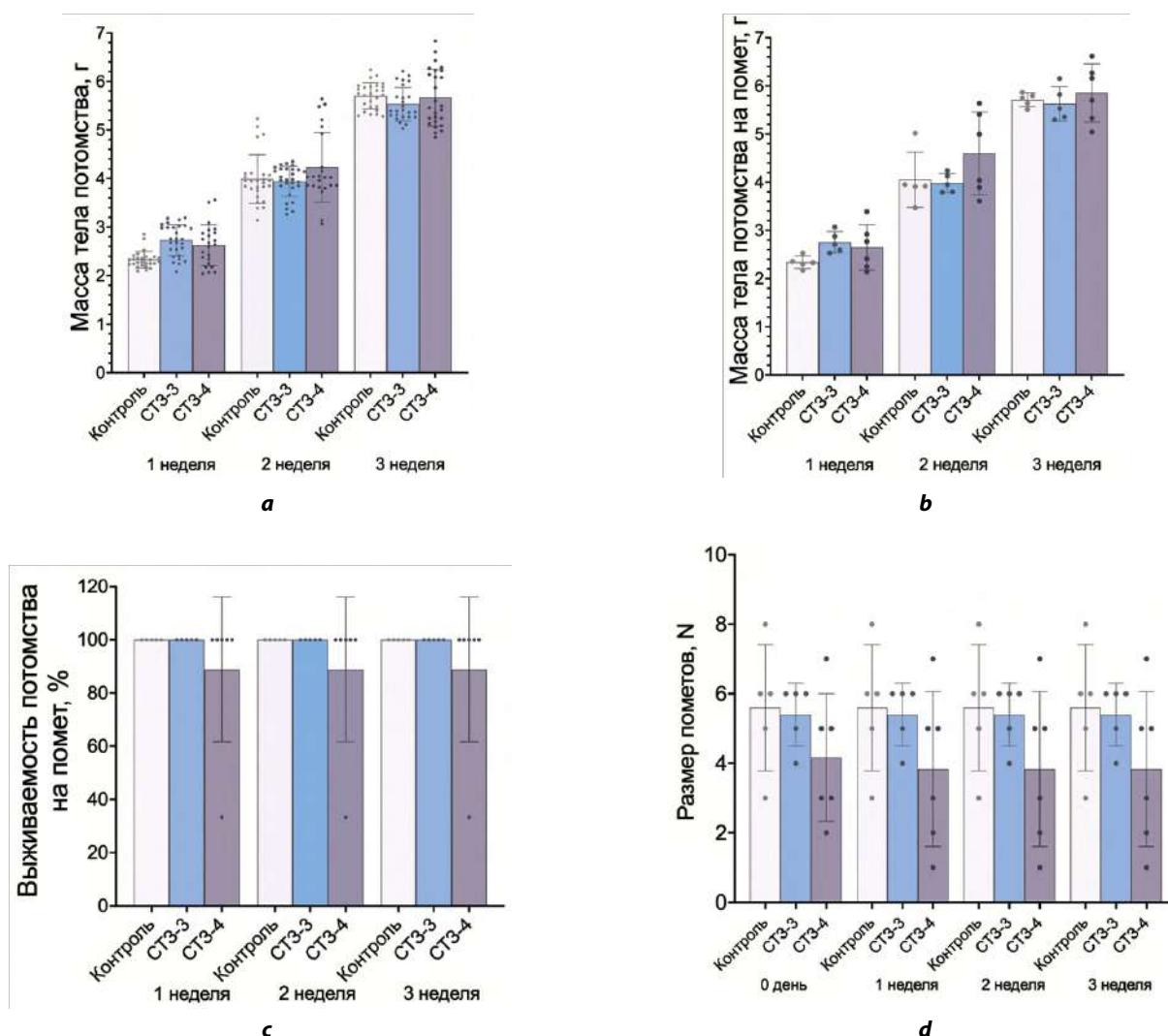


РИС. 7.

Показатели постнатального наблюдения за потомством через 1, 2 и 3 недели после рождения: индивидуальная масса тела (а), масса тела потомства на помет как экспериментальная единица (б), выживаемость потомства на помет, % (в) и размер пометов, количество особей (д). $n = 5$ контрольной группе, $n = 6$ в группах СТЗ-3 и СТЗ-4

FIG. 7.

Postnatal offspring parameters at 1, 2, and 3 weeks after birth: individual body weight (a), offspring body weight per litter as an experimental unit (b), offspring survival per litter, % (c), and litter size, number of individuals (d). $n = 5$ in the control group, $n = 6$ in the STZ-3 and STZ-4 groups

беременности, не позволяет достоверно оценить влияние повышенной концентрации глюкозы на физиологические показатели грызунов [24]. Кроме того, повышенная выработка эстрогена в период беременности снижает диabetогенное действие СТЗ, в связи с чем эффективность воспроизведения модели гестационного сахарного диабета значительно снижается [25].

Согласно литературным данным, у мышей C57BL/6 возраста 6–12 недель при введении стрептозотоцина на фоне содержания на высокожировой диете стабильно развиваются метаболические нарушения [26, 27]. В настоящем исследовании самок мышей C57BL/6 возрастом 6 недель содержали на высокожировой диете в течение шести недель. При этом на 28 день эксперимента у животных наблюдали умеренную гипергликемию (7,5–8,4 ммоль/л), которая усиливалась после трех или четырех введений СТЗ и во время беременности достигала максимальных значений – 9,4 и 10,9 ммоль/л соответственно. Показатели глюкозы в крови отличаются у здоровых мышей разных линий и пола. У самок линии C57BL/6 в возрасте 3 месяцев постпрандиальный уровень глюкозы в крови не превышает 8 ммоль/л, в связи с чем тощаковые значения глюкозы у животных на фоне ВЖД и после инъекций СТЗ в данном эксперименте указывают на развитие нарушений углеводного обмена [28]. Таким образом, в разработанной модели самки имели метаболические нарушения, связанные со снижением функции поджелудочной железы, до наступления беременности. Беременность сопровождается развитием инсулинорезистентности, компенсируемой за счет пролиферации β -клеток поджелудочной железы и увеличения секреции инсулина [10]. В послеродовом периоде, при нормализации чувствительности к инсулину, у мышей группы СТЗ-3 происходило снижение концентрации глюкозы в крови относительно уровня, зарегистрированного до беременности, что может быть обусловлено частичным восстановлением инкреторной функции поджелудочной железы. У животных, получивших четыре инъекции СТЗ, более значительные повреждения массива β -клеток препятствовали восстановлению инсулинсекреторной функции [29]. В подтверждение этого, гистологический анализ выявил более выраженную редукцию количества островков Лангерганса в группе СТЗ-4 и наличие атрофических изменений в β -клетках. У животных группы СТЗ-3, согласно гистологическому анализу, морфологические изменения поджелудочной железы были менее выраженными.

В глюкозотолерантном тесте, проведенном в конце второй недели беременности, самки с ГСД продемонстрировали значительно более высокие показатели глюкозы в крови, чем животные контрольной группы. AUC концентрации глюкозы на 14-й день беременности составляла 1156 ммоль/л*мин в группе СТЗ-3, и 1412 ммоль/л*мин в группе СТЗ-4. Авторы Liu Z. et al. продемонстрировали менее выраженное повышение AUC до 915 ммоль/л*мин в глюкозотолерантном тесте в модели гестационного диабета у мышей, вызванного только высокожировой диетой [30]. На 70-й день

в ГТТ у животных, получавших суммарно 240 мг/кг СТЗ, концентрация глюкозы сохранялась на высоком уровне, тогда как у мышей группы СТЗ-3 уровень глюкозы в крови после родов значительно снижался.

Введение четырех доз СТЗ (суммарная доза 240 мг/кг) привело к временному снижению массы тела животных в первые недели, что свидетельствует о нарушении углеводного обмена и мобилизации жировых и белковых запасов для поддержания энергетического баланса в организме [23]. Аналогичное снижение массы тела мышей наблюдали Ленников А. и др. при введении животным пяти последовательных инъекций СТЗ в дозе 40 мг/кг [31]. При этом масса тела животных группы СТЗ-3 (суммарная доза 180 мг/кг) в течение беременности увеличивалась сильнее, чем у контрольных животных, что согласуется с клиническими проявлениями гестационного сахарного диабета у женщин. В подтверждение этому, абсолютная масса висцерального перигонадального жира у животных группы СТЗ-3 через три недели после родов была значительно выше, чем в контрольной группе, что также коррелирует с клинической картиной ГСД у человека. Результаты исследования авторов Attrill E.H. et al. демонстрируют, что введение 200 мг/кг СТЗ (суммарно за 14 дней) приводило к более значительному приросту массы висцерального перигонадального жира у мышей C57BL/6 в сравнении с животными, получавшими 250 мг/кг СТЗ в течение 14 дней [32]. Таким образом, применение более низкой суммарной дозы СТЗ позволяет животным более успешно набирать массу тела за счет увеличения массы перигонадального жира [33].

Животные групп СТЗ-3 и СТЗ-4 в первые сутки содержания на ВЖД потребили значительно больше калорий, чем животные контрольной группы, что может быть связано с повышенной энергетической ценностью и улучшенными вкусовыми характеристиками корма. В дальнейшем статистически значимых различий в количестве потребляемых калорий обнаружено не было. Высокое содержание жиров и наличие глутамата натрия в составе корма, по-видимому, способствовали увеличению потребления воды в течение первых недель содержания животных на ВДЖ, когда уровень глюкозы и масса тела еще не отличались в значительной степени от показателей контрольных животных. В дальнейшем повышенное потребление жидкости у животных в группах СТЗ-3 и СТЗ-4 можно объяснить увеличением уровня глюкозы в крови, которое у больных сахарным диабетом всегда сопровождается полиурией и полидипсией [29].

Таким образом, применение трех инъекций 60 мг/кг СТЗ на фоне ВЖД у мышей C57BL/6 способствует интенсивному набору веса, развитию гипергликемии только во время беременности, а также выраженному повышению AUC в ГТТ в период беременности без негативного влияния на выживаемость потомства и количество новорожденных, что позволяет использовать данную модель метаболических расстройств для тестирования потенциальных сахароснижающих препаратов.

Стоит отметить, что метаболические нарушения только во время беременности были зафиксированы у группы СТЗ-3, в которой мышам C57BL/6 перед беременностью вводили три дозы СТЗ и содержали на ВЖД в течение всего периода наблюдения. Этот вывод подтверждается нормализацией уровня глюкозы в крови и толерантности к глюкозе в ГТТ, а также обратимостью нарушений функции поджелудочной железы на фоне трехкратного введения СТЗ. В то же время, метаболические нарушения у мышей группы СТЗ-4 совершенно не согласуются с классической клинической картиной гестационного сахарного диабета вследствие сохранения устойчивой гипергликемии после родов, повышенной AUC концентрации глюкозы в ГТТ через неделю после родов, а также необратимых нарушений в инкреторном аппарате поджелудочной железы. Наблюдаемые метаболические нарушения у мышей после введения четырех доз СТЗ относятся к развитию персистирующего сахарного диабета.

Одним из ограничений данного эксперимента является относительно небольшой объем выборок. В дальнейших исследованиях для моделирования гестационного сахарного диабета целесообразно включать в группы самок до 30 % дополнительных животных в связи с риском отсутствия беременности у самок и риском потери потомства. Кроме того, для более достоверной оценки метаболических нарушений в исследовании необходимо включить расчет индексов инсулинорезистентности у животных, а также более длительное наблюдение за самками и их потомством. Другое методологическое ограничение исследования состоит в отсутствии измерения уровня инсулина в крови у животных, что не позволяет судить о развитии инсулинорезистентности напрямую. Использование трех доз СТЗ позволяет наблюдать гипергликемию у животных и нарушение толерантности к глюкозе только во время беременности, но не полностью описывает патофизиологическую картину ГСД вследствие отсутствия оценки инсулинорезистентности. Для дальнейшего исследования эффективности перспективных гипогликемических соединений необходимо в последующем определять уровень инсулина в крови у животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие методы моделирования гестационного сахарного диабета с применением инъекций стрептозотоцина на фоне высокожировой диеты зачастую ограничиваются наблюдением за животными только в период беременности, не предоставляя данных о метаболических нарушениях у самок после родов. Суммарные дозы СТЗ, используемого для индукции гипергликемии в период беременности, значительно отличаются в опубликованных литературных источниках, кроме того, остается неизвестным, насколько выраженное воздействие он оказывает на самок после родов. В данном исследовании продемонстрировано,

что четырехкратное введение СТЗ (суммарная доза 240 мг/кг) самкам C57BL/6 на фоне ВЖД способствует развитию устойчивой гипергликемии, нарушению толерантности к глюкозе, снижению активности инкреторного аппарата поджелудочной железы, что сохраняется на протяжении всей беременности и в период лактации. Стабильно высокий уровень глюкозы в крови, не снижающийся после беременности, атрофические изменения β -клеток поджелудочной железы, полидипсия, а также тенденция к негативному влиянию четырехкратного введения СТЗ на выживаемость потомства и размер помета являются существенными недостатками данного режима введения и делают его неподходящим для воспроизведения и тестирования фармакологически активных соединений. При этом, трехкратное введение СТЗ (180 мг/кг) приводит к временной гипергликемии у самок в период беременности, однако, как и в случае с ГСД у женщин, эти метаболические изменения являются менее выраженными и практически исчезают через неделю после родов, однако патофизиологическая картина ГСД остается неполной. В связи с этим режим трехкратного введения СТЗ в дозах 60 мг/кг до беременности на фоне содержания животных на ВЖД вызывает гипергликемию у беременных животных и потенциально позволяет исследовать в такой модели эффективность антидиабетических препаратов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-74-20147-П, <https://rscf.ru/project/21-74-20147/>.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *Gestational diabetes*. 2026. URL: <https://idf.org/about-diabetes/gestational-diabetes/> [date of access: July 1, 2026].
2. Росстат. Состояние здоровья беременных, роженниц, родильниц и новорожденных. 2025. [Rosstat. *Health status of pregnant women, women in labor, women in childbirth, and newborns*. 2025. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> [date of access: July 1, 2026].
3. Загарских Е.Ю., Курашова Н.А. Гестационный сахарный диабет и акушерские осложнения. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 144–8. [Zagarskikh EYu, Kurashova NA. Gestational diabetes mellitus and obstetric complications. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 5: 144–8 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2019.5.144-148
4. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Куринова А.Н., Чернова М.О., Сазонова Д.В., Ахматова Р.Р., и др. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете.

Проблемы Эндокринологии. 2021; 67(3): 78–86. [Grigoryan OR, Mikheev RK, Kurinova AN, Chernova MO, Sazonova DV, Akhmatova RR, et al. Comparative impact analysis of risk factors on the course and outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(3): 78–86. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12756

5. Liang C, DeCourcy K, Prater MR. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice. *Metabolism*. 2010; 59(7): 943–50. doi: 10.1016/j.metabol.2009.10.015

6. Wang YW, Yu HR, Tiao MM, Tain YL, Lin IC, Sheen JM, et al. Maternal Obesity Related to High Fat Diet Induces Placenta Remodeling and Gut Microbiome Shaping That Are Responsible for Fetal Liver Lipid Dysmetabolism. *Front. Nutr*. 2021; 8: 736944. doi: 10.3389/fnut.2021.736944

7. Wang J, Dai L, Yu T, Xiao J. Insights into the progressive impact of high-fat-diet induced insulin resistance on skeletal muscle and myocardium: A comprehensive study on C57BL6 mice. *PLoS One*. 2025; 20(1): e0310458. doi: 10.1371/journal.pone.0310458

8. Siersbæk MS, Ditzel N, Hejbøl EK, Præstholm SM, Markussen LK, Avolio F, et al. C57BL/6J substrain differences in response to high-fat diet intervention. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 14052. doi: 10.1038/s41598-020-70765-w

9. Qi Y, Wang X. The Role of Gut Microbiota in High-Fat-Diet-Induced Diabetes: Lessons from Animal Models and Humans. *Nutrients*. 2023; 15(4): 922. doi: 10.3390/nu15040922

10. Takahashi N, Ichii O, Hiraishi M, Namba T, Otani Y, Nakamura T, et al. Phenotypes of streptozotocin-induced gestational diabetes mellitus in mice. *PLoS ONE*. 2024; 19(4): e0302041. doi: 10.1371/journal.pone.0302041

11. Toniolo L, Gazzin S, Rosso N, Giraudi P, Bonazza D, Concato M, et al. Gender Differences in the Impact of a High-Fat, High-Sugar Diet in Skeletal Muscles of Young Female and Male Mice. *Nutrients*. 2024; 16(10): 1467. doi: 10.3390/nu16101467

12. Maric I, Krieger JP, van der Velden P, Borchers S, Asker M, Vujicic M, et al. Sex and Species Differences in the Development of Diet-Induced Obesity and Metabolic Disturbances in Rodents. *Front Nutr*. 2022; 9: 828522. doi: 10.3389/fnut.2022.828522

13. Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 9051426. doi: 10.1155/2016/9051426

14. Gong L, Jiang S, Tian J, Li Y, Yu W, Zhang L, et al. STZ-induced gestational diabetes exposure alters PTEN/AKT/mTOR-mediated autophagy signaling pathway leading to increase the risk of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Reprod Toxicol*. 2024; 123: 108494. doi: 10.1016/j.reprotox.2023.108494

15. Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение*. 2020: 6–18. [Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Clinical guidelines. Gestational diabetes mellitus. Di-*

agnosis, treatment, obstetric tactics, postpartum care. 2020: 6–18. (In Russ.)].

16. Abdul Aziz SH, John CM, Mohamed Yusof NI, Nordin M, Ramasamy R, Adam A, et al. Animal Model of Gestational Diabetes Mellitus with Pathophysiological Resemblance to the Human Condition Induced by Multiple Factors (Nutritional, Pharmacological, and Stress) in Rats. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 9704607. doi: 10.1155/2016/9704607

17. Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, Jahangir A, et al. Single dose streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Lab Anim*. 201; 45(3): 131–40. doi: 10.1258/la.2010.010090

18. Питомник лабораторных животных «Пушино». [“Pushchino” Laboratory Animal Nursery. (In Russ.)]. URL: www.spf-animals.ru. [date of access: March 1, 2026].

19. Mann PC, Vahle J, Keenan CM, Baker JF, Bradley AE, Goodman DG, et al. International Harmonization of Toxicologic Pathology: Nomenclature: An Overview and Review of Basic Principles. *Toxicologic Pathology*. 2012; 40(4): 75–135. doi: 10.1177/0192623312438738

20. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, Ecker JL, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 1052–1055. doi: 10.2337/dc15-2672

21. Neven ACH, Mousa A, Boyle JA, Teede HJ. Endocrine and metabolic interactions in healthy pregnancies and hyperinsulinemic pregnancies affected by polycystic ovary syndrome, diabetes and obesity. *Front. Endocrinol*. 2023; 13: 993619. doi: 10.3389/fendo.2022.993619

22. Talbot SR, Heider M, Wirth M, Jörns A, Naujok O. Comparative analysis of dose-response variability and severity in STZ-induced diabetes: female vs. male NSG mice. *Sci Rep*. 2026; 16(1): 8257. doi: 10.1038/s41598-026-42408-z

23. Tol AJC, Hribar K, Kruit J, Bongiovanni L, Vieira-Lara MA, Koster MH, et al. Hyperglycaemia, pregnancy outcomes and maternal metabolic disease risk during pregnancy and lactation in a lean gestational diabetes mouse model. *J Physiol*. 2023; 601(10): 1761–1780. doi: 10.1113/JP284061

24. Соломина А.С., Родина А.В., Качалов К.С., Захаров А.Д., Дурнев А.Д. Оценка перспективы использования модели гестационного сахарного диабета для поиска средств фармакологической коррекции нарушений у потомства крыс. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2023; (2): 45–53. [Solomina AS, Rodina AV, Kachalov KS, Zakharov AD, Durnev AD. Evaluating the prospects of using gestational diabetes mellitus model to find means of pharmacological correction of the disorders in rat offspring. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2023; (2): 45–53. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-2-45-53

25. Kim B, Park E-S, Lee J-S, Suh JG. Sex-specific differences in glucose metabolism and pancreatic function in streptozotocin-induced diabetic mice: the protective role of estrogen, *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2025; 775: 152176. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.152176

26. Przygodzki T, Kassassir H, Talar M, Siewiera K, Watala C. Effects of three-month streptozotocin-induced dia-

betes in mice on blood platelet reactivity, COX-1 expression and adhesion potential. *Int J Exp Pathol*. 2019; 100(1): 41–48. doi: 10.1111/iep.12298

27. Zamboni F, Cengiz IF, Barbosa AM, Castro AG, Reis RL, Oliveira JM, et al. Towards the Development of a Female Animal Model of T1DM Using Hyaluronic Acid Nano-coated Cell Transplantation: Refinements and Considerations for Future Protocols. *Pharmaceutics*. 2021; 13(11): 1925. doi: 10.3390/pharmaceutics13111925

28. Jo S, Beetch M, Gustafson E, Wong A, Oribamise E, Chung G, et al. Sex Differences in Pancreatic β -Cell Physiology and Glucose Homeostasis in C57BL/6J Mice. *J Endocr Soc*. 2023; 7(9): bvad099. doi: 10.1210/jendso/bvad099

29. Brachs S, Dall M, Zimbalski LK, Santin Y, Oeing C, Mai K, et al. Robust noninvasive detection of hyperglycemia in mouse models of metabolic dysregulation using the novel Urination Index biomarker. *Lab Anim (NY)*. 2025; 54(12): 379–389. doi: 10.1038/s41684-025-01648-8

30. Liu Z, Yu X, Tong C, Qi H. Renal dysfunction in a mouse model of GDM is prevented by metformin through MAPKs. *Mol Med Rep*. 2019; 19(5): 4491–4499. doi: 10.3892/mmr.2019.10060

31. Lennikov A, ElZaridi F, Yang M. Modified streptozotocin-induced diabetic model in rodents. *Animal Model Exp Med*. 2024; 7(5): 777–780. doi: 10.1002/ame2.12497

32. Attrill EH, Scharapow O, Perera S, Mayne S, Sumargo N, Ross RM, et al. Controlled induction of type 2 diabetes in mice using high fat diet and osmotic-mini pump infused streptozotocin. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 8812. doi: 10.1038/s41598-025-89162-2

33. Bauer BM, Bhattacharya S, Bloom-Saldana E, Irimia-Dominguez JM, Fueger PT. Dose-dependent progression of multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *Physiol Genomics*. 2023; 55(9): 381–391. doi: 10.1152/physiolgenomics.00032.2023

Сведения об авторах

Бороздина Наталья Андреевна – младший научный сотрудник, Филиал ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; e-mail: borozdina@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2320-655x>

Горячева Наталья Александровна – младший научный сотрудник, Филиал ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; e-mail: goryachevan@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4004-5214>

Слащева Гульсара Амангалиевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Филиал ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; e-mail: slascheva@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4422-487X>

Павлов Владимир Михайлович – младший научный сотрудник, Филиал ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; старший преподаватель Пушкинского филиала ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8949-5600>

Попкова Дарья Владимировна – младший научный сотрудник, ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН; e-mail: daria.vladipo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7463-5653>

Гладких Ирина Николаевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН; e-mail: irinagladkikh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9668-319X>

Дьяченко Игорь Александрович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, Филиал ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; декан БиомедФармТехнологического факультета, Пушкинского филиала ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; e-mail: dyachenko@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3053-2804>

Information about the authors

Natalya A. Borozdina – junior research fellow, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: borozdina@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2320-655x>

Natalya A. Goryacheva – junior research fellow, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: goryachevan@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4004-5214>

Gulsara A. Slasheva – Cand. Sc. (Biol.), senior research fellow, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: slascheva@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4422-487X>

Vladimir M. Pavlov – junior research fellow, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; senior lecturer of the Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (BIOTECH University); e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8949-5600>

Daria V. Popkova – junior research fellow, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry; e-mail: daria.vladipo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7463-5653>

Irina N. Gladkikh – Cand. Sc. (Chem.), senior research fellow, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry; e-mail: irinagladkikh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9668-319X>

Igor A. Dyachenko – Dr. Sc. (Biol.), principal research fellow, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; dean of the faculty, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (BIOTECH University); e-mail: dyachenko@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3053-2804>

Статья опубликована в рамках VII Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ», 22–24 июня 2026 г.