

Н. В. Добреля, О. В. Паршиков, Л. В. Бойцова, О. С. Хромов

Моделювання цукрового діабету II типу

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: цукровий діабет, стрептозотин, толерантність до глюкози, резистентність до інсуліну

Дослідження складної взаємодії факторів розвитку цукрового діабету (ЦД) II типу створює підґрунтя для розробки стратегій попередження, лікування, запобігання ускладненням, врешті зменшення інвалідизації та смертності від цього захворювання. Для цього розробляють різноманітні моделі ЦД на тваринах, спадкові або з застосуванням хімічного чи хірургічного пошкодження підшлункової залози [1–3]. Панкреатектомія дозволяє зменшити продукування інсуліну без пошкодження інших органів токсичними засобами, але суттєвим недоліком цього методу є зменшення екзокринної та, частково, ендокринної функції залози, що супроводжується розладами травлення, зниженням виділення глюкагону, греліну та інших гормонів острівцями Лангергансу [4]. Тому частіше застосовують хімічні чинники, цитотоксичні аналоги глюкози – стрептозотин (STZ) та алоксан, які направлені пошкоджують β -клітини підшлункової залози. Загалом, надається перевага STZ як стабільнішому та менш токсичному агенту [5, 6]. Високі дози STZ використовуються для знищення всіх β -клітин, що дає змогу моделювати ЦД I типу, а нижчі – частково пошкоджують цей тип клітин, що схоже на ЦД II типу. Найпоширеніший підхід до моделювання ЦД II типу включає перебування тварин на дієті з високим умістом жирів (High-Fat Diet, HFD) певний період та введення STZ в дозі 30–40 мг/кг. Найбільшою перевагою цієї моделі є можливість відтворити повільний розвиток ЦД, включаючи порушення толерантності до глюкози, розвиток резистентності до інсуліну (IP) та вивільнення інсуліну, викликане руйнуванням

β -клітин, як перехід від переддіабетичного стану до маніфестації захворювання [7].

Мета дослідження – відтворення та характеристика моделі ЦД II типу на щурах.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 30 дорослих білих щурах-самцях лінії Wistar масою (180 ± 15) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію, що складається з сухих брикетованих комбікормів (віварій ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»). Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [8] та Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [9].

Усі тварини методом випадкової вибірки були розподілені на три групи. Перша група була контрольною (8 щурів), тварини другої групи (10 щурів) перебували на HFD протягом усього часу спостереження, а у тварин третьої групи (12 щурів) викликали ЦД II типу (HFD + STZ).

З метою отримання корму з високим вмістом жирів до стандартного гранульованого корму віварію, що містить 6 % рослинного жиру (масова частка), був доданий тваринний жир у кількості 10 % від загальної маси корму.

Моделювання ЦД у щурів. Розвиток патологічного процесу викликали утриманням щурів на HFD протягом 21 дня та одноразовим внутрішньоочеревинним (в/о) введенням STZ в дозі 40 мг/кг. STZ розчиняли в буферному розчині рН = 4,6. Щурам першої та другої груп в/о вводили цитратний буфер, що використовували для розведення STZ. Період розвитку ЦД II типу – 11 днів після введення STZ [10].

Реєстрували масу тіла, уміст глюкози в крові, артеріальний тиск (АТ), проводили тести на толерантність до глюкози та ІР.

Реєстрація АТ. За допомогою комплексу SPHYGMOMANOMETER S-2 (HSE, Німеччина) проводили вимірювання АТ у хвостовій артерії щурів усіх груп перед початком дослідів і через 31 добу. Накопичення та оцифрування даних здійснювалося аналогово-цифровим конвертором Power Lab 4/30 (ADInstruments; Австралія). Обробку сигналів, що одержували, проводили за допомогою програми «Chart 5» (ADInstruments, Австралія).

Визначення вмісту глюкози в крові щурів. Концентрацію глюкози в плазмі крові вимірювали безпосередньо перед початком дослідів та на 33 добу експерименту за допомогою глюкометра Bionime (BIONIME Rightest GM 300, Швейцарія).

Тест на толерантність до глюкози. Пероральний тест на толерантність до глюкози проводили в щурів усіх груп на 33 день експерименту за відповідною методикою [11, 12]. Перед тестом щурів піддавали 6-год голодуванню. За допомогою зонда щурам *per os* вводили розчин глюкози з розрахунку 2 г/кг маси тварини. Кров брали з хвостової вени натщесерце та через 30, 60, 90 і 120 хв після введення глюкози. За результатами тесту будували глікемічні криві.

Тест на ІР. Тест на ІР проводили в щурів усіх груп на 31 день експерименту за відповідною методикою [12]. Перед тестом щурів піддавали 6-год голодуванню. Кров брали з хвостової вени перед введенням інсуліну та через 30, 60, 90 і 120 хв після нього. Інсулін вводили в/о в дозі 0,175 МО/кг. За результатами тесту будували глікемічні криві.

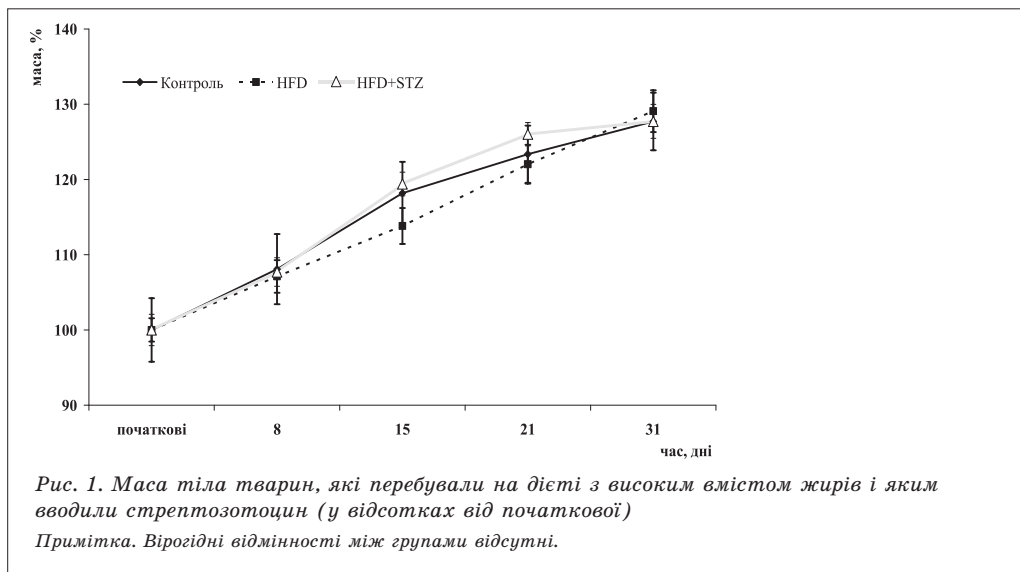
Використані реактиви та розчини. У ході дослідження були використані STZ (Sigma, США), глюкоза (Sigma, США), інсулін (Фармсулін Н, ПАТ «Фармак»), моногідрат лимонної кислоти (Sigma, США), тринатрієва сіль лимонної кислоти (Sigma, США).

Аналіз та статистична обробка отриманих даних. Нормальність розпо-

ділу визначали за тестом Шапіро-Уїлка. Дані представлені в такий спосіб: за нормального розподілу у вигляді середнього \pm похибки середнього ($M \pm m$); інших випадках – медіани (Med), першого та третього квартилей (Q1; Q3). Порівняння величин проводили за допомогою U-тесту Манна-Уїтні. Для порівняння залежних вибірок використовували парний критерій Вілкоксона. Для множинних порівнянь використовували тест Краскела-Уолліса. Апостеріорне порівняння проводили за допомогою критерію Ньюмана-Кейлса. Відмінності вважалися статистично достовірними, якщо величина p була менше ніж 0,05.

Результати та їх обговорення. Харчування тварин кормом з високим умістом жирів протягом 21 дня не супроводжувалося змінами динаміки збільшення маси тіла порівняно з аналогічним показником у тварин контрольної групи, що знаходилися на стандартному раціоні віварію (рис. 1). Ведення STZ в дозі 40 мг/кг також не впливало на динаміку змін маси тіла. Таким чином, приріст маси тіла тварин, що знаходилися на HFD, та тих, на яких відтворена модель ЦД II типу, достовірно не відрізнявся від приросту маси тіла тварин контрольної групи протягом усього періоду спостереження. Ці дані підтверджують, що розвиток ЦД II типу не завжди супроводжується ожирінням, та відповідають даним літератури [13–15]. Можна припустити, що перебування на цій дієті не було достатньо тривалим для надмірного набору маси. Для моделювання ожиріння щурів утримують на висококалорійних дієтах триваліший час: якщо для виникнення ІР та порушення толерантності до глюкози достатньо утримувати щурів 2–3 тижні на HFD [10, 16], то для вірогідної різниці в масі необхідно годувати тварин модифікованими дієтами від 5 тижнів, але й за цих умов не завжди виявляють збільшення приросту маси тіла [17, 18].

Використання саме HFD має суттєві переваги для якнайточнішого відтворення ЦД і тісно пов'язане з поняттям «ліпотоксичність». Традиційно вважалося, що ІР визначається метаболізмом



глюкози. Однак усе більше уваги приділяється обміну жирних кислот в організмі, підвищення рівня яких має суттєве значення в патофізіологічних механізмах, пов'язаних з ІР [19]. Р. J. Randle у 1963 році висунув гіпотезу щодо об'єднання метаболізму глюкози та ліпідів. Цикл «глюкоза – жирні кислоти» ґрунтується на взаємозв'язку патофізіологічних процесів, у результаті яких під впливом вільних жирних кислот (ВЖК) відбувається погіршення метаболізму глюкози, що призводить до ІР [20].

Поняття «ліпотоксичність» у першу чергу стосується згубного впливу ектопічної надмірної акумуляції реактивних форм ліпідів у нежировій тканині. Однак цей термін включає й токсичність, яка реалізується ще й за рахунок синтезу ендогенних ліпідів у процесі ліпогенезу *de novo* [21].

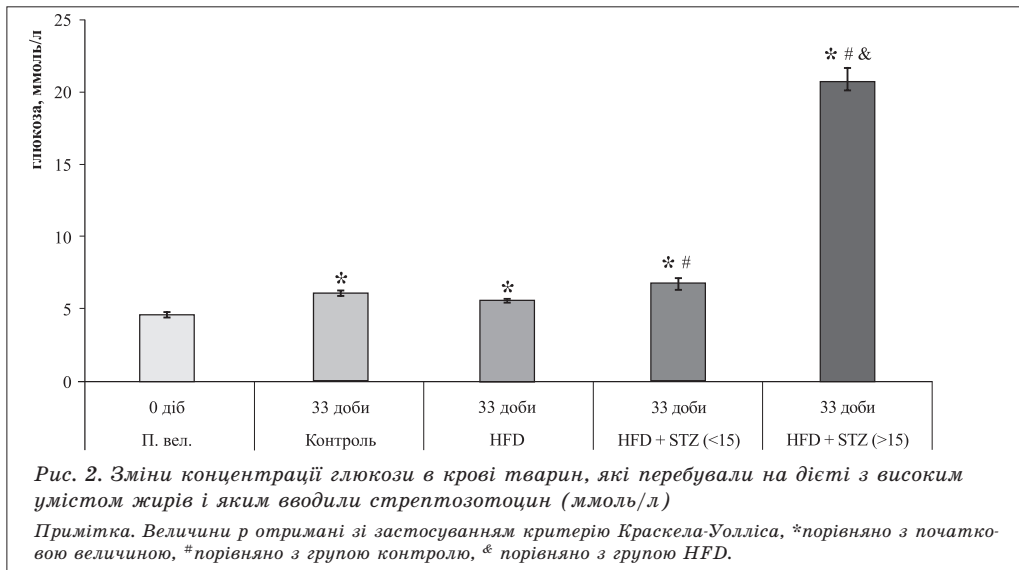
Хронічна гіперглікемія запускає каскад патологічних реакцій, основу яких складає окисний стрес та призводить до проявів глюкозотоксичності [22–24].

Поєднання виражених глюкозо- та ліпотоксичності є небезпечнішим, ніж дія кожного чинника окремо. Термін «глюкозоліпотоксичність» (ГЛТ) був запропонований у 2002 році М. Prentki як відображення більшого пошкоджуючого впливу ліпотоксичності на функції β-клітин в умовах гіперглікемії порівняно з нормоглікемією [25].

Через 32 дні перебування тварин на HFD спостерігалось збільшення (на 21 %) вмісту глюкози в крові. Введення STZ призводило в частини тварин (5 з 12) до значного (понад 15 ммоль/л) збільшення концентрації глюкози в крові. У решти тварин вміст глюкози зростав значно менше – до $(6,47 \pm 0,39)$ ммоль/л (рис. 2). Для подальших досліджень ця група тварин була розділена на 2 залежно від ступеня глікемії: HFD + STZ < 15 і HFD + STZ > 15.

Перебування тварин на HFD протягом періоду спостереження не вплинуло на АТ. Величина АТ у щурів групи HFD не відрізнялась від цього показника в тварин контрольної групи. Введення STZ на тлі високожирової дієти призводило до значного збільшення систолічного АТ (таблиця). Зв'язок між артеріальною гіпертензією (АГ) і ЦД відомий давно та не викликає сумнівів. АГ значно частіше зустрічається в хворих на ЦД порівняно з показником поширеності гіпертензії в загальній популяції [26, 27]. Також встановлено, що підвищення АТ, яке спостерігалось і в даному дослідженні, є одним з найважливіших факторів ризику розвитку та прогресування діабетичної мікро- та макроангіопатії.

З джерел літератури відомі основні механізми, що призводять до підвищення АТ, а саме: гіперінсулінемія, що призводить до посилення реабсорбції



натрію в проксимальних каналцях нирок, підвищений тонус симпатичної нервової системи, надмірна активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [28]. Також варто згадати місцеву регуляцію тонуусу судин, адже гіперглікемія завдяки окисному стресу та активації побічних шляхів метаболізму глюкози викликає зниження секреції ендотелієм таких вазодилаторів, як простагліцилін й оксид азоту та підвищення продукування або активації вазоконстрикторних речовин (протеїназіна С, ендотеліну, тромбоксану А₂) [29–31].

Найважливішими параметрами, що характеризують адекватність моделі ЦД II типу, є порушення толерантності до глюкози та розвиток ІР. Перебування тварин на HFD не супроводжувалося достовірними змінами толерантності до глюкози порівняно з тва-

ринами контрольної групи, хоча в щурів цієї групи були виявлені зміни в ІР. У той самий час введення STZ принципово впливало на результати тестів.

За проведення тесту на толерантність до глюкози виявлено, що в тварин, які перебували на HFD і яким вводили STZ, з глікемією нижчою ніж 15, після перорального прийому глюкози відносно зростання її концентрації в крові було більшим, ніж у тварин контрольної групи. У групі HFD + STZ > 15 ці зміни були виражені максимально (рис. 3, 4). Також слід зазначити, що час, необхідний для досягнення найбільшої концентрації глюкози в крові, збільшувався в тварин з ЦД 2 типу, що свідчить про виражений дисбаланс співвідношення швидкості надходження глюкози в кров з кишковика та швидкості утилізації цукру тканинами.

Таблиця

Динаміка систолічного артеріального тиску під впливом дієти з високим умістом жирів і введення стрептозотцину, мм рт. ст.

Група	Статистичний показник				
	M	SE	p	p1	p2
Початкова величина (n = 28)	117,80	0,77			
Контроль (n = 8)	118,50	1,02	0,653854		
Дієта з високим умістом жирів (n = 8)	116,47	1,12	0,350148	0,201571	
Дієта з високим умістом жирів + Стрептозотцин (n = 12)	137,48	0,86	0,0	0,000010	0,0

Примітки. Величини *p* отримані з застосуванням критерію Краскела-Уолліса, *p* – порівняно з початковою величиною, *p1* – порівняно з групою контролю, *p2* – порівняно з групою HFD.

За проведення тесту IP виявлені значні відмінності між тваринами контрольної групи та групами щурів, які отримували корм з високим вмістом жирів, незалежно від того, чи вводили тваринам STZ чи ступеня глікемії, що розвинулася після введення STZ (рис. 5, 6). Це підтверджувалося різницею площі під глікемічними кривими, що описують динаміку змін концентрації глюкози (рис. 4). Загалом IP є центральним механізмом розвитку ЦД II типу, навколо якого формується ланцюг метаболічних і гемодинамічних порушень, та саме з нею пов'язують розвиток судинних захворювань [32, 33]. Компенсаторна гіперінсулінемія, що розвивається на початкових етапах ЦД II типу, призводить до подальшого

виснаження бета-клітин підшлункової залози та гіпоінсулінемії, яка супроводжується клінічними ознаками ЦД.

Висновок

Таким чином, утримання тварин на HFD (16 %) протягом 3 тижнів і подальше введення STZ призводить до формування адекватної моделі ЦД II типу, що підтверджується як збільшенням концентрації глюкози в крові, так і характерними змінами тестів толерантності до глюкози та IP. Дана модель може використовуватись у дослідженнях впливу ЦД II типу на системний та органний кровообіг і для скринінгу та доклінічних досліджень протидіабетичних лікарських засобів.

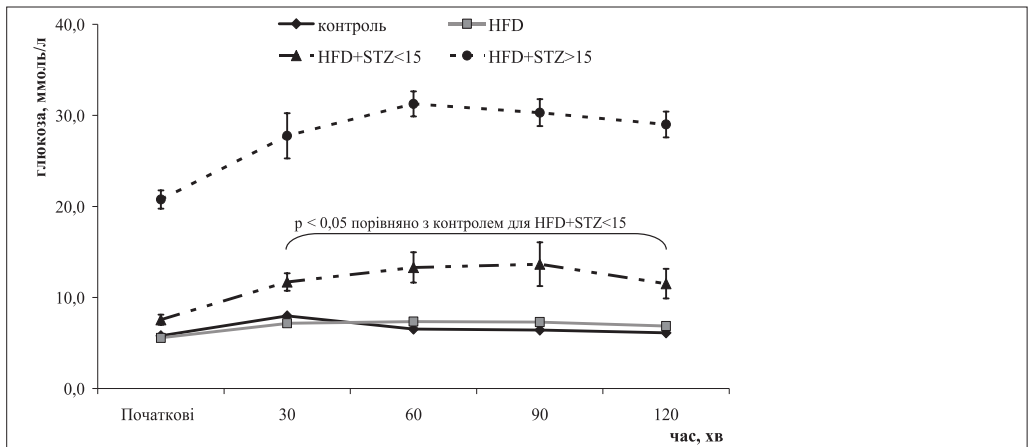


Рис. 3. Зміни концентрації глюкози в крові в тесті толерантності до глюкози під впливом дієти з високим вмістом жирів та введення стрептозотоцину

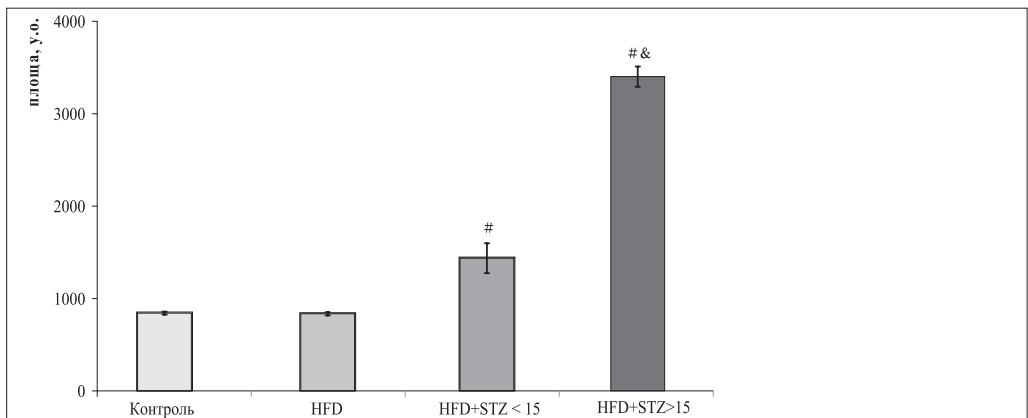
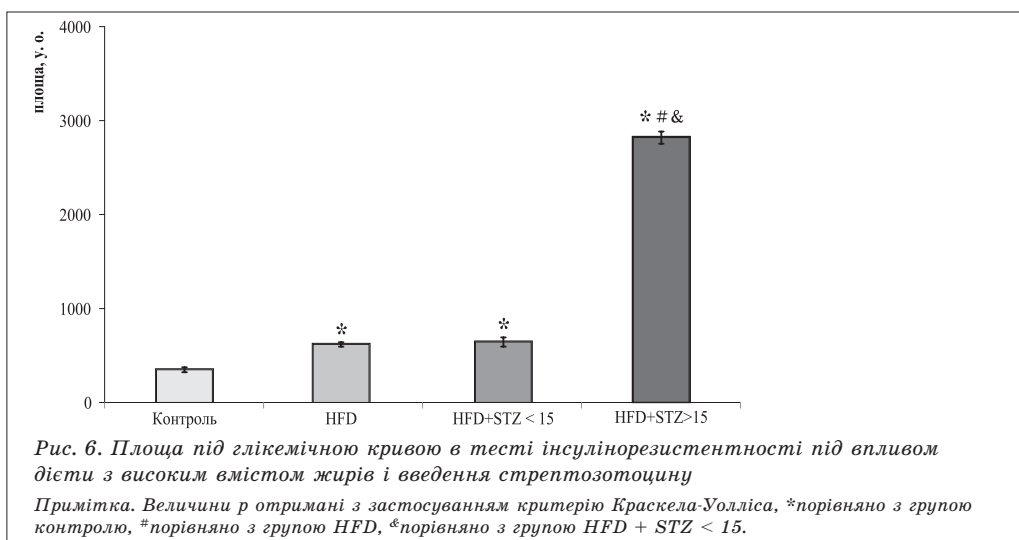
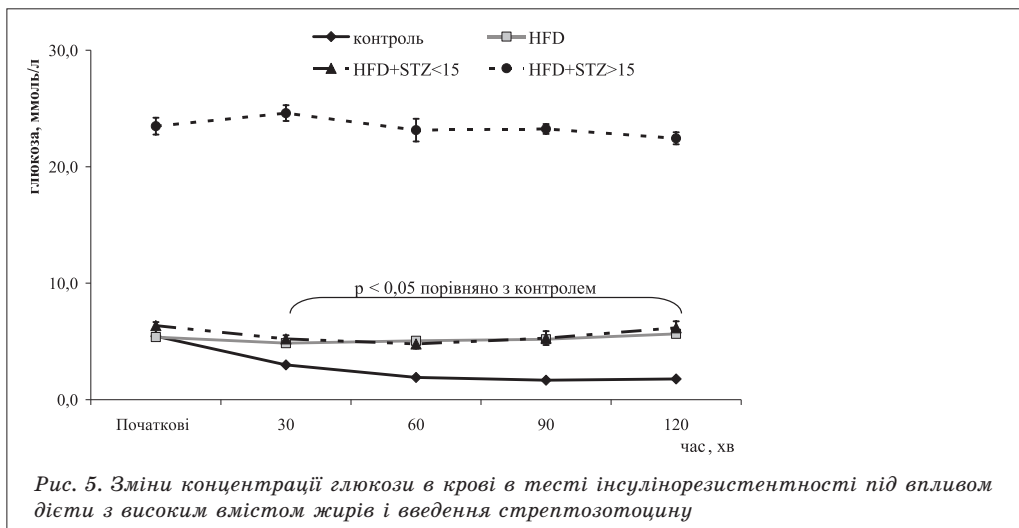


Рис. 4. Площа під глікемічною кривою в тесті толерантності до глюкози під впливом дієти з високим вмістом жирів та введення стрептозотоцину

Примітки. Величини p отримані зі застосуванням критерію Краскела-Уолліса, # порівняно з групою контролю, & порівняно з групою HFD + STZ < 15.



- King A. J. Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus / A. J. King, A. Austin // Animal Models for the Study of Human Disease – Second Edition, Ed. by P. M. Conn. – Elsevier Inc.: Academic Press, 2017. – P. 245–265. 10.1016/B978-0-12-809468-6.00010-3.
- Past and Future of *in vitro* and *in vivo* Animal Models for Diabetes: A Review / H. Dewangan, R. K. Tiwari, V. Sharma [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. – 2017. – V. 51 (4S). – P. S522–S530.
- Animal models of obesity and diabetes mellitus / M. Kleinert, C. Clemmensen, S. M. Hofmann [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2018. – V. 14 (3). – P. 140–162.
- Srinivasan K. Animal models in type 2 diabetes research: an overview / K. Srinivasan, P. Ramarao // The Indian Journal of Medical Research. – 2007. – V. 125 (3). – P. 451–472.
- Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia. – 2008. – V. 51 (2). – P. 216–226.
- Singh M. P. Animal models for biological screening of anti-diabetic drugs: An overview / M. P. Singh, K. Pathak // European Journal of Experimental Biology. – 2015. – V. 5 (5). – P. 37–48.
- King A. J. F. The use of animal models in diabetes research / A. J. F. King // British Journal of Pharmacology. – 2012. – V. 166. – P. 877–894.
- Про захист тварин від жорстокого поводження: [закон України: від 21 лютого 2006 р. № 3447–IV] // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
- Furman B. L. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats / B. L. Furman // Current Protocols in Pharmacology. – 2015. – V. 70. – P. 5.47.1–5.47.20.

11. Oral glucose tolerance test (OGTT) in normal control and glucose induced hyperglycemic rats with *Coccinia cordifolia* L. and *Catharanthus roseus* L. / M. A. Islam, M. A. Akhtar, M. R. Khan [et al.] // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2009. – V. 22, № 4. – P. 402–404.
12. Assessing glucose homeostasis in rodent models / J. E. Bowe, Z. J. Franklin, A. C. Hauge-Evans [et al.] // *Journal of Endocrinology.* – 2014. – V. 222. – P. G13–G25.
13. Wushenziye Formula Inhibits Pancreatic β Cell Apoptosis in Type 2 Diabetes Mellitus via MEK-ERK-Caspase-3 Signaling Pathway / C. Tian, H. Chang, X. La [et al.] // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2018. – V. 2018. – P. 1–9.
14. High-Fat Diet/Low-Dose Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats Impacts Osteogenesis and Wnt Signaling in Bone Marrow Stromal Cells / C. Qian, C. Zhu, W. Yu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – V. 10 (8). – P. e0136390.
15. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model / M. Lv. Zhang, L. Xiao-Yan, X. Jing [et al.] // *Experimental diabetes research.* – 2008. – V. 704045. – P. 10.1155.
16. A new rat model of type 2 diabetes: The fat-fed, streptozotocin-treated rat / M. J. Reed, K. Meszaros, L. J. Entes [et al.] // *Metabolism.* – 2000. – V. 49 (11). – P. 1390–1394.
17. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin / S. Skovsø // *J Diabetes Investig.* – 2014. – V. 5 (4). – P. 349–358.
18. Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model long-term type-2 diabetes complications / D. A. Barrière, C. Noll, G. Roussy [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – V. 8 (1). – P. 424.
19. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity / C. M. Kusminski, S. Shetty, L. Orci [et al.] // *Apoptosis.* – 2009. – V. 14. – P. 1484–1495.
20. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus / P. J. Randle, P. B. Garland, C. N. Hales [et al.] // *Lancet.* – 1963. – V. 1. – P. 785–789.
21. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity / C. M. Kusminski, S. Shetty, L. Orci [et al.] // *Apoptosis.* – 2009. – V. 14. – P. 1484–1495.
22. Maritim A. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review / A. C. Maritim, R. Sanders, J. Watkins // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2003. – V. 17. – P. 24–38.
23. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // *Diabetes.* – 2005. – V. 54. – P. 1615–1625.
24. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity / B. Giri, S. Dey, T. Das [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2018. – V. 107. – P. 306–328.
25. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes / M. Prentki, E. Joly, W. El-Assaad [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – V. 51 (3). – P. 405–413.
26. National Diabetes Statistics Report, 2017. – 20 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.diabetes.org/assets/pdfs/basics/cdc-statistics-report-2017.pdf>.
27. Challenges on the epidemiological and economic burden of diabetes and hypertension in Mexico / A. Arredondo, E. Orozco, J. Alcalde-Rabanal [et al.] // *Revista de saude publica.* – 2018. – V. 52. – P. 23.
28. Petrie J. R. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz // *The Canadian journal of cardiology.* – 2018. – V. 34 (5). – P. 575–584.
29. Hadi H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / H. Hadi, J. Suwaidi // *Vasc Health Risk Manag.* – 2007. – V. 3 (6). – P. 853–876.
30. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ Res.* – 2010. – V. 107 (9). – P. 1058–1070.
31. Sena C.M. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease / C. M. Sena, A. M. Pereira, R. Seiça // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease.* – 2013. – V. 1832 (12). – P. 2216–2231.
32. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights / M. Soleimani // *Kidney International.* – 2015. – V. 87 (3). – P. 497–499.
33. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* – 2018. – V. 17 (1). – P. 1–14.

Н. В. Добреля, О. В. Паршиков, Л. В. Бойцова, О. С. Хромов **Моделювання цукрового діабету II типу**

Вибір моделі цукрового діабету II типу було проведено на основі аналізу літератури, як найменш економічно затратної та найближчої щодо відтворення відповідного патологічного процесу в людини.

Обрана модель передбачає поєднання дієти з високим умістом жирів для індукції гіперінсулінемії та резистентності до інсуліну, а також введення токсичного для β -клітин стрептозотозину, що призводить до зниження функціональної маси цього типу клітин. Сукупно ці обидва фактори

мають відтворювати розвиток цукрового діабету II типу в людини, хоча в більш короткі терміни. *Мета дослідження* – відтворити модель цукрового діабету II типу та дослідити її основні характеристики.

В експерименті на щурах показано, що утримання тварин на дієті з високим вмістом жирів протягом 3 тижнів та одноразове внутрішньоочеревинне введення стрептозотоцину в дозі 40 мг/кг не впливає на динаміку приросту маси тіла, але викликає зменшення вмісту глюкози в крові, підвищення артеріального тиску, зміни толерантності до глюкози та розвиток резистентності до інсуліну. Тривалість утримання щурів на високожировій дієті виявилась недостатньою для статистично достовірного збільшення маси тіла порівняно з контролем. Резистентність до інсуліну розвивається в тварин, яких утримують на модифікованій дієті, незалежно від введення стрептозотоцину. Уведення стрептозотоцину щурам, яких утримували на дієті з високим вмістом жирів, призводить до значного збільшення вмісту глюкози в крові в частини тварин. Величина артеріального тиску в щурів з цукровим діабетом II типу є достовірно вищою за початкову, а також за величини тиску в щурів контрольної групи та в тварин на високожировій дієті. Перебування щурів на дієті з високим вмістом жирів не викликає достовірних змін толерантності до глюкози. Введення стрептозотоцину тваринам, які перебувають на дієті з високим вмістом жирів, зменшує толерантність до глюкози незалежно від рівня глікемії.

Таким чином, відтворена модель відповідає цукровому діабету II типу в людини та може використовуватися в дослідженнях впливу захворювання на системний та органний кровообіг та за скринінгу й доклінічних досліджень антидіабетичних лікарських засобів.

Ключові слова: цукровий діабет, стрептозоточин, толерантність до глюкози, резистентність до інсуліну

N. V. Dobrelia, A. V. Parshikov, L. V. Boitsova, O. S. Khromov **Моделирование сахарного диабета II типа**

Выбор модели сахарного диабета II типа был проведен на основе анализа литературы, как наименее экономически затратной и наиболее близкой по воссозданию соответствующего патологического процесса у человека.

Выбранная модель предполагает сочетание диеты с высоким содержанием жиров для индукции гиперинсулинемии и резистентности к инсулину, а также введение токсичного для β -клеток стрептозотоцина, что приводит к снижению функциональной массы этого типа клеток. Совокупно эти два фактора предназначены для воспроизведения развития сахарного диабета II типа у человека, хотя в более короткие сроки. *Цель исследования* – воспроизвести модель сахарного диабета II типа и исследовать ее основные характеристики.

В эксперименте на крысах показано, что содержание животных на диете с высоким содержанием жиров в течение 3 недель и одноразовое внутрибрюшинное введение стрептозотоцина в дозе 40 мг/кг не влияет на динамику прироста массы тела, но вызывает снижение содержания глюкозы в крови, повышение артериального давления, изменение толерантности к глюкозе и развитие резистентности к инсулину. Продолжительность содержания крыс на высокожировой диете оказалась недостаточной для достоверного увеличения массы тела по сравнению с контролем. Резистентность к инсулину развивается у животных, содержащихся на модифицированной диете, независимо от введения стрептозотоцина. Введение стрептозотоцина крысам, содержащимся на высокожировой диете вызывает гипергликемию у части животных. Величина артериального давления у крыс с сахарным диабетом II типа достоверно выше исходной величины давления у крыс контрольной группы и у животных на высокожировой диете. Пребывание крыс на диете с высоким содержанием жиров не вызывает достоверных изменений толерантности к глюкозе. Введение стрептозотоцина животным, находящимся на диете с высоким содержанием жиров, уменьшает толерантность к глюкозе независимо от уровня гликемии.

Таким образом, воспроизведенная модель соответствует сахарному диабету II типа у человека и может использоваться в исследованиях влияния заболевания на системный и органний кровоток, а также при скрининге и доклинических исследованиях антидиабетических лекарственных средств.

Ключевые слова: сахарный диабет, стрептозоточин, толерантность к глюкозе, резистентность к инсулину

N. V. Dobrelia, A. V. Parshikov, L. V. Boitsova, O. S. Khromov **Experimental model type II diabetes mellitus**

The model of type 2 diabetes mellitus was chosen after literature review as least expensive and the most favorable model that reflects the human pathological process.

Current model represents the combination of the high-fat diet to induce hyperinsulinemia and insulin resistance, and single streptozotocin injection resulting in decline in the mass and functional properties of β -cells. The combination of those two factors intends to reflect the development of the type 2 diabetes mellitus similar to human type, but in more short terms. *The aim of the study* was to reproduce the model of type 2 diabetes mellitus and explore the main characteristics of the disease.

The high-fat diet during 3 weeks in combination with a single intraperitoneal streptozotocin (40 mg/kg) injection does not affect the dynamics of the weight gain, but resulted in the changes of blood glucose level, elevated blood pressure, reduced glucose tolerance and development of insulin resistance in rats. The duration of high-fat diet was not sufficient to obtain a statistical significant difference in the body weight compared with control group. High-fat diet led to development of insulin resistance regardless to the streptozotocin administration. Administration of streptozotocin to high-fat diet rats resulted in hyperglycemia in some animals. Blood pressure in rats with type 2 diabetes mellitus is significantly higher compared with initial values as well as with control and high-fat diet groups. The high-fat diet alone does not result in significant changes of glucose tolerance. Administration of streptozotocin to high-fat diet animals reduces glucose tolerance, regardless of blood glucose level.

Thus, the reproduced model corresponds with human type 2 diabetes mellitus and can be used in studies of the effect of the disease on systemic or organ circulation, as well as in screening and preclinical studies of antidiabetic drugs.

Key words: type II diabetes mellitus, streptozotocin, glucose tolerance, insulin resistance

Надійшла: 28 грудня 2018 р.

Контактна особа: Добреля Наталія Володимирівна, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 02 88. Електронна пошта: ndobrelya@gmail.com