

- [Martusevich A. K., Shubina O. I., Krasnova S. Y. Complex assessment of crystallogenic properties of human saliva. *Medicinskij almanah. – Medical Almanac*. 2018;2:54-56. (In Russ.)].
13. Чиркова Н. В., Моисеева Н. С., Ипполитов Ю. А., Кунин Д. А., Морозов А. Н. The use of led radiation in prevention of dental diseases. *The EPMA Journal*. 2016;7(1):24. [Chirkova N. V., Moiseeva N. S., Ippolitov Y. A., Kunin D. A., Morozov A. N. The use of led radiation in prevention of dental diseases. *The EPMA Journal*. 2016;7(1):24. (In Russ.)].
14. Di Stefano M., Polizzi A., Santonocito S., Romano A., Lombardi T., Isola G. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: a critical review on prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):5142. <https://doi.org/10.3390/ijms23095142>
15. Годовалов А. П., Быкова Л. П., Задорина И. И., Яковлев М. В., Пастухов Д. М. Способ экспресс-диагностики Escherichia coli и бактерий группы кишечной палочки в ротовой полости. Патент на изобретение RU 2732412 C1/ Бюл. № 26. Режим доступа: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Ссылка активна на 23.11.2023. [Godovalov A. P., Bykova L. P., Zadorina I. I., Yakovlev M. V., Pastukhov D. M. Method for express diagnostics of Escherichia coli and coliform bacteria in the oral cavity. Patent for invention RU 2732412 C1/ Bull. № 26. Available at: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Accessed November 23, 2023. (In Russ.)].
16. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel. М.: Форум: Инфра-М, 2015. [Vukolov E. A. Osnovy statisticheskogo analiza. Praktikum po statisticheskim metodam i issledovaniyu operacij s ispolzovaniem paketov Statistica i Excel. M.: «Forum: Infra-M», 2015. (In Russ.)].

Поступила 21.12.2023

Сведения об авторах:

Яковлев Михаил Владимирович, соискатель кафедры ортопедической стоматологии;
e-mail: mikhailayak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2895-387X>

Шулятникова Оксана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры;
e-mail: anasko06@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2033-5903>

Годовалов Анатолий Петрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;
тел.: +79129815100; e-mail: AGodovalov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>

Пантелеев Данил Сергеевич, студент; e-mail: panteleev.01@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616-092.9

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20008>

ISSN – 2073-8137

Влияние высокожировой диеты на развитие аллоксан-индуцированного диабета у крыс

О. В. Бондарь, Л. Т. Рахматуллина, Ю. Г. Штырлин

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
научно-образовательный центр фармацевтики, Российская Федерация

Effect of high-fat diet on the development of alloxan-induced diabetes in rats

Bondar O. V., Rakhmatullina L. T., Shtyrin Yu. G.

Kazan (Volga Region) Federal University, Research and Educational Center of Pharmaceutics, Russian Federation

Адаптирована высокожировая диета (58 % жира, 25 % белка и 17 % углеводов), которая в сочетании с несколькими (3–4) инъекциями низких доз (100 мг/кг) аллоксана способствует развитию гипергликемии и признаков диабета 2 типа у крыс. Относительно устойчивая гипергликемия развилась у крыс, содержавшихся на высокожировой диете, только после 3–4 закола аллоксана, при этом уровень секреции инсулина не понизился, что характерно для диабета 2 типа. Модельные животные характеризовались значительным нарушением толерантности к глюкозе в тесте ПГТТ, что косвенно свидетельствует о развитии периферической инсулинорезистентности тканей под воздействием диеты. Также у модельных животных были выявлены признаки дислипидемии. Однако тест на толерантность к инсулину ИТТ не выявил у модельного животного статистически значимой инсулинорезистентности, что, вероятно, свидетельствует о необходимости более длительного содержания крыс на высокожировой диете (4 недели и более).

Ключевые слова: модель диабета 2 типа на крысах, высокожировая диета, аллоксан, дислипидемия

A high-fat diet (58 % fat, 25 % protein, and 17 % carbohydrates) was adapted, which in combination with several (3–4) injections of low doses (100 mg/kg) of alloxan promotes the development of hyperglycemia and signs of type 2 diabetes in rats. Relatively stable hyperglycemia developed in rats kept on a high-fat diet after 3–4 injections of alloxan, while the level of insulin secretion did not decrease, which is typical for type 2 diabetes. Model animals were characterized by a significant violation of glucose tolerance in the OGTT test, which indirectly indicates the development of peripheral insulin resistance of tissues under the influence of a high-fat diet. Signs of dyslipidemia were also detected in the model animals. However, the ITT insulin tolerance test did not reveal statistically significant insulin resistance in the model animals, which probably indicates the need for a longer maintenance of rats on a high-fat diet (4 weeks or more).

Keywords: rat model of type 2 diabetes, high-fat diet, alloxan, dyslipidemia

Для цитирования: Бондарь О. В., Рахматуллина Л. Т., Штырлин Ю. Г. Влияние высокожировой диеты на развитие аллоксан-индуцированного диабета у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(1):34-39.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20008>

For citation: Bondar O. V., Rakhmatullina L. T., Shtyrin Yu. G. Effect of high-fat diet on the development of alloxan-induced diabetes in rats. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(1):34-39.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20008> (In Russ.)

ИТТ – инсулиновый тест толерантности
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ВГ – глюкоза крови

HOMA-IR – инсулинорезистентность в условиях гомеостаза
INS – инсулин сыворотки
ISI – индекс чувствительности к инсулину

По данным ВОЗ, в 2019 году от диабета и вызванных диабетом заболеваний почек умерло 2 млн человек, а по прогнозам на 2030 год диабет будет занимать седьмое место среди причин смертности, являясь одной из ведущих причин слепоты, почечной недостаточности, сердечных приступов, инсульта и ампутации нижних конечностей [1]. В 90–95 % случаев это диабет 2 типа [1, 2]. Актуальной задачей является изучение патогенеза заболевания на модельных диабетических животных. К настоящему времени разработаны различные модели сахарного диабета 1 и 2 типов, в частности: спонтанно развивающиеся генетические, химически индуцированные, индуцированные диетой, хирургическими манипуляциями или сочетанием этих способов [3, 4].

Наиболее популярны и легки в исполнении модели диабета на основе инъекций диabetогенов – стрептозоцина и аллоксана [5]. Для моделирования диабета 2 типа одну или две инъекции низких доз стрептозоцина (25–40 мг/кг) сочетают с высокожировой диетой [6–9]. Содержание животных на высокожировой диете приводит к развитию гиперинсулинемии и инсулиновой резистентности тканей. Впоследствии инъекции стрептозоцина вызывают либо повреждение β-клеток и умеренную гипергликемию, либо значительное снижение толерантности к глюкозе в сочетании с снижением нормального уровня инсулина крови, что соответствует диабету 2 типа [7].

Сочетание низких доз аллоксана и высокожировой диеты применяется реже и менее изучено, несмотря на то, что аллоксан существенно более доступен, чем стрептозоцин [7, 10, 11]. В связи с этим целью данной работы явилось исследование влияния высокожировой диеты на развитие диабета у крыс, подвергнутых множественным инъекциям аллоксана в низких дозах.

Материал и методы. В исследовании использовали аутбредных самцов белых крыс породы Wistar (поставщик НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, г. Пушино). Возраст животных к началу экспериментов составлял 15 недель, вес 300–350 г, разброс массы тела не превышал 20 %. Крысы содержались в контролируемых условиях окружающей среды (температура 19–25 °С, относительная влажность воздуха 30–70 %). В комнатах содержания

животных поддерживали 12-часовой цикл освещения с автоматическим включением и выключением света и 10–15-кратную смену объема воздуха в час. В качестве подстилки использовали «Лигноцель» (ООО «Реттенмайер-Рус»). Животные имели свободный доступ к воде и корму. Использовали полнорационный комбикорм для лабораторных животных («Лабораторкорм»; ООО «Лабораторкорм») и изготовленный на его основе высокожировой корм (58 % жира, 25 % белка и 17 % углеводов в процентах от общей калорийности).

Состав высокожировой диеты (адаптировано по [12]): измельченный полнорационный корм «Лабораторкорм» 365 г/кг, свиной жир 310 г/кг, сухое молоко 250 г/кг, холестерол 10 г/кг, мел 60 г/кг, dl-Метионин 0,3 г/кг, яичный порошок 0,1 г/кг, NaCl 0,1 г/кг.

В течение двух недель крысы содержались на обычной или на высокожировой диете. Далее часть животных, содержащихся на высокожировой и нормальной диете, подвергали множественным внутрибрюшинным подколам (2–4 инъекции) аллоксана в дозе 100 мг/кг, пока уровень глюкозы крови животных не превысил 7,8 ммоль/л. Таким образом, были получены 4 экспериментальные группы животных по 8–10 особей в каждой группе: 1 группа – контроль (нормальная диета); 2 группа – аллоксан + диета (высокожировая диета + аллоксан 100 мг/кг); 3 группа – аллоксан (нормальная диета и аллоксан 100 мг/кг); 4 группа – диета (высокожировая диета).

Во время всех дальнейших манипуляций животных продолжали содержать на соответствующей диете. Суммарно в группе «диета» и «аллоксан + диета» животные содержались на высокожировой диете 41 день. Аллоксан вводили внутрибрюшинно, всегда только свежеприготовленный в 0,9 % NaCl растворе; за 12 часов до инъекции животных лишали корма. Перед инъекцией аллоксана и через 7 дней после нее определяли глюкозу крови с помощью портативного глюкометра «Сателлит экспресс ПКГ-03», глюкоза крови всегда определялась не натощак. Ежедневно животных взвешивали, потребление воды детектировали постоянно. Через 7 дней после инъекции аллоксана животных с содержанием глюкозы выше 7,8 ммоль/л считали диабетическими и распределяли по группам «аллоксан» и «аллоксан + диета». Если глюкоза крови значимо не повысилась, аллоксан применяли повторно до получения эффекта. Глюкозу

крови регистрировали через 4–7 дней после последнего применения аллоксана.

После стабилизации содержания глюкозы выше 7,8 ммоль/л для половины животных в каждой экспериментальной группе проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), для оставшейся половины – тест на толерантность к инсулину (ИТТ). ПГТТ производили путем введения 20 % раствора глюкозы перорально с использованием желудочного зонда в дозе 2 г/кг. Из хвостовой вены отбирали образцы крови в следующих интервалах времени: до введения глюкозы, через 30, 60, 90 и 120 минут после введения. Глюкозу крови определяли с помощью портативного глюкометра. Для определения чувствительности организма к биологическому действию инсулина в динамике изучали гликемию до и через 10, 30, 60, 120 и 180 мин после внутривенного введения инсулина (инсулин растворимый человеческий «Биоинсулин Р», р-р для инъекций 100 МЕ/мл) в дозе 0,2 ЕД/кг массы тела.

Через неделю после проведения тестов у всех животных отбирали кровь для последующего определения инсулина, триглицеридов, свободных жирных кислот, общего холестерина. Для определения инсулина использовали ИФА-набор производства «Вектор-Бест», остальные показатели определяли с помощью наборов производства SPINREACT.

Рассчитывали интегральные показатели:
– Индекс чувствительности к инсулину по формуле $ISI = \ln(BG \times INS)^{-1}$,

где BG – глюкоза крови, INS – инсулин сыворотки.

– Инсулинорезистентность в условиях гомеостаза по формуле

$$HOMA-IR = (BG \times INS) / 22,5.$$

По окончании эксперимента животных подвергли эвтаназии (CO₂ газом).

Нормальность распределения выборок оценивали по критериям Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Лиллиефорса. По совокупности результатов установили, что анализируемые данные не подчиняются нормальному распределению. На рисунках дан-

ные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля), а в таблицах в виде среднего арифметического со стандартным отклонением. Для сравнения групп использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса в рамках однофакторного ANOVA теста. При наличии значимых различий в ANOVA попарное сравнение между группами проводили с помощью теста множественных сравнений Данна. Принятый уровень значимости $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа использовали пакеты программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft, США), OriginPro (OriginLab, США) и GraphPad Prism (GraphPad Software, США).

Результаты и обсуждение. Как показали результаты, первые два введения аллоксана не повлияли на уровень глюкозы в крови животных в группах «аллоксан» и «аллоксан + диета». Только после третьей инъекции диабет развился у 80 % животных в группе «аллоксан + диета» и у 67 % животных в группе «аллоксан». Однако уже через неделю эффективность развития диабета в этих группах уменьшилась более чем на 20 %, что свидетельствует о нестабильности аллоксановой гипергликемии. Потребовался четвертый закол аллоксана, который вызвал развитие устойчивой гипергликемии у 70 % животных в группе «аллоксан + диета». Высокие разбросы в значениях, вероятно, обусловлены индивидуальными различиями чувствительности к диabetогену. Следует отметить, что у животных в группе «аллоксан + диета» уровень глюкозы в крови был достоверно выше, чем у животных в группе «аллоксан», на 31, 34, 37, 42-й дни эксперимента (рис. 1А). Можно предположить, что множественные инъекции аллоксана в низкой дозе 100 мг/кг без высокожировой диеты сопровождаются нестабильной и менее выраженной гипергликемией, чем в группе «аллоксан + диета». Также показано, что высокожировая диета в отдельности способствовала определенному увеличению глюкозы крови на 42-й день измерения, вероятно, вследствие развития инсулинорезистентности тканей.

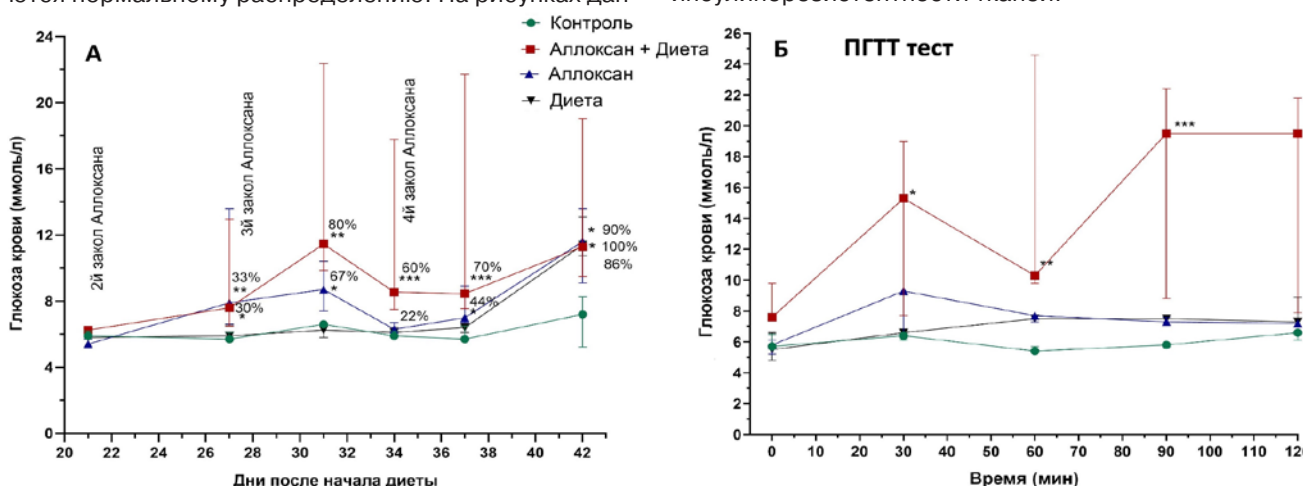


Рис. 1. Динамика развития диабета:

А – динамика глюкозы крови с 21-го дня содержания крыс на высокожировой диете во время и после всех инъекций аллоксана. Отмечены дни введения аллоксана и эффективность развития диабета в % (рассчитана по количеству животных, у которых глюкоза крови превысила 7,8 ммоль/л); Б – глюкоза крови в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в экспериментальных группах после развития выраженной гипергликемии.

Различия с контрольной группой обозначены: * 0,01 ≤ p < 0,05; ** 0,001 ≤ p < 0,01; *** p < 0,001

ПГТТ позволяет оценить действие эндогенного инсулина в условиях нагрузки глюкозой (рис. 1Б). Полученные данные демонстрируют, что в группе «аллоксан + диета» глюкоза крови через 90 минут

после пероральной нагрузки достигает в среднем 21 ммоль/л, что свидетельствует о значительной гипергликемии и нетолерантности к глюкозе. Подобная чувствительность к глюкозе в сочетании с умеренной

гипергликемией без нагрузки характерна для диабета 2 типа [13]. В то же время в группе «аллоксан» небольшую гипергликемию (8,8 ммоль/л) наблюдали только через 30 минут после нагрузки, далее значения вернулись к норме. Крысы на высокожировой диете без введения аллоксана характеризовались толерантностью к нагрузке глюкозой, значения не отклонялись от нормы, но были выше, чем в контрольной группе.

Содержание инсулина в крови является наиболее важным показателем для определения типа диабета и стратегии терапии [2, 13]. До инъекций аллоксана инсулин в сыворотке крови крыс колебался в достаточно широком интервале, что вызвано индивидуальными различиями, однако находился в пределах физиологической нормы – от 20 до 87 мкЕд/мл, или 0,8–3,5 нг/мл [14]. После всех инъекций низких доз аллоксана уменьшение уровня секреции инсулина не было выявлено ни в одной из экспериментальных групп. Подобные признаки (глюкоза крови выше 7,8 ммоль/л и инсулин в пределах нормы) характерны для диабета 2 типа (табл. 1).

Таблица 1
Инсулин в сыворотке крови крыс до (2-я неделя высокожировой диеты) и после инъекций аллоксана (42-й день)

Группа	Инсулин, мкЕд/мл		Глюкоза после инъекций, ммоль/л	ISI	HOMA-IR
	до инъекций	после инъекций			
Контроль	54,9±47,8	55,4±70,0	7,1±2,0	-5,5±0,9	15,8±15,1
Аллоксан + диета	43,5±32,5	43,6±39,6	14,2±7,2 *	-6,1±0,6	22,8±14,1
Аллоксан	47,1±31,8	59,5±34,7	13,6±7,5 *	-6,4±0,7	34,3±22,7
Диета	43,2±25,7	42,1±19,0	11,6±2,9	-6,1±0,6	22,1±12,5

Примечание. Значимые различия с контрольной группой: * 0,01≤p<0,05; ** 0,001≤p<0,01; *** p<0,001.

Установлено, что высокожировая диета может способствовать увеличению уровня секреции инсулина, что обычно наблюдается до инъекций диабетогена, затем инсулин снижается до нормы или ниже [7, 12]. В нашем случае подобной гиперинсулинемии после двух недель диеты не наблюдалось.

Обнаружена только тенденция к повышению индексов ISI и HOMA-IR, особенно в группе «аллоксан + диета», что указывает на возможное формирование инсулинорезистентности тканей. Однако изменения ISI и HOMA-IR недостоверные, поскольку выявлены существенные индивидуальные колебания значений, особенно в группе «аллоксан».

Механизм развития инсулинорезистентности тканей под воздействием высокожировой диеты следующий: высокая доступность триглицеридов способствует увеличению содержания свободных жирных кислот в крови, которые используются в качестве основного источника энергии и окисляются в цикле Кнопа – Линена. Потребление глюкозы в мышцах падает, уровень инсулина растет пропорционально увеличению глюкозы крови. Длительное время поддерживаемый высокий уровень инсулина способствует развитию инсулинорезистентности [7, 12].

По данным ИТТ-теста, после внутрибрюшинного закола инсулина глюкоза крови уменьшалась во всех исследуемых группах относительно исходных значений, принятых за 100 % (рис. 2). В группах со значимой гипергликемией – «аллоксан» и «аллоксан + диета» глюкоза крови снижалась более активно, чем в контрольной и в группе «диета», что свидетельствует об отсутствии значимой инсулинорезистентности. Поскольку чувствительность к инсулину, рассчитанная по формуле, также выше в опытных группах относительно контрольной, можно предположить, что длительность содержания крыс на высокожировой диете (2 недели до закола диабетогена) не была достаточной для развития выраженной инсулинорезистентности тканей, которую можно выявить в ИТТ-тесте при введении достаточно высокой дозы инсулина. В связи с этим можно заключить, что в экспериментальных группах «аллоксан» и «аллоксан + диета» развился диабет смешанного типа, который не по всем показателям соответствует диабету 2 типа.

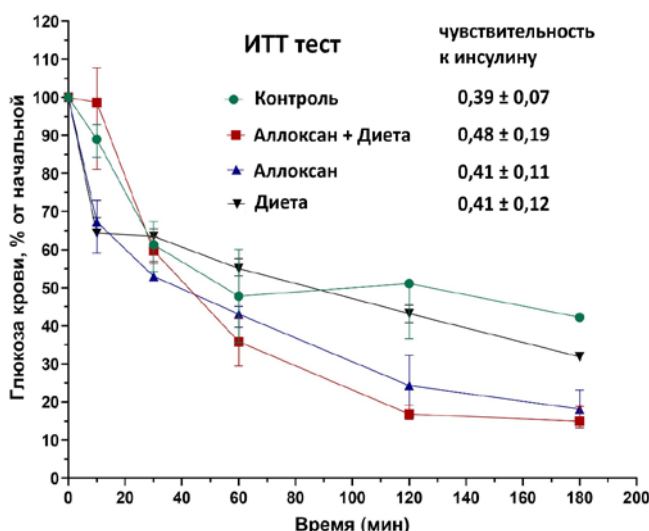


Рис. 2. Глюкоза крови в процентах от начального уровня в ходе инсулинового теста толерантности (ИТТ) в экспериментальных группах после развития выраженной гипергликемии. Чувствительность к инсулину рассчитана по формуле: [глюкоза (0 мин) – глюкоза (30 мин)]/глюкоза (0 мин)

Во время эксперимента еженедельно определяли вес животных и потребление воды (рис. 3). Высокожировая диета способствовала более быстрому набору веса в группах «диета» и «аллоксан + диета», относительно группы контроля. Вероятно, вследствие развития диабета в группе «аллоксан» также происходил несколько больший набор веса относительно контроля, хотя изменения были недостоверны. Важно отметить, что вскрытие по окончании эксперимента выявило признаки жировой дистрофии печени у всех животных, содержащихся на высокожировой диете.

Регистрация потребления воды животными не выявила различий в группах, что объясняется лишь умеренной гипергликемией, тогда как значительное возрастание потребления жидкости характерно для выраженной гипергликемии при диабете 1 типа.

Анализ липидного профиля животных после эвтаназии показал, что высокожировая диета в целом профиль не изменяет с тенденцией увеличения в крови триглицеридов. В группе «аллоксан + диета» наблюдались статистически значимые сдвиги липидного обмена по всем исследуемым параметрам. Общие

липиды в этой группе увеличились более чем в 4 раза, триглицериды – в 6 раз, общий холестерин – в 3 раза. Можно предположить, что организм здоровой крысы относительно устойчив к неблагоприятной высокожировой диете, однако химическое повреждение поджелудочной железы диabetогеном в сочетании с высокожировой диетой всё же приводит к значимому нарушению жирового обмена.

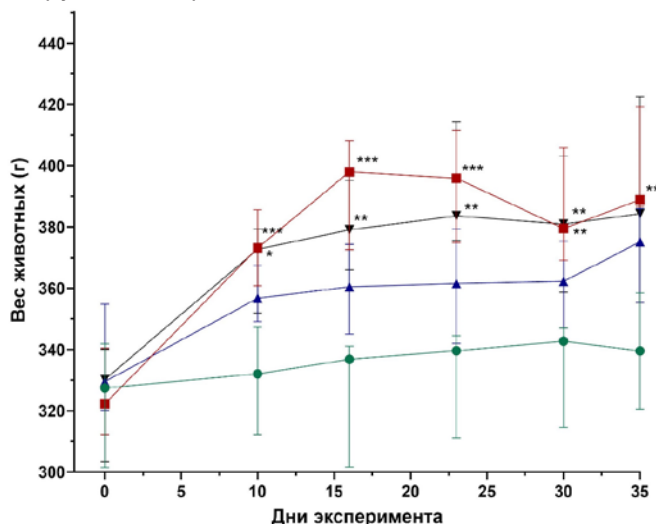


Рис. 3. Динамика веса животных в ходе эксперимента. Различия с контрольной группой обозначены: * $0,01 \leq p < 0,05$; ** $0,001 \leq p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Таблица 2
Показатели липидного обмена сыворотки крови крыс в экспериментальных группах (42-й день эксперимента), мг/дл

Группа	Общие липиды (норма 450–800 мг/дл)	Триглицериды (норма 40–130 мг/дл)	Холестерин (норма 35–160 мг/дл)
Контроль	375±117	112±55	55±5
Аллоксан + диета	1663±1413 **	722±621 ***	164±130 **
Аллоксан	351±120	133±45	55±7
Диета	384±139	237±173	65±28

Примечание. Значимые различия с контрольной группой: ** $0,001 \leq p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Моделирование диабета 2 типа в современной экспериментальной медицине осуществляют введением стрептозоцина в достаточно низкой дозе (в диапазоне от 30 до 40 мг/кг) до или после высокожировой диеты [7, 9]. Большие дозы, например 45 и 55 мг/кг, приводят к избыточному повреждению поджелудочной железы, уровень секреции инсулина при этом падает, и соответственно инсулинорезистентность тканей не может прогрессировать, что соответствует диабету 1 типа. Две инъекции стрептозоцина в минимальной эффективной дозе 30 мг/кг после 4 недель высокожировой диеты сопровождается более устойчивой (на протяжении 8 недель) гипергликемией, инсулинорезистентностью и дислипидемией [8].

Сопоставляя эти данные с моделью, полученной на основе более доступного аллоксана, следует отметить, что для развития устойчивой гипергликемии и достижения эффективности развития диабета в

70–90 % аллоксан потребовалось закалывать более трех раз в дозе 100 мг/кг, что более рискованно. Применение же аллоксана в большей дозе с целью повышения стабильности модели также не рекомендовано ввиду значительного падения секреции инсулина [15].

Также важна длительность высокожировой диеты. В представленной модели диета применялась в течение 2 недель до закола аллоксана, однако инсулинорезистентность тканей не развивалась. Следовательно, можно рекомендовать более длительное применение диеты перед назначением диabetогена. Можно также рекомендовать сочетание высокожировой диеты с высокоуглеводной и включение в эксперимент по возможности более старших и крупных животных, которые по биохимическим показателям лучше соответствуют состоянию диабета 2 типа.

Закключение. Адаптирована высокожировая диета (58 % жира, 25 % белка и 17 % углеводов), которая в сочетании с несколькими инъекциями низких доз аллоксана способствует развитию более выраженной и устойчивой гипергликемии у крыс породы Wistar, чем изолированные инъекции аллоксана. Трех-четырёх инъекций аллоксана в дозе 100 мг/кг достаточно для развития диабета у 90 % крыс, содержащихся на высокожировой диете в течение 40 дней.

Высокожировая диета в сочетании с инъекциями аллоксана способствует значительному нарушению толерантности к глюкозе у крыс. Также у этих животных нарушается устойчивость к жирной пище, что сопровождается увеличением содержания общих липидов, триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. Важно, что высокожировая диета в отдельности в течение небольшого срока (40 дней) значимо не повлияла на липидный профиль крыс.

В условиях эксперимента инъекции аллоксана приводили к значительной гипергликемии, в то время как секреция инсулина оставалась в пределах нормы, что характерно для диабета 2 типа. Однако тест на толерантность к инсулину не выявил наличия инсулинорезистентности у диabetических животных. Таким образом, высокожировая диета длительно (40 дней) в сочетании с несколькими инъекциями низких доз аллоксана способствует развитию диабета смешанного типа. Для получения выраженной инсулинорезистентности может быть рекомендовано более длительное содержание животных на высокожировой диете до закола аллоксана (4 недели и более). Также следует отметить, что гипергликемия при применении более доступного аллоксана менее стабильна и требует большего количества инъекций в сопоставлении со стрептозоцином.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие: Исследование проведено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей. Все манипуляции с животными проведены в соответствии с разрешением Локального этического комитета Казанского (Приволжского) федерального университета (код протокола 24, дата утверждения 22.09.2020).

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности FZSM 2023-0010.

Литература/References

1. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/275388>. Accessed November 09, 2024.
2. Sarwar N., Gao P., Seshasai S. R., Gobin R., Kaptoge S. [et al.]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
3. Kottaisamy C. P. D., Raj D. S., Prasanth Kumar V., Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications – a review. *Lab. Anim. Res.* 2021;37(1):23. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
4. Чуканова Г. Н., Дворацкая М., Исакова С. С., Курмамбаев Е. Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью. *Наука и здравоохранение*. 2014;(4):4-8. [Chukanova G. N., Dvoratskaya M., Iskakova S. S., Kurmambaev E. Zh. Modeling of type 2 diabetes mellitus for studying drugs with antidiabetic activity. *Nauka i zdravookhraneniye*. – *Science and Healthcare*. 2014;(4):4-8. (In Russ.)].
5. Radenkovic M., Stojanovic M., Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2016;78:13-31. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2015.11.004>
6. Guo X. X., Wang Y., Wang K., Ji B. P., Zhou F. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J. Zhejiang. Univ. Sci. B*. 2018;19(7):559-569. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254>
7. Islam M. S., Loots du T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2009;31(4):249-261. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.4.1362513>
8. Heydemann A. An overview of murine high fat diet as a model for type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:2902351. <https://doi.org/10.1155/2016/2902351>
9. Magalhães D. A., Kume W. T., Correia F. S., Queiroz T. S. Allebrandt Neto E. W. [et al.]. High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *Ann. Brazil. Acad. Sci.* 2019;91(1):e20180314. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180314>
10. Aljehany B. M. Protective effects of anti-obesity and anti-diabetic activities of date pits powder on alloxan induced diabetic rats. *IOSR-JPBS*. 2021;16(1):28-36. <https://doi.org/10.9790/3008-1601042836>
11. Zhang Y., Wang M., Dong H., Yu X., Zhang J. Anti-hypoglycemic and hepatocyte-protective effects of hyperoside from *Zanthoxylum bungeanum* leaves in mice with high-carbohydrate/high-fat diet and alloxan-induced diabetes. *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(1):77-86. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3211>
12. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L., Kaul C. L., Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol. Res.* 2005;52(4):313-320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.05.004>
13. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebbari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H. [et al.]. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Molec. Sci.* 2020;21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
14. Jolin T., Montes A. Daily rhythm of plasma glucose and insulin levels in rats. *Hormone Res.* 1973;4(3):153-156. <https://doi.org/10.1159/000178303>
15. Titova A. A., Mavlikeev M. O., Kaligin M. S., Suleymanova D. M., Chekmaryeva I. A. [et al.]. Early ultra- and microstructural alterations in rat pancreas in alloxan diabetes mellitus. *Ultrastruct. Pathol.* 2020;44(1):61-70. <https://doi.org/10.1080/01913123.2019.1710313>

Поступила 17.10.2024

Сведения об авторах:

Бондарь Оксана Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;
тел.: +79047643488; e-mail: okvbondar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9856-5664>

Рахматуллина Лилия Тимерхановна, магистрант;
тел.: +79963371882; e-mail: Litiha@bc.ru

Штырлин Юрий Григорьевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник;
тел.: +78432337363; e-mail: Yuri.Shtyrlin@kpfu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2777-719X>

© Н. И. Муртазина, Е. Д. Луцай, 2025

УДК 611.441.013

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20009>

ISSN – 2073-8137

Становление анатомии щитовидной железы в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека

Н. И. Муртазина, Е. Д. Луцай

Оренбургский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Formation of thyroid gland anatomy in the intermediate fetal period of human ontogenesis

Murtazina N. I., Lutsay E. D.

Orenburg State Medical University, Russian Federation

Комплексные исследования анатомии щитовидной железы плода востребованы в связи с развитием перинатальной медицины. Цель работы состояла в получении новых данных о становлении анатомии щитовидной железы в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека. Была изучена щитовидная железа 120 плодов в трех возрастных группах 14–18 (n=30), 19–22 (n=72) и 23–27 (n=18) недель с применением прижизненных и морфологических методов. В изученном периоде самая часто встречающаяся форма щитовидной железы была в виде бабочки в