

¹Волкова Н.И., ¹Давиденко И.Ю., ²Головин С.Н., ²Шебеко С.К., ²Ермаков А.М., ²Родькин С.В.,
²Кириченко Е.Ю.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственной медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

²ФГБОУ ВО «Донской государственной технической университет», факультет «Биоинженерия и ветеринарная медицина», 344000, Россия, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, д. 1

Цель исследования: определить биохимические и морфологические особенности различных подтипов ГСД у беременных крыс.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование на белых нелинейных крысах: 50 самках и 15 самцах. Крысы-самки после подтверждения были разделены 3 группы: I группа – 15 беременных крыс (контрольная), II группа – 12 беременных крыс (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы); III группа – 12 беременных крыс (модель подтипа с ИР). Всем крысам проведено определение уровней глюкозы, инсулина, адипонектина, лептина, оментина, интерлейкина-6, С-пептида и С-реактивного белка в венозной крови, а также гистоморфологические исследования ткани поджелудочной железы.

Результаты. Согласно полученным данным для испытуемых в группе III был характерен более низкий уровень адипонектина [245 (225; 290) нг/мл; $p < 0,001$], более высокие уровни лептина [8,45 (6,1; 12) нг/мл; $p < 0,001$] и С-реактивного белка [1678 (1550; 1818) нг/мл; $p < 0,001$], а также был выявлен высокий уровень С-пептида [5448 (3852; 6861) нг/мл; $p < 0,001$]. При гистологическом исследовании в эндокринной части отмечены признаки полнокровия и расширения стенок капилляров, дистрофия альфа клеток, а также отечность и отслойка групп клеток от капсулы. Для исследуемых в группе II был выявлен более низкий уровень С-пептида [1907 (1560; 2082) нг/мл; $p = 0,01$], что свойственно для пациентов с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. При гистологическом исследовании были выявлены признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части органа, так и в островках Лангерганса.

Заключение. Мы охарактеризовали биохимические и морфологические особенности различных подтипов ГСД у беременных крыс, что позволило сформировать предполагаемые патогенетические модели данных подтипов. Представленные модели могут быть использованы в научной, а затем и клинической практике для верификации патогенетического подтипа ГСД.

Ключевые слова: модель подтипов ГСД, биохимические показатели, гистология, островки Лангерганса

¹Volkova N.I., ¹Davidenko I.Yu., ²Golovin S.N., ²Shebeko S.K., ²Ermakov A.M., ²Rodkin S.V.,
²Kirichenko E.Yu.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF VARIOUS SUBTYPES OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN PREGNANT RATS

¹Rostov State Medical University, 29 Nahichevansky av., Rostov-on-Don, Russia, 344022;

²Don State Technical University, Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, 1 Gagarina sq., Rostov-on-Don, Russia, 344000

The aim of the research. To determine the biochemical and morphological features of various GDM subtypes in pregnant rats.

Materials and methods. A prospective study was conducted on white nonlinear rats: 50 females and 15 males. After confirmation, female rats were divided into 3 groups: group I – 15 pregnant rats (control), group

II – 12 pregnant rats (subtype model with pancreatic β -cell dysfunction); group III – 12 pregnant rats (subtype model with IR). All rats underwent determination of glucose, insulin, adiponectin, leptin, omentin, interleukin-6, C-peptide and C-reactive protein levels in venous blood, as well as histomorphological studies of pancreatic tissue.

Results. According to the data obtained, the subjects in group III were characterized by lower levels of adiponectin [245 (225; 290) ng/ml; $p < 0,001$], higher levels of leptin [8,45 (6,1; 12) ng/ml; $p < 0,001$] and C-reactive protein [1678 (1550; 1818) ng/ml; $p < 0,001$], and a high level of C-peptide was also detected [5448 (3852; 6861) pg/ml; $p < 0,001$]. Histological examination of the endocrine part showed signs of fullness and expansion of the capillary walls, dystrophy of alpha cells, as well as swelling and detachment of cell groups from the capsule. For those studied in group II, a lower level of C-peptide was detected [1907 (1560; 2082) pg/ml; $p = 0,01$], which is typical for patients with pancreatic β -cell dysfunction. Histological examination revealed signs of deformation of the pancreatic lobules and necrobiotic changes both in the exocrine part of the organ and in the islets of Langerhans.

Conclusion. We characterized the biochemical and morphological features of various GDM subtypes in pregnant rats, which allowed us to form prospective pathogenetic models of these subtypes. The presented models can be used in scientific and then clinical practice to verify the pathogenetic subtype of GDM.

Keywords: model of GDM subtypes, biochemical parameters, histology, islets of Langerhans

Введение.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, которая впервые выявляется в период беременности. ГСД является достаточно распространенным заболеванием как в России, так и в мире в целом. Частота встречаемости гипергликемии во время беременности, по данным международных исследований, составляет до 18%, и согласно прогнозам, число таких пациенток будет только увеличиваться [1].

Нарушение углеводного обмена может развиваться у любой беременной с учетом тех гормональных и метаболических изменений, которые последовательно происходят на разных этапах беременности. У здоровой беременной для преодоления физиологической инсулинорезистентности (ИР) и поддержания нормального для беременности уровня глюкозы в крови происходит компенсаторное повышение секреции инсулина поджелудочной железой примерно в 3 раза (масса бета-клеток при этом увеличивается на 10–15%). Однако существующая секреция инсулина не всегда позволяет преодолеть развивающуюся во второй половине беременности физиологическую инсулинорезистентность. Это и приводит к повышению уровня глюкозы в крови и развитию ГСД. С током крови глюкоза незамедлительно и беспрепятственно переносится через плаценту к плоду, способствуя выработке его собственного инсулина. Инсулин плода, обладая «ростоподобным» эффектом, приводит к стимуляции роста его внутренних органов на фоне замедления их функционального развития, а избыток глюкозы, поступающей от матери, посредством его инсулина откладывается с 28 недели беременности в подкожное депо в виде жира. В результате хроническая гипергликемия матери приводит к таким грозным осложнениям, как преэклампсия, мертворождение, макросомия, неонатальная гипогликемия и гипербилирубинемия, кесарево сечение и ряд других.

Согласно современным представлениям, существует несколько подтипов ГСД: подтип с преобладающей инсулинорезистентностью (ИР) и подтип с превалирующей дисфункцией β -клеток поджелудочной железы [2–7]. На сегодняшний день проведено достаточное количество исследований, изучающих фенотипические, биохимические различия данных подтипов, а также их влияние на риски краткосрочных осложнений [5]. Однако важным вопросом остается понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе гетерогенности ГСД.

В настоящее время был проведен ряд исследований, моделирующих развитие ГСД у беременных крыс. Применяемые подходы для создания моделей включают применение хирургических, химических методов, диету и использование специальных линий животных [8]. В основе хирургических методов лежат различные модификации панкреатоспленэктомии у небеременных самок крыс для индукции хронической гипергликемии с последующим их оплодотворением [9]. Описаны

также модели сахарного диабета, ассоциированные с высокожировой диетой, включающей 57% жиров и 12% углеводов [10], или диетой кафетерия (CAF), включающей 10% белка, 41% жира и 49% углеводов [11].

Наиболее употребим и легко воспроизводим химический метод, включающий однократное введение различных доз стрептозоцина и его сочетания с никотинамидом и высокожировой диетой. Стрептозоцин, проникая в β -клетки поджелудочной железы с помощью GLUT-2-транспортера, вызывает их повреждение, что снижает функциональную массу β -клеток и приводит к дефициту инсулина. При введении стрептозоцина в сочетании с никотинамидом последний частично защищает β -клетки от диабетогенного эффекта стрептозоцина, позволяя моделировать СД без инсулинорезистентности [12]. Еще одна модель предусматривает развитие ГСД на фоне двухмесячной высококалорийной диеты (57% жиров и 12% углеводов) и внутрибрюшинном введении стрептозоцина в дозах 20 и 25 мг/кг в первый день беременности [10].

Представленные модели по используемым механизмам индуцирования нарушений углеводного обмена схожи с вероятными патологическими процессами, лежащими в основе возникновения различных подтипов ГСД. Следовательно, для изучения патофизиологических механизмов и формирования представлений о данных подтипах, на наш взгляд, целесообразно использовать модель ГСД, ассоциированную с высокожировой диетой, а также на фоне введения стрептозоцина и его сочетания с никотинамидом и высокожировой диетой.

Таким образом, научный интерес представляет проведение экспериментального исследования по воспроизведению и изучению механизмов развития различных подтипов ГСД у беременных самок крыс.

Целью данной работы стало определение биохимических и морфологических особенностей различных подтипов ГСД у беременных крыс.

Материал и методы исследования.

Исследование проводилось на белых нелинейных крысах: 50 самках и 15 самцах, в возрасте 2-3 месяца и с массой 180–220 г. Общее количество животных предложено с запасом на случай выведения из эксперимента самок, не забеременевших или с нерегулярным циклом, самцов с утраченной репродуктивной функцией, а также животных без развившейся инсулинорезистентности. Животные содержались в виварии факультета БиоВетМед ДГТУ согласно санитарным правилам и на стандартном рационе. Работы сопровождалось положительным заключением локального этического комитета факультета «Биоинженерия и ветеринарная медицина» ДГТУ (Протокол № 3 от 19.09.2022).

Схема моделирования различных подтипов ГСД у животных осуществлялась на основе данных литературы [13–15]. Животные (самки) рандомно отбирались в 2 предварительные опытные группы и после обнаружения 2-х стабильных эстральных циклов по вагинальным мазкам ссаживались с самцами в одну клетку в соотношении 4:1. Далее следовало определение уровня гликемии в венозной крови всех крыс-самок, подтверждение беременности и отсадка беременных самок в отдельную клетку. Беременные самки были разделены на 3 группы:

I группа – 15 беременных крыс, получающих однократно физраствор и цитратный буфер в/б в дозах, эквивалентных животным II-й группы (контрольная);

II группа – 12 беременных крыс на высокожировой диете (ВЖД), получающих однократно никотинамид (НА) 110 мг/кг в/б + стрептозоцин (СТЗ) 40 мг/кг в/б через 15 мин. (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы);

III группа – 12 беременных крыс на ВЖД, получающих однократно физраствор и цитратный буфер в/б в дозах, эквивалентных животным II-й группы (модель подтипа с ИР).

Для теста на ИР проводили введение инсулина Лизпро п/к в дозе 0,75 МЕ/кг, определение уровня гликемии в венозной крови до введения, через 15, 30, 60 и 120 мин. после введения у всех крыс экспериментальных групп. Помимо глюкозы также оценивались уровни инсулина, адипонектина, лептина, оментина, интерлейкина-6, С-пептида и С-реактивного белка. На 19-ый день эксперимента животные выводились из эксперимента, производился забор и фиксация ткани поджелудочной железы для гистоморфологических исследований.

Гистологические исследования. Выделенные ткани поджелудочной железы были мгновенно фиксированы в 10% растворе нейтрального формалина. Далее материал дегидратировался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. С парафиновых блоков были изготовлены срезы на полуавтоматическом ротационном микротоме Thermo Scientific (США) толщиной 3-4 мкм, которые были смонтированы на предметные стекла и окрашены гематоксилином-эозином. Микроскопическое исследование и фотофиксацию микропрепаратов проводили методом светлого поля под микроскопом Leica DM2500 (Германия), оснащенным цифровой камерой DFC 495.

Проверка количественных данных на подчиненность нормальному закону распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка, описательные статистики представлены в виде медианы (интерквартильного размаха). Сравнение количественных показателей в группах проведено при помощи теста Краскала–Уоллиса (парные апостериорные сравнения – с помощью метода Немецьи). Расчёты выполнены в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования.

У всех беременных крыс были проанализированы показатели гормонов жировой ткани, такие как адипонектин, лептин, оментин и интерлейкин 6. Кроме того, были оценены уровни инсулина и С-пептида, а также С-реактивного белка. Согласно полученным результатам, показатель адипонектина в группе III (модель подтипа с ИР) был статистически значимо ниже относительно группы II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) [140 (105; 150) нг/мл против 245 (225; 290) нг/мл; $p < 0,001$] и контрольной группы [140 (105; 150) нг/мл против 270 (250; 320) нг/мл; $p < 0,001$] (рис. 1).

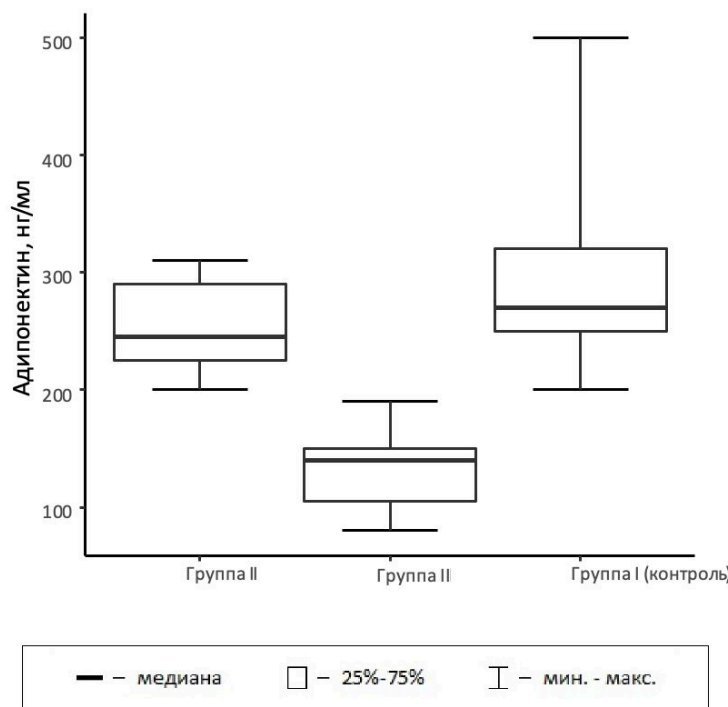


Рис. 1. Диаграмма размаха уровня адипонектина

В то же время в группе III (модель подтипа с ИР) отмечался более высокий уровень лептина по сравнению с группой II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) [8,45 (6,1; 12) нг/мл против 3,9 (0,62; 6,9) нг/мл; $p = 0,007$] и контрольной группой [8,45 (6,1; 12) нг/мл против 3,3 (2,23; 4,47) нг/мл; $p < 0,001$] (рис. 2).

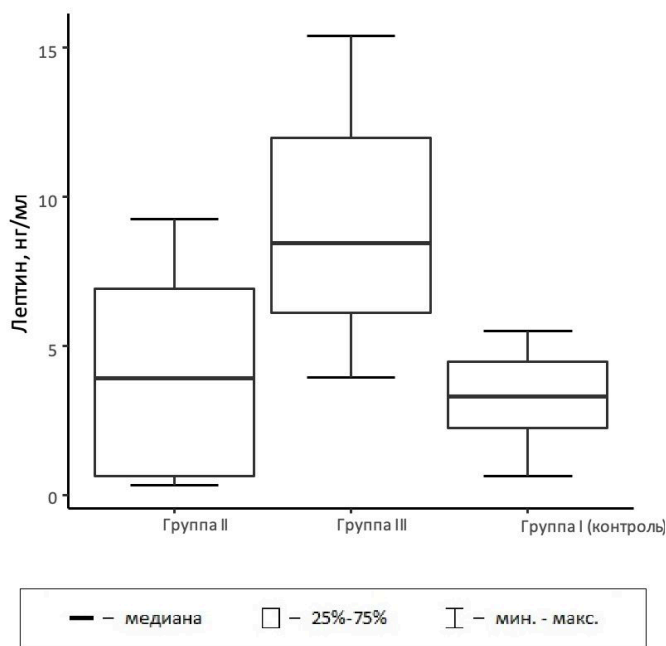


Рис. 2. Диаграмма размаха уровня лептина

Также в группе III (модель подтипа с ИР) уровень С-реактивного белка был статистически значимо выше относительно группы II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) [1678 (1550; 1818) нг/мл против 808 (753; 1170) нг/мл; $p = 0,001$] и контрольной группы [1678 (1550; 1818) нг/мл против 775 (625; 862) нг/мл; $p < 0,001$] (рис. 3).

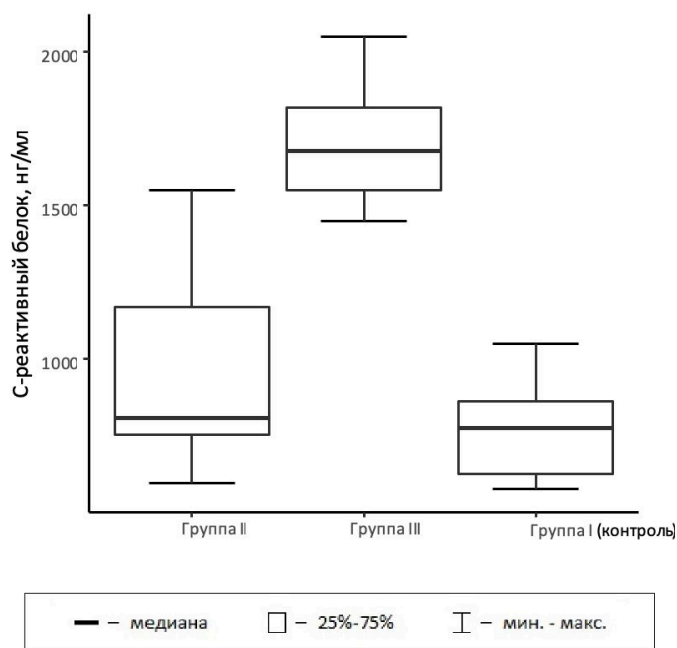


Рис. 3. Диаграмма размаха уровня С-реактивного белка

При анализе показателя С-пептида оказалось, что его значение было статистически значимо выше в группе III (модель подтипа с ИР) по сравнению с группой II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток

поджелудочной железы) [5448 (3852; 6861) пг/мл против 1907 (1560; 2082) пг/мл; $p < 0,001$]. Тогда как уровень С-пептида в группе II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) был более низкий относительно контрольной группы [1907 (1560; 2082) пг/мл против 3126 (2630; 3920) пг/мл; $p = 0,01$] (рис. 4).

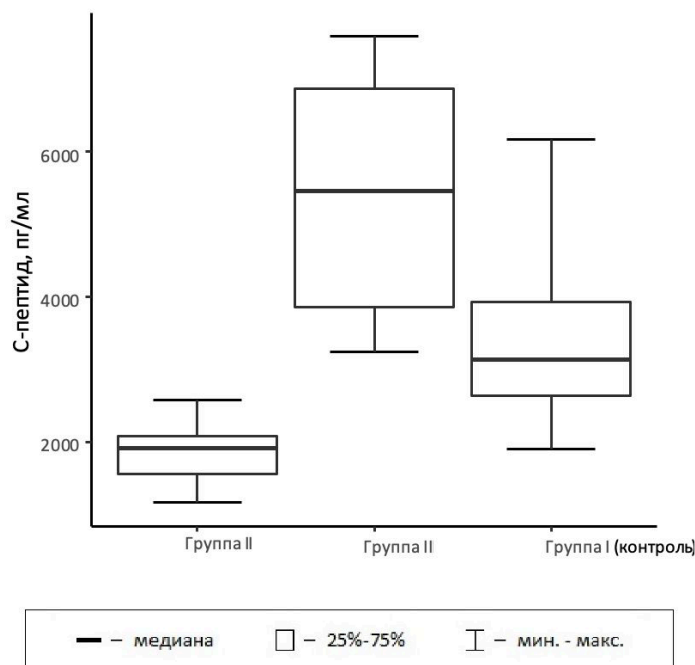


Рис. 4. Диаграмма размаха уровня С-пептида

В тоже время ряд уровни инсулина и оментина не продемонстрировали статистически значимых различий между группами беременных крыс (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика биохимических показателей беременных крыс

Показатель	Беременные			P
	Группа I (n = 45)	Группа II (n = 43)	Группа III (n = 42)	
Инсулин, пг/мл	47 318 (38 482; 85 397)	50 172 (29 770; 110 343)	89 125 (54 935; 125 893)	0,1722
Оментин, пг/мл	56 (55; 60)	54,5 (53,8; 56)	56 (54; 57,8)	0,5972

При проведении гистологического исследования в контрольной группе поджелудочная железа крыс располагалась вдоль желудка и кишечника, включая дуоденальную, пилорическую и желудочно-селезеночную часть, характеризовалась рыхлостью, изогнутостью и изветвленностью. Поджелудочная железа была покрыта соединительнотканной капсулой с отхождением от нее септ, разделяющих железу на дольки. При исследовании ткани поджелудочной железы контрольной группы животных отмечено отсутствие видимых изменений в исследуемых структурах. Четко визуализируются центрацинарные клетки в виде ядер, окруженных бледной цитоплазмой. Ацинусы экзокринной части поджелудочной железы животных имели вид пирамидных поляризованных клеток, локализованных вокруг просвета, имели сферическое нормохромное ядро, содержали зимогенные гранулы в цитоплазме.

Помимо ацинусов, в самой ткани железы хорошо визуализировались внутридольковые и междольковые протоки, междольковые прослойки ткани, а также островки Лангерганса, которые имели вид округлых скоплений клеток с нормохромными ядрами, погруженных в ткань экзокринной части поджелудочной железы. При морфометрических исследованиях было показано, что их диаметр

достигает 100–150 мкм. На препаратах визуализируется тонкая капсула из ретикулярных волокон, окружающих каждый островок, отделяя его от прилежащей ткани экзокринной части поджелудочной железы. Клетки островка – светлоокрашенные, полигональные и округлые, располагаются в виде тяжей, разделенных сетью кровеносных капилляров (рис. 5).

В группе III (модель подтипа с ИР) было выявлено, что цитоплазма клеток органа бледно окрашена, ткань уплотнена, имеются признаки диапедеза эритроцитов в паренхиме органа. Ацинусы экзокринной части содержат разрушенные зимогеновые гранулы и имеют признаки дистрофии по всей паренхиме органа. Ядра ацинарных клеток были округлой или уплощенной формы. Также наблюдался межацинарный отек. Островки Лангерганса имели признаки полнокровия и расширения стенок капилляров. В некоторых островках наблюдалась отслойка групп клеток от капсулы, отечность эндокринных клеток, частичная дистрофия альфа клеток островков. В целом, картина соответствовала морфологическим признакам нарушения эндокринной функции органа (рис. 6).

При гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы в группе II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) были выявлены признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части органа, так и в островках Лангерганса. Эти признаки сопровождалось гистологическими изменениями, наблюдаемыми у группы III (модель подтипа с ИР). В экзокринной паренхиме этой группы животных наблюдались атрофия, дегенерация и диссоциация некоторых экзокринных ацинусов. В ткани поджелудочной железы наблюдалась гипертрофия соединительной ткани в виде утолщения междольковых перегородок и замены части паренхимы соединительной тканью. Некоторые образцы содержали обширные зоны некрозов и полнокровия паренхимы. Участки ткани с разрушенными клетками и лизированными ядрами были замещены жировой тканью. Отмечена гипертрофия стенок меж- и внутрипротоковых сосудов. В сосудистой системе ткани поджелудочной железы этой группы в целом выявлены значительные застойные явления. В эндокринной части наблюдается резкая атрофия островковой ткани: уменьшение количества и размера островков. Клетки островков имели признаки дегенерации в виде уплощения, вытянутости и лизиса их ядер. Кроме того, наблюдалось повышенное скопление и утолщение капилляров между островковыми клетками (рис. 7).

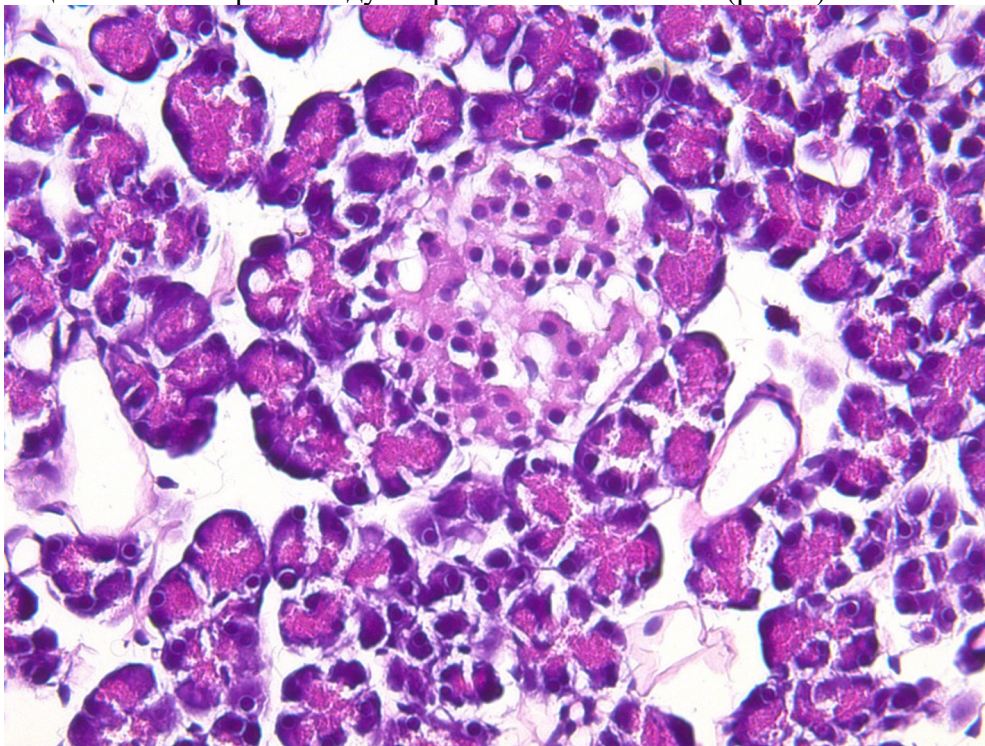


Рис. 5. Островок Лангерганса, окруженный ацинарными клетками поджелудочной железы, контрольной группы животных. Клетки островка образуют тяжи, разделенные кровеносными капиллярами, которые имеют вид светлых пространств.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение X400

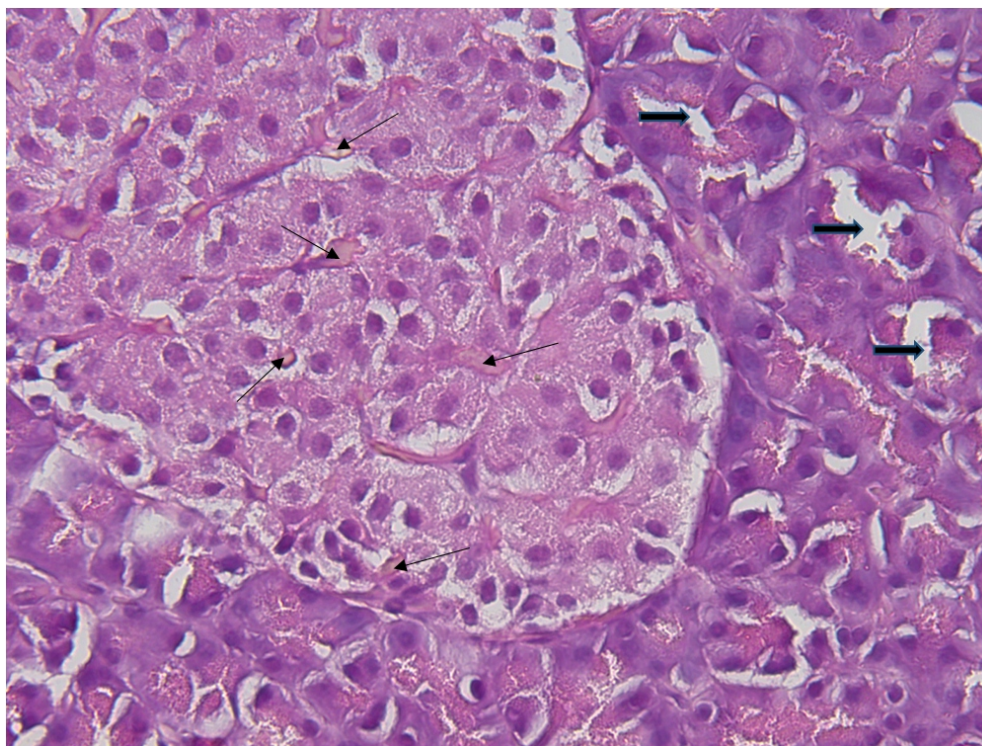


Рис. 6. Признаки ИР в ткани поджелудочной железы при ВЖД: расширенные полнокровные капилляры (стрелка тонкая), выпадение зимогеновых гранул (толстая стрелка). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение X400

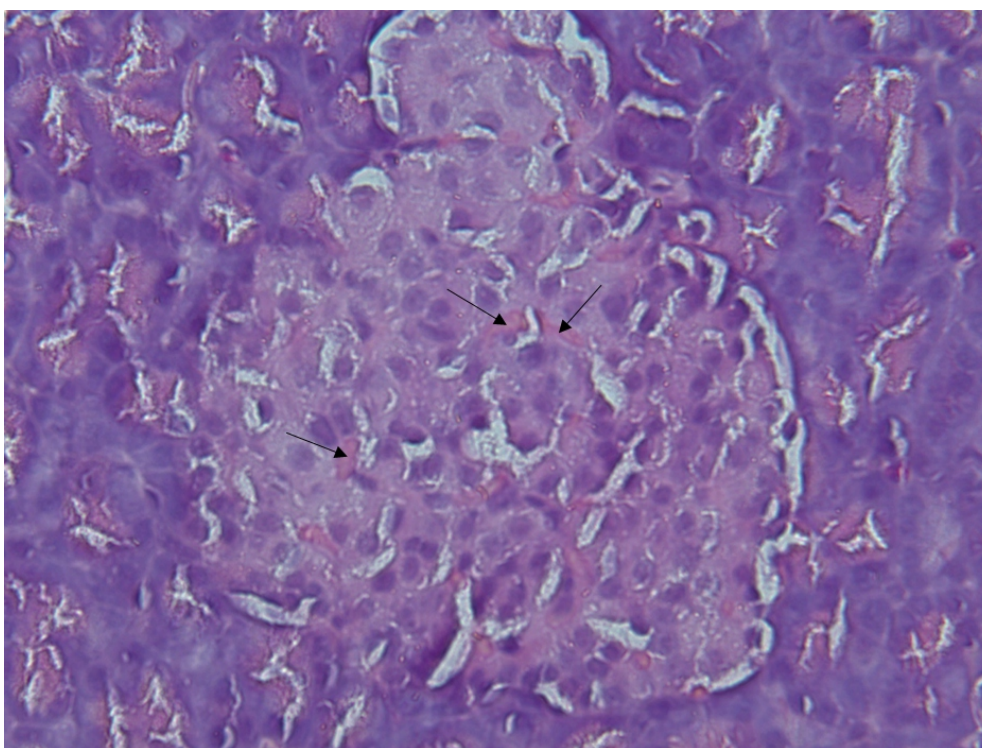


Рис. 7. Патологические изменения ткани ПЖ в модели подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы при большем увеличении: разрушение зимогеновых гранул, отслоение и отек островковых клеток от капсулы, деградация клеток ацинусов и клеток островков. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение X400

Также при гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы были получены данные, отражающие динамику изменений морфологии островков поджелудочной железы в условиях экспериментальных воздействий. Так, в контрольной группе при проведении морфометрии медианное значение клеточности островков составило 21 625 (18 188; 23 563) $\mu\text{м}^2$, демонстрируя умеренную индивидуальную вариабельность. Медианное значение площади островков в этой группе составило

12 221 (10 964; 14 404) мкм², что соответствует ожидаемой норме для здоровых животных без метаболических нарушений. В группе II (модель подтипа с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы) было выявлено резкое снижение клеточности островков до 3 375 (2 750; 6 000) мкм² и уменьшения их площади до 3 673 (2 679; 4 844) мкм². Тогда как в группе III (модель подтипа с ИР) наблюдалось увеличение как клеточности островков 27 750 (24 562; 30 875) мкм², так и их площади до 16 362 (13 743; 18 284) мкм².

Обсуждение.

После проведенного исследования полученные результаты позволили сформировать патогенетические модели различных подтипов ГСД. Так, для испытуемых в группе III (модель подтипа с ИР) был характерен более низкий уровень адипонектина [245 (225; 290) нг/мл; $p < 0,001$], более высокие уровни лептина [8,45 (6,1; 12) нг/мл; $p < 0,001$] и С-реактивного белка [1 678 (1 550; 1 818) нг/мл; $p < 0,001$]. Следует отметить, что адипонектин, высвобождаемый адипоцитами, регулирует гомеостаз, а также углеводный и липидный обмены, оказывая влияние на развитие инсулиновой резистентности, что объясняет его низкий уровень при подтипе ГСД с ИР [16]. В то время как лептин может использоваться в роли биомаркера ГСД, поскольку повышается у пациенток с нарушениями углеводного обмена [16]. Кроме того, в группе III (модель подтипа с ИР) был выявлен высокий уровень С-пептида [5 448 (3 852; 6 861) пг/мл; $p < 0,001$], что является характерным проявлением ИР в патогенезе нарушении углеводного обмена. При гистологическом исследовании были обнаружены признаки диапедеза эритроцитов в паренхиму органа, разрушение зимогеновых гранул ацинусов, межацинарный отек, а также признаки дистрофии в паренхиме органа. В эндокринной части отмечены признаки полнокровия и расширения стенок капилляров, дистрофия альфа-клеток, а также отечность и отслойка групп клеток от капсулы. Также отмечалось увеличение как клеточности островков, так и их площади, что может быть связано с компенсаторной гиперплазией β-клеток в ответ на развитие ИР. Перечисленные изменения свойственны также для пациентов с ИР [18].

Для исследуемых в группе II (модель подтипа с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы) был выявлен более низкий уровень С-пептида [1 907 (1 560; 2 082) пг/мл; $p = 0,01$], что свойственно для пациентов с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы [17]. В то же время остальные биохимические показатели были сопоставимы с контрольной группой, что свидетельствует о незначительных и обратимых изменениях в нарушении выработки инсулина у беременных. При гистологическом исследовании были выявлены признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части органа, так и в островках Лангерганса. Эти признаки сопровождалось гистологическими изменениями, наблюдаемыми у группы III (модель подтипа с ИР). Также отмечалось резкое снижение клеточности островков и уменьшения их площади, что связано с токсическим действием стрептозоцина, который избирательно повреждает β-клетки, нарушая их способность к пролиферации и снижению секреции инсулина [18]. Перечисленные изменения свойственны для пациентов с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы.

Заключение.

Мы охарактеризовали биохимические и морфологические особенностей различных подтипов ГСД у беременных крыс, что позволило сформировать предполагаемые патогенетические модели данных подтипов. Представленные модели позволяют лучше понять механизмы, лежащие в основе нарушений углеводного обмена во время беременности, и могут быть использованы в научной, а затем и клинической практике для верификации патогенетического подтипа ГСД.

Безусловно, полученные патогенетические модели подтипов ГСД требуют дальнейшего изучения и апробации на беременных пациентках для определения роли этих данных в клинической практике, установления диагностических порогов и, вероятно, оптимизации лечения нарушений углеводного обмена во время беременности.

Сведения о финансировании исследования и конфликте интересов.

Выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 21052700088-0 от 27.05.2021).

Конфликт интересов отсутствует.

Соответствие статьи научной специальности.

3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки).

3.3.3 – Патологическая физиология.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Волкова Н.И. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение финального текста статьи).

Давиденко И.Ю. – 30% (сбор данных; написание статьи, анализ литературы по теме, утверждение финального текста статьи).

Ермаков А.М. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, техническое и научное редактирование, анализ и интерпретация данных, утверждение финального текста статьи).

Шебеко С.К. – 10% (техническое и научное редактирование, утверждение финального текста статьи).

Кириченко Е.Ю. – 10% (техническое и научное редактирование статьи, утверждение финального текста статьи).

Родькин С.В. – 5% (сбор данных; утверждение финального текста статьи).

Головин С.Н. – 5% (сбор данных; утверждение финального текста статьи).

Список литературы

1. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas 11th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 11th edition. Brussels: International Diabetes Federation. 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
2. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет. Акушерство и гинекология. 2021. 9: 174-179. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>.
3. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. Diabetologia. 2019;62:2118-2128. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>.
4. Powe C.E., Allard C., Battista M.C., et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2016 Jun. 39 (6): 1052–5. DOI: <https://dx.doi.org/10.2337/dc15-2672>.
5. Liu Y., Hou W., Meng X., Zhao W., Pan J., Tang J. et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. Journal of Translational Medicine. 2018 Oct 24. 16 (1): 289. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>.
6. Feghali M., Atlass J., Ribar E., et al. Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019. 220 (1), p.S66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.091>.
7. Layton J., Powe C., Allard C., et al. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. Metabolism. 2019 Feb; 91: 39–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008>.
8. 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. DOI: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.4>.
9. Каплин А.Н. Новая экспериментальная модель сахарного диабета для изучения гестационной патологии. Человек и его здоровье. 2023. 26 (2): 50–58. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2023-2/06>.
10. 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.

DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-45-53>.

11. Lalanza J.F., Caimari A., del Bas J.M., et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS One*. 2014 Jan 15. 9 (1): e85049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085049>.
12. Cruz P.L., Moraes-Silva I.C., Ribeiro A.A., et al. Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: role of autonomic nervous system. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jun 28; 21 (1): 133. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>.
13. Кривых Е.А., Гуляев А.Е., Коваленко Л.В., Шульгау З.Т. Антигипергликемический эффект экстрактов северных ягод на модели сахарного диабета II типа у крыс, инициированного стрептозотоцином. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2020. 17 (3): 193–205.
14. Yan L.J. The Nicotinamide/Streptozotocin Rodent Model of Type 2 Diabetes: Renal Pathophysiology and Redox Imbalance Features. *Biomolecules*. 2022 Sep 2. 12 (9): 1225. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12091225>.
15. Sasongko H., Nurrochmad A., Rohman A., Nugroho A.E. Characteristic of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Inflammation in A Rat Model of Diabetes-Associated Renal Injury. *Open-Access Maced J Med Sci*. 2022 Jan 03. 10 (T8): 16–22. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9460>.
16. Castela I., Morais J., Barreiros-Mota I., et al. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Feb 1. 324 (2): E115–E119. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00273.2022>.
17. Tang X., Yan X., Zhou H., et al. Associations of insulin resistance and beta-cell function with abnormal lipid profile in newly diagnosed diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Nov 5. 135 (21): 2554–2562. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002075>.
18. Mittal R., Prasad K., Lemos J.R.N., Arevalo G., Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 5. 26 (5): 2320. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26052320>.

References

1. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas 11th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 11th edition. Brussels: International Diabetes Federation. 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
2. Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021. 9 : 174–179. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>. in Russian.
3. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019. 62 : 2118–2128. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>.
4. Powe C.E., Allard C., Battista M.C., et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016 Jun. 39 (6): 1052-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.2337/dc15-2672>.
5. Liu Y., Hou W., Meng X., et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *Journal of Translational Medicine*. 2018 Oct 24. 16 (1) : 289. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>.
6. Feghali M., Atlash J., Ribar E., et al. Scifres C. Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1), p.S66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.091>.
7. Layton J., Powe C., Allard C., et al. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. *Metabolism*. 2019 Feb. 91:39-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008>.
8. 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. DOI: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.4>. in Russian.
9. 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: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2023-2/06>. in Russian.
10. Solomina A.S., Rodina A.V., Kachalov K.S., Zakharov A.D., Durnev A.D. 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. DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-45-53>. in Russian.
 11. Lalanza J.F., Caimari A., del Bas J.M., et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS One*. 2014 Jan 15. 9 (1) : e85049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085049>.
 12. Cruz P.L., Moraes-Silva I.C., Ribeiro A.A., et al. Irigoyen M.C. Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: role of autonomic nervous system. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jun 28. 21 (1) : 133. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>.
 13. Krivykh E.A., Gulyaev A.E., Kovalenko L.V., Shulga Z.T. Antihyperglycemic effect of extracts of northern berries on a model of type II diabetes mellitus in rats initiated by streptozotocin. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2020. 17 (3) : 193–205.
 14. Yan L.J. The Nicotinamide/Streptozotocin Rodent Model of Type 2 Diabetes: Renal Pathophysiology and Redox Imbalance Features. *Biomolecules*. 2022 Sep 2. 12 (9) : 1225. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12091225>.
 15. Sasongko H., Nurrochmad A., Rohman A., Nugroho A.E. Characteristic of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Inflammation in A Rat Model of Diabetes-Associated Renal Injury. *Open-Access Maced J Med Sci*. 2022 Jan 03. 10 (T8) : 16–22. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9460>. in Russian.
 16. Castela I., Morais J., Barreiros-Mota I., et al. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Feb 1. 324 (2): E115–E119. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00273.2022>.
 17. Tang X., Yan X., Zhou H., et al. Associations of insulin resistance and beta-cell function with abnormal lipid profile in newly diagnosed diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Nov 5. 135 (21) : 2554–2562. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002075>.
 18. Mittal R., Prasad K., Lemos J.R.N., Arevalo G., Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 5; 26 (5) : 2320. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26052320>.

Сведения об авторах:

1. **Волкова Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, e-mail: n_i_volkova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4874-7835, Author ID РИНЦ 227636, Scopus Author ID: 7101848943;
2. **Давиденко Илья Юрьевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, e-mail davidenko.iu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8690-681X, Author ID РИНЦ 710676, Scopus Author ID: 55342181200;
3. **Головин Сергей Николаевич**, старший преподаватель кафедры биоинженерии, e-mail: labbiobez@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-1929-6345, Author ID РИНЦ 1040891, Scopus Author ID: 57196010711;
4. **Шебеко Сергей Константинович**, д.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой биотехнических и медицинских систем и технологии, e-mail: shebeko_sk@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9350-7588, Author ID РИНЦ 631248, Scopus Author ID: 15822997100;
5. **Ермаков Алексей Михайлович**, д.б.н., профессор, декан факультета биоинженерии и ветеринарной медицины, e-mail: amermakov@ya.ru, ORCID ID: 0000-0002-9834-3989, Author ID РИНЦ 319082, Scopus Author ID: 57224925720;
6. **Родькин Станислав Владимирович**, к.б.н., доцент кафедры биоинженерии, e-mail: rodkin_stas@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4036-5410, Author ID РИНЦ 1064663, Scopus Author ID: 57210753319;

7. **Кириченко Евгения Юрьевна**, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биоинженерии, e-mail: kiriche.evgeniya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-4703-1616, Author ID РИНЦ 878355, Scopus Author ID: 25947499300.

Author information:

1. **Volkova N.I.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, e-mail: n_i_volkova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4874-7835, Author ID РИНЦ 227636, Scopus Author ID: 7101848943;
2. **Davidenko I.Yu.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, e-mail: davidenko.iu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8690-681X, Author ID РИНЦ 710676, Scopus Author ID: 55342181200;
3. **Golovin S.N.**, Senior Lecturer at the Department of Bioengineering, e-mail: labbiobez@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-1929-6345, Author ID РИНЦ 1040891, Scopus Author ID: 57196010711;
4. **Shebeko S.K.**, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of the Department of Biotechnical and Medical Systems and Technologies, e-mail: shebeko_sk@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9350-7588, Author ID РИНЦ 631248, Scopus Author ID: 15822997100;
5. **Ermakov A.M.**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, e-mail: amermakov@ya.ru, ORCID ID: 0000-0002-9834-3989, Author ID РИНЦ 319082, Scopus Author ID: 57224925720;
6. **Rodkin S.V.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Bioengineering, e-mail: rodkin_stas@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4036-5410, Author ID РИНЦ 1064663, Scopus Author ID: 57210753319;
7. **Kirichenko E.Yu.**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Bioengineering, e-mail: kiriche.evgeniya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-4703-1616, Author ID РИНЦ 878355, Scopus Author ID: 25947499300.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025