

НОВАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

© Каплин А.Н.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Сахарный диабет как одно из наиболее распространенных социально-значимых заболеваний десятилетиями не теряет своей актуальности. Экспериментальные модели изучения данной эндокринопатии представляют собой научную ценность не только в историческом плане, но и в значительной степени обогащают современные представления о различных патофизиологических аспектах ее течения.

Цель – разработка и апробация нового метода индуцирования сахарного диабета (СД) с относительной инсулиновой недостаточностью для моделирования гестационной патологии.

Материалы и методы. Исследование было проведено на половозрелых белых крысах-самках (30 особей) линии Wistar массой 200-250 г. Описанным в работе методом панкреато-спленэктомии у животных индуцировался СД с относительной инсулиновой недостаточностью, после чего производилась подсадка десятирех крыс-самок с гипергликемией к интактным самцам.

Результаты. Сахарный диабет у лабораторных животных был индуцирован путем удаления желудочно-селезеночной части поджелудочной железы, что позволило воспроизвести состояние довольно длительной гипергликемии (вплоть до 61 дня эксперимента) с высокой степенью как ранней, так и поздней выживаемости. Крысы-самки, отобранные для второго этапа эксперимента, смогли забеременеть от интактных самцов и выносить потомство, при этом весь срок гестации отмечалось сохранение стабильно повышенных значений уровня глюкозы крови.

Заключение. Экспериментальная модель, предложенная автором, способна обеспечить возможность длительного изучения СД с относительной инсулиновой недостаточностью, а также апробации новых противодиабетических средств, в том числе на фоне беременности.

Ключевые слова: сахарный диабет; беременность; экспериментальная модель; относительная инсулиновая недостаточность.

Каплин Антон Николаевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры патологической анатомии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5968-7132. E-mail: drkaplin46@gmail.com

Заболевания эндокринной системы, их патогенез, способы диагностики и терапии с каждым годом становятся все более актуальной медико-социальной проблемой ввиду большого и постоянно растущего числа заболевших. Одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний является сахарный диабет (СД), который, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 году поразит около 380 млн человек по всему миру [1].

СД, являясь на сегодняшний день одной из глобальных проблем современности, ставит перед мировым медицинским сообществом все более новые задачи как по поиску современных путей профилактики, диагностики и лечения данного заболевания, так и по поиску новых моделей для изучения клинических параметров и патогенетических механизмов в области эндокринологической патологии [2-4]. Экспериментальное моделирование различных типов СД на данном этапе развития медицины должно давать возможность не только последовательно отследить все патофизиологические этапы развития заболевания, но и быть достаточно долгосрочным с целью исследования антидиабетических свойств новых соединений [5-7].

На сегодняшний день экспериментаторам доступны многочисленные методики моделирования СД, включающие хирургические, химические, гормональные, вирус-индуцированные, генетические вмешательства [8-10]. Однако несмотря на схожесть подходов к индуцированию заболевания конкретные методики отличаются между собой даже в рамках одной модели [11].

В историческом аспекте хирургические модели экспериментального СД путем тотальной или субтотальной панкреатэктомии послужили серьезным толчком к пониманию механизмов действия инсулина, изменений обмена веществ при его дефиците, патогенеза нарушений, развивающихся при данной эндокринопатии. Однако все известные хирургические подходы довольно ограничены в применении из-за высокого процента летальности, короткого периода длительности метаболических нарушений, необходимости владения высоким уровнем хирургического мастерства. Химические модели отличаются своей дороговизной, токсичностью, развитием «смешанного» СД за счет формирования инсулинорезистентности, что также весь

ма ограничивает их применение с целью решения конкретных задач [12].

В настоящее время одной из актуальных проблем акушерства, эндокринологии и неонатологии является беременность на фоне различных видов СД [13]. Гипергликемические состояния и беременность, взаимно негативно влияя друг на друга, повышают риск развития осложнений беременности как для матери, так и для плода, вплоть до перинатальной гибели последнего [14].

В последнее время также обсуждается идея потенциально непрерывного цикла формирования метаболических нарушений между поколениями: избыточный вес и нарушения метаболизма углеводов у женщины до беременности (предгестационный сахарный диабет матери) – риск гестационного диабета (СД 1, 2 типа во время беременности) – риск рождения крупновесного плода, а также плода с врожденными нарушениями углеводного обмена – риск формирования ожирения, атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета у взрослого.

Внутриутробная хроническая гипергликемия может выступать предиктором формирования метаболических нарушений с последующим развитием целого комплекса патологий [15]. Предгестационный диабет матери (как 1, так и 2 типа) является индуктором развития хронической длительной пренатальной гипергликемии плода, наблюдается с первого дня гестации, влияя на основные этапы морфо- и органогенеза.

В связи с этим целью настоящего исследования стала разработка и апробация нового хирургического метода индуцирования СД с относительной инсулиновой недостаточностью у экспериментальных животных с дальнейшим его использованием для экспериментального моделирования гестационной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты, осуществляемые в ходе разработки новой модели индуцирования СД у лабораторных животных, проводились на половозрелых белых крысах-самках (30 особей) линии Wistar массой 200-250 г. на базе вивария ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Для групп сравнения были выбраны 10 схожих особей для определения уровня глюкозы, которым было проведено оперативное вмешательство без панкреатоспленэктомии, а также 10 беременных самок.

Животные содержались в условиях естественного светового режима на полнорацион-

ной диете (ГОСТ Р 50258-92). В ходе экспериментов авторы придерживались установленных методик, нормативных документов и правил лабораторной практики при проведении доклинических испытаний в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96).

Безопасность и качество обезболивания лабораторных животных, как одни из требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и других научных целей, достигались путем неингаляционного наркоза (внутримышечное введение препарата Золетил 50 в дозе 0,5 мг/кг массы тела крысы.). Следует отметить также, что выбранный препарат не только обеспечивает необходимую глубину и длительность анестезии, но оказывает минимальное влияние на течение экспериментальной патологии.

В ходе всех оперативных вмешательств соблюдались известные правила асептики и антисептики.

Концентрация глюкозы в крови лабораторных животных на всем протяжении эксперимента измерялась с помощью глюкометра «One Touch Select» и тест-полосок.

С целью изучения потенциальной возможности самок с индуцированной путем панкреатоспленэктомии хронической гипергликемии выносить и родить жизнеспособное потомство, из 30 крыс-самок были отобраны 10 особей половозрелого возраста, масса тела которых приближалась к 300 граммам, возрастом старше 5 месяцев. Таким образом, исследователями были соблюдены все критерии половозрелости крыс.

Подсадка к интактным самцам аналогичной линии, возраста и веса для спаривания проводилась через 10 дней после проведения оперативного вмешательства. Начало гестации устанавливали по визуализации сперматозоидов при микроскопии влагалищного секрета. Использование крыс для экспериментального моделирования гестационной патологии оправдано наличием у данных животных эстрального цикла, гемохориального типа плацтации и 3-недельной гестации (21-24 гестационных дня), аналогичных трем триместрам беременности у женщины.

Статистическая обработка материала заключалась в определении показателей описательной статистики, числовые признаки описывали как медиана, 25 и 75 перцентили (Me (25; 75)). Для определения уровня статистической значимости нами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования при допустимом для экспериментальных медикобиологических исследований уровне $p \leq 0,05$. В качестве программной

среды использовали триалверсию программы Statistica 11.2 (Dell Software Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поджелудочная железа крыс представляет собой диффузно расположенный между листками брыжейки тонкой кишки, состоящий из отдельных гроздевидных долек, орган. Одна из частей этого органа, а именно желудочно-селезеночная (хвост), располагается в дубликатуре желудочно-селезеночной связки и более других доступна к эктомии (рис. 1). При этом совместное удаление селезенки с поджелудочной железой обеспечивает максимальную по площади панкреатэктомию, одновременно предотвращая развитие возможных осложнений.

На основании данных об анатомическом строении поджелудочной железы крыс, было решено прибегнуть к удалению желудочно-селезеночной части поджелудочной железы экспериментального животного.

Последний дооперационный прием корма проводился за 12 часов до операции, жидкости – за 1 час до вмешательства. При подготовке операционного поля и брюшной стенки животного использовалась асептическая методика. После введения наркозного препарата лабораторному

животному и определения глубины наркоза проводилась верхняя срединная лапаротомия (разрез по белой линии живота длиной около 3 см), стерильными бинтовыми салфетками осуществлялся гемостаз. Используя хирургический зубчатый изогнутый зажим и анатомический пинцет, в операционную рану выводили селезенку с желудочно-селезеночным сальником (рис. 2), где располагается желудочно-селезеночная часть поджелудочной железы.

В области большой кривизны желудка максимально приближенно к его стенке накладывали лигатуру нитью «Лавсан» (рис. 3) и отсекали селезенку с желудочно-селезеночным сальником (рис. 4).

После проведения контроля гемостаза операционная рана послойно ушивалась однорядным узловым швом нитью «Лавсан» и обрабатывалась 1% раствором бриллиантового зеленого. Экспериментальные животные выходили из наркоза в течение 10-15 минут после завершения операции, полное заживление происходило на 4-5-е сутки после операции. При возобновлении перорального питания всем животным давали воду в течение первого дня, на второй день – корм (не более 30 г/сут). После 3-го дня животные получали воду и стандартный объем корма.

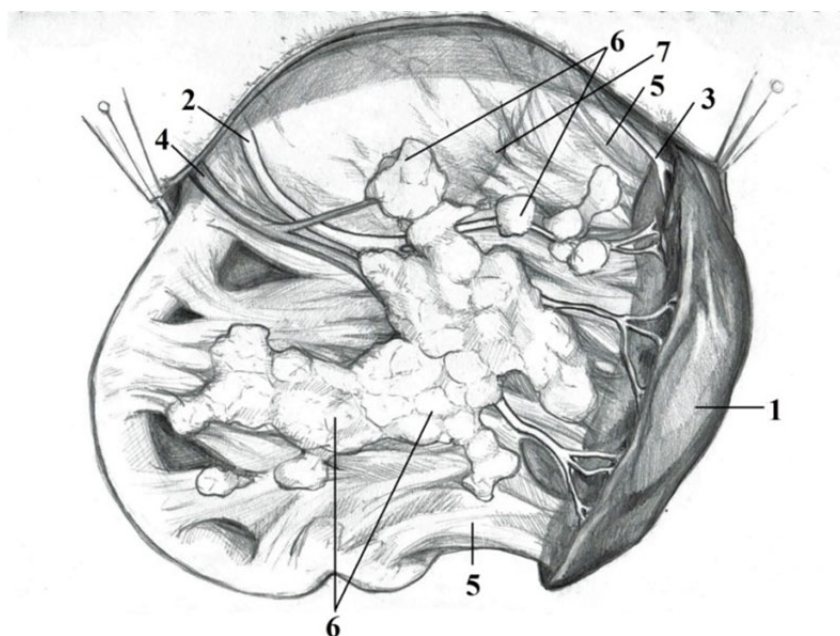


Рис. 1. Топография поджелудочной железы крысы: 1 – селезенка; 2 – селезеночные вены; 3 – правая желудочно-сальниковая вена; 4 – краниальный отдел протока поджелудочной железы; 5 – желудочно-селезеночный сальник; 6 – желудочно-селезеночная часть поджелудочной железы; 7 – большая кривизна желудка.

Fig. 1. Topography of the rat pancreas: 1 – spleen; 2 – splenic veins; 3 – right gastroepiploic vein; 4 – cranial pancreatic duct; 5 – gastro-splenic omentum; 6 – gastro-splenic part of the pancreas; 7 – greater curvature of the stomach.

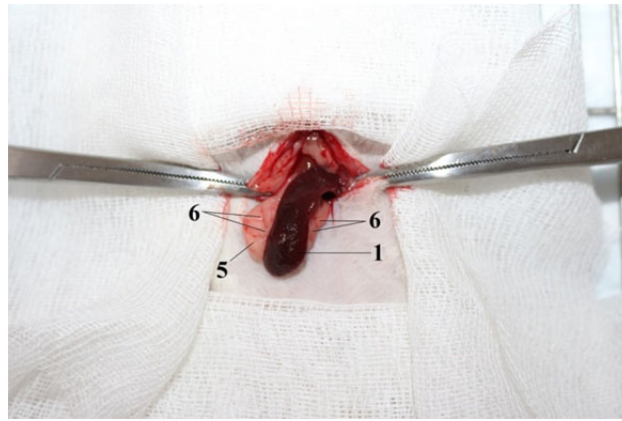


Рис. 2. Выведение органов в операционную рану: 1 – селезенка, 5 – желудочно-селезеночный сальник, 6 – желудочно-селезеночная часть поджелудочной железы.

Fig. 2. Removal of organs into the surgical wound: 1 – spleen, 5 – gastro-splenic omentum, 6 – gastro-splenic part of the pancreas.

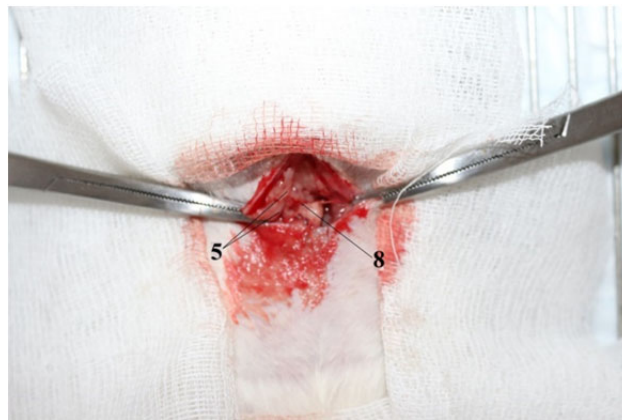


Рис. 3. Наложение лигатуры в области большой кривизны: 5 – желудочно-селезеночный сальник, 8 – лигатура, наложенная максимально приближенно к серозной оболочке большой кривизны желудка.

Fig. 3. Applying a ligature in the region of the greater curvature: 5 – gastrosplenic omentum, 8 – ligature applied as close as possible to the serous membrane of the greater curvature of the stomach.

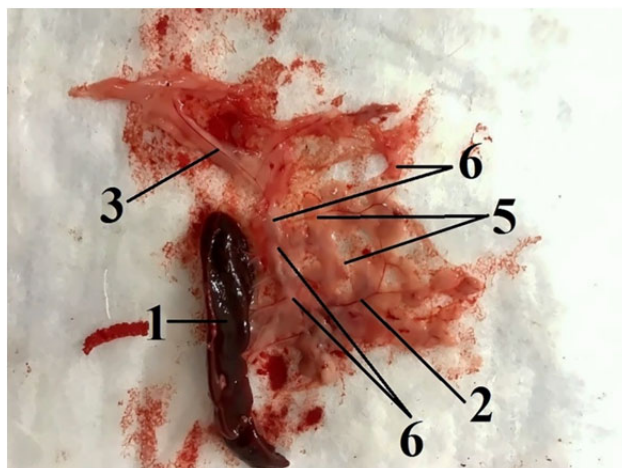


Рис. 4. Удаленный органокомплекс: 1 – селезенка, 2 – селезеночные вены, 3 – правая желудочно-сальниковая вена, 5 – желудочно-селезеночный сальник, 6 – желудочно-селезеночная часть поджелудочной железы.

Fig. 4. Remote organ complex: 1 – spleen, 2 – splenic veins, 3 – right gastroepiploic vein, 5 – gastrosplenic omentum, 6 – gastrosplenic part of the pancreas.

Описанный выше способ моделирования СД позволил воспроизвести состояние довольно длительной гипергликемии, обусловленное относительной инсулиновой недостаточностью, у экспериментальных животных за счет близкого к полному (но не тотального) удаления эндокринного отдела поджелудочной железы. Подтверждением эффективности данной экспериментальной модели и возможности ее успешного использования в качестве «промышленно применимой» служат данные, полученные путем определения уровня глюкозы в крови крыс в динамике (с помощью глюкометра «One Touch Select» и тест-полосок), представленные в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у экспериментальных животных в послеоперационном периоде фиксировался высокий уровень глюкозы, который спустя более пятидесяти дней после панкреатспленэктомии не снижался до нормальных значений, а сохранялся в пределах 7,6 (5,7; 8,6) и 7,7 (5,7; 8,6) ммоль/л, что в 2 раза превышает показатели в группе сравнения.

Также следует отметить, что предложенный способ демонстрирует 100% выживаемость особей в течение 24 часов после операции, а также высокую выживаемость в долгосрочном перио-

де, что обусловлено отсутствием геморрагических осложнений после операционного вмешательства, а также отсутствием травматизации экзокринной части поджелудочной железы животного. Стоит отметить, что именно повреждение экзокринной части в стандартной экспериментальной модели СД с тотальной или субтотальной панкреатэктомией чаще всего приводило к развитию ферментативного шока, а, следовательно, и к острой полиорганной недостаточности со стремительным летальным исходом.

Беременность крыс наступила у 10 особей (100% случаев). На момент начала гестации уровень глюкозы в крови самок колебался в пределах 7,5 (5,6; 8,2) ммоль/л. Рацион беременных крыс не менялся, они по-прежнему содержались на полнорационной диете (ГОСТ Р 50258-92).

Забор крови с целью контроля уровня глюкозы беременных крыс проводился из хвостовой вены ежедневно с 8 до 9 утра со дня начала и до окончания гестации.

Как видно из таблицы 2, уровень гипергликемии на всем протяжении гестации оставался повышенным, при этом к концу первой-началу второй недели отмечались наибольшие значения уровня глюкозы в крови.

Таблица 1

Table 1

Динамика уровня глюкозы в крови экспериментальных животных, Ме (25; 75)

Dynamics of the blood glucose level in experimental animals, Me (25; 75)

Время измерения Measurement time	Уровень глюкозы в крови по группам (ммоль/л) Blood glucose levels by group (mmol/l)	
	Группа сравнения Comparison group (n = 10)	Крысы-самки Female rats (n = 30)
До операции Before surgery	3.4 (2.6; 4.5)	3.8 (3.1; 4.6)
После операции After surgery	4.4 (3; 5.4)	13.8 (11.5; 16.2)*
3-й день 3 rd day	4.3 (3.9; 4.8)	8.7 (8.1; 9.3)*
19-й день 19 th day	4.8 (3.6; 6.2)	7.8 (6.2; 10.2)*
31-й день 31 st day	4.7 (4.1; 5.1)	6.9 (6.1; 7.7)*
46-й день 46 th day	4.1 (2.8; 5.7)	7.3 (6.4; 8.1)*
55-й день 55 th day	3.8 (2.9; 4.5)	7.6 (5.7; 8.6)*
61-й день 61 st day	3.7 (3.0; 4.4)	7.0 (5.5; 7.9)*

Примечание: статистически значимыми считались различия между показателями во 2-й группе при сравнении с 1-й группой при U-критерий Манна-Уитни $p < 0,005$ – *.

Note: differences between the indicators in the 2nd group were considered statistically significant when compared with the 1st group using the Mann-Whitney U-test $p < 0.005$ – *

У девяти из десяти экспериментальных особей беременность завершилась рождением потомства в сроки 19-24-й день гестации. Общий помет составил 52 крысенка. Количество крысят на одну крысу составило $5,20 \pm 0,70$. До недельного возраста дожили 43 особи (82,7%), что является достаточно хорошим показателем выживаемости. При этом 24-часовая выживаемость составила 90,4% (47 особей).

Стоит отметить, что одна крыса-самка не принесла потомство. У данной особи на протяжении всего срока гестации отмечались наибольшие значения уровня глюкозы крови, а на 6-й день гестации гипергликемия достигла уровня 9,1 ммоль/л. Основным фактором, приведшим к невынашиванию беременности данной крысой-самкой, может являться негативное влияние относительно высоких значений гипергликемии на процессы эмбрионального развития, в том числе на плацентацию.

Изменения структуры плацентарной ткани в динамике гестации крыс изучены фрагментарно, поэтому достоверно обозначить механизмы невынашивания не удается.

Наряду с тем, что в настоящее время существует ряд способов моделирования СД у раз-

личных типов экспериментальных животных, каждый из существующих имеет недостатки, выражающиеся в экономической составляющей, технических сложностях или непредсказуемости дальнейшего результата. Особенности представляют способы моделирования предгестационных и гестационных форм СД с последующим исследованием течения беременности и влияния их на плод. Таким образом, вопросы создания новых моделей не теряют свою актуальность.

Бесспорно, аналогичные модели характеризовались высокой смертностью при операциях или в ранний послеоперационный период, рядом авторов были проведены попытки моделирования с помощью стрептозотоцина, однако это еще более сложно и невозможно использовать для проведения длительного эксперимента (в частности для изучения влияния на беременных животных) [26]. После детального изучения топографической анатомии ПЖ крысы внимание привлекла особенность расположения эндокринной части поджелудочной железы вдоль селезеночных артерий, что позволило ее удалить без технических трудностей и осложнений. При правильном расчете анестезии

Таблица 2

Table 2

Динамика уровня глюкозы в крови беременных крыс, Ме (25;75)

Dynamics of blood glucose levels in pregnant rats, Ме (25;75)

Время измерения Measurement time	Уровень глюкозы в крови по группам (ммоль/л) Blood glucose levels by group (mmol/l)	
	Группа сравнения Comparison group (n = 10)	Беременные самки после операции Pregnant females after surgery (n = 10)
Начало гестации Gestation onset	3.4 (3.1; 4.5)	7.8 (6.2; 10.2) *
3-й день 3 rd day	3.3 (3.0; 4.8)	8.1 (7.1; 8.9) *
6-й день 6 th day	3.9 (3.5; 4.5)	8.2 (7.4; 9.1) *
9-й день 9 th day	3.9 (3.6; 4.1)	8.0 (6.9; 8.8) *
12-й день 12 th day	4.1 (3.2; 4.8)	7.9 (7.6; 9.1) *
15-й день 15 th day	4.5 (3.6; 4.9)	7.6 (5.8; 8.6) *
18-й день 18 th day	4.4 (3.6; 4.6)	7.8 (6.3; 8.8) *
21-й день 21 st day	4.2 (3.9; 4.4)	7.7 (5.9; 8.5) *
24-й день 24 th day	4.4 (4.2; 4.5)	7.8 (7.1; 9.2) *

Примечание: статистически значимыми считались различия между показателями во 2-й группе при сравнении с 1-й группой при U-критерий Манна-Уитни $p < 0,005$ – *.

Note: differences between the indicators in the 2nd group were considered statistically significant when compared with the 1st group using the Mann-Whitney U-test $p < 0.05$ – *.

и проведении оперативного доступа сама операция занимает короткий промежуток времени, не более 5 минут, послеоперационный период без особенностей, крысы выходят из наркоза уже через 15-20 минут после операции. К положительным сторонам исследования следует отнести то, что используемые в модели животные – крысы (особенно беременные) являются самыми предпочтительными и экономически выгодными для исследования и последующей экстраполяции полученных данных на человека по причине схожести онтогенеза, строения плода, а также короткого периода вынашивания плода.

Описанный выше эксперимент и его результаты позволяют говорить о том, что использование метода панкреатоспленэктомии с дальнейшим оплодотворением самок с хронической гипергликемией является пригодной моделью для изучения течения СД с относительной инсулиновой недостаточностью при беременности.

Использование предложенной модели позволит не только изучать патоморфологические особенности влияния гипергликемии на процессы эмбриогенеза, а также исходов беременности, но и уже в ранние возрастные периоды потомства выявить у него различные нарушения показателей метаболизма и баланса регуляторных систем (эндокринной, нервной, иммунной).

Таким образом, усовершенствованная хирургическая экспериментальная модель индуцированного вторичного панкреатогенного СД с относительной инсулиновой недостаточностью способна обеспечить возможность длительного изучения патофизиологических механизмов развития осложнений сахарного диабета с целью поиска путей коррекции нарушенного метаболизма.

Экспериментальное использование данной методики с целью моделирования гестационной патологии показало хорошие результаты выживаемости крыс-самок, а также потомства, что делает ее широко применимой и для изучения влияния перинатальной гипергликемии на плод, тестирования новых антидиабетических средств при беременности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполнение биомедицинских исследований на лабораторных животных было проведено в соответствии с этическими нормами (протокол № 2 от 18.05.2022 г. секции доклинических исследований Регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S183–S192. DOI: 10.2337/dc20-S014.
2. Shakya A., Chaudary S.K., Garabadu D., Bhat H.R., Kakoti B.B., Ghosh S.K. A Comprehensive Review on Preclinical Diabetic Models. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(2):104–116. DOI: 10.2174/1573399815666190510112035.
3. Самотруева М.А., Сергалиева М.У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):45–57 [Samotrueva M.A., Sergalieva M.U. Diabetes mellitus: Features of experimental modelling. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(3):45–57 (in Russ.)]. DOI: 10.17021/2019.14.3.45.57. EDN: QQSUA.
4. Lenzen S., Arndt T., Elsner M., Wedekind D., Jörns A. Rat Models of Human Type 1 Diabetes. *Methods Mol Biol*. 2020;2128:69–85. DOI: 10.1007/978-1-0716-0385-7_5.
5. Grzęda E., Matuszewska J., Ziarniak K., Gertig-Kolasa A., Krzyśko-Pieczka I., Skowrońska B., Sliwowska J.H. Animal Foetal Models of Obesity and Diabetes - From Laboratory to Clinical Settings. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:785674. DOI: 10.3389/fendo.2022.785674.
6. Pandey S., Dvorakova M.C. Future Perspective of Diabetic Animal Models. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(1):25–38. DOI: 10.2174/1871530319666190626143832.
7. Liu S., Ma L., Ren X., Zhang W., Shi D., Huo Y., Ba Y., Bai Y., et al. A new mouse model of type 2 diabetes mellitus established through combination of high-fat diet, streptozotocin and glucocorticoid. *Life Sci*. 2021;286:120062. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120062.
8. Furman B.L. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc*. 2021;1(4):e78. DOI: 10.1002/cpz1.78.
9. Каплин А.Н., Павлова Т.В., Михайлов К.А., Каплина К.Р., Чалых Ю.Ю., авторы. Курский государственный медицинский университет, патентообладатель. *Способ моделирования вторичного панкреатогенного сахарного диабета с относительной инсулиновой недостаточностью*. Патент РФ 2728695 C1, 30 июля 2020 [Kaplin A.N., Pavlova T.V., Mikhailov K.A., Kaplina K.R., Chalykh Yu.Yu., authors. Kursk State Medical University, assignee. *A method for modeling secondary pancreatogenic diabetes mellitus with relative insulin deficiency*. Patent Russian Federation 2728695 C1, 2020 Jul 30 (in Russ.)]
10. Бонь Е.И., Лычковская М.А. Сахарный диабет – подходы к экспериментальному моделированию

- и молекулярные маркеры. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021;20(2):26–35 [Bon E.I., Lychkovskaya M.A. Diabetes mellitus – approaches to experimental modeling and molecular marker. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2021;20(2):26–35 (in Eng.)]. DOI 10.37903/vsgma.2021.2.4. EDN: WSBFCV.
11. Ringholm L., Damm P., Mathiesen E.R. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):406–416. DOI: 10.1038/s41574-019-0197-3.
12. Павлова Т.В., Каплин А.Н., Гончаров И.Ю., Малютина Е.С., Землянская Л.О., Нестеров А.В. Маточно-плацентарный кровоток при сахарном диабете у матери. *Архив патологии*. 2021;83(1):25–30 [Pavlova T.V., Kaplin A.N., Goncharov I.Yu., Mal'yutina E.S., Zemlyanskaya L.O., Nesterov A.V. Uteroplacental blood flow in maternal diabetes mellitus. *Arkhiv patologii*. 2021;83(1):25–30 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/patol20218301125. EDN: RTLQNV.
13. Bequer L., Gómez T., Molina J.L., Álvarez A., Chaviano C., Clapés S. Experimental diabetes impairs maternal reproductive performance in pregnant Wistar rats and their offspring. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(1):60–70. DOI: 10.1080/19396368.2017.1395928.
14. Alejandro E.U., Mamerto T.P., Chung G., Villavieja A., Gaus N.L., Morgan E., Pineda-Cortel M.R.B. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5003. DOI: 10.3390/ijms21145003.
15. Gázquez A., Rodríguez F., Sánchez-Campillo M., Martínez-Gascón L.E., Arnao M.B., Saura-Garre P., Albadejo-Otón M.D., Larqué E. Adiponectin agonist treatment in diabetic pregnant rats. *J Endocrinol*. 2021;251(1):1–13. DOI: 10.1530/JOE-20-0617.

Поступила в редакцию 11.01.2023

Подписана в печать 26.06.2023

Для цитирования: Каплин А.Н. Новая экспериментальная модель сахарного диабета для изучения гестационной патологии. *Человек и его здоровье*. 2023;26(2):50–58. DOI: 10.21626/vestnik/2023-2/06. EDN: SFGWXA .

NEW EXPERIMENTAL MODEL OF DIABETES MELLITUS FOR THE STUDY OF GESTATIONAL PATHOLOGY

© Kaplin A.N.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Diabetes mellitus, as one of the most common socially significant diseases, has not lost its relevance for decades. Experimental models for studying this endocrinopathy are of scientific value not only in historical terms, but also greatly enrich modern ideas about various pathophysiological aspects of its course.

Objective – to develop and test a new method for inducing diabetes mellitus (DM) with relative insulin deficiency for modeling gestational pathology.

Materials and methods. The study was carried out on mature white female rats (30 individuals) of the Wistar line weighing 200-250 g. Using the method of pancreato-splenectomy described in the work, DM with relative insulin deficiency was induced in animals, after which ten female rats with hyperglycemia were transplanted to intact males. .

Results. Diabetes mellitus in laboratory animals was induced by removing the gastrosplenic part of the pancreas, which made it possible to reproduce the state of rather long-term hyperglycemia (up to 61 days of the experiment) with a high degree of both early and late survival. Female rats selected for the second stage of the experiment were able to become pregnant from intact males and carry offspring, while maintaining stable elevated blood glucose levels throughout the entire gestation period.

Conclusion. The experimental model proposed by the authors can provide an opportunity for a long-term study of DM with relative insulin deficiency, as well as testing of new antidiabetic drugs, including against the background of pregnancy.

Keywords: diabetes mellitus; pregnancy; experimental model; relative insulin deficiency.

Kaplin Anton N. – Cand. Sci. (Med.), Senior lecturer of Department of Pathological Anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5968-7132. E-mail: drkaplin46@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The author states that there is no funding for the study.

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

Biomedical research on laboratory animals was performed in accordance with ethical standards (Protocol No. 2 of 18.05.2022 of the Section of Preclinical Research of the Regional Ethics Committee at the Kursk State Medical University).

Received 11.01.2023

Accepted 26.06.2023

For citation: Kaplin A.N. New experimental model of diabetes mellitus for the study of gestational pathology. *Humans and their health*. 2023;26(2):50–58. DOI: 10.21626/vestnik/2023-2/06. EDN: SFGWXA.
