



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17281** (13) **U**
(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ГЕСТАЦІЙНОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ЙОГО НАСЛІДКІВ ДЛЯ НАЩАДКІВ

1

2

(21) u200603504

(22) 31.03.2006

(24) 15.09.2006

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Колесник Юрій Михайлович, Абрамов Андрій Володимирович, Беленічев Ігор Федорович, Ганчева Ольга Вікторівна, Kamiшний Олександр Михайлович, Грекова Тетяна Анатоліївна

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, Колесник Юрій Михайлович, Абрамов Андрій Володимирович, Беленічев Ігор Федорович, Ганчева Ольга Вікторівна, Kamiшний

Олександр Михайлович, Грекова Тетяна Анатоліївна

(57) Спосіб моделювання гестаційного діабету у щурів лінії Вістар для вивчення його наслідків для нащадків, який включає використання самок-щурів лінії Вістар, у яких після введення під час вагітності внутрішньочеревинно субдіабетогенної дози стрептозотоцину розвивається гіперглікемія від 8 мМ/л та вище, який **відрізняється** тим, що введення стрептозотоцину здійснюють на 15 день вагітності, в перший день після введення стрептозотоцину самкам дають 20 % розчин глюкози, на другий день - 10 %.

Корисна модель стосується медицини, а саме патологічної фізіології, і може бути застосована для моделювання експериментальної патології в педіатрії, акушерстві і гінекології, фармакології з метою визначення наслідків гестаційного діабету для нащадків та розробки засобів запобігання і лікування патології, які розвиваються в подальшому житті дітей, матері яких страждали на гестаційний діабет.

Проблема створення адекватної моделі гестаційного діабету є актуальною не тільки для експериментальної медицини. Це пов'язано з тим, що наслідки гестаційного діабету не проходять безслідно для нащадків цих матерів. За даними Johnstone F.D. (1999) діти, які народжені жінками з гестаційним діабетом, мають ризик розвитку ожиріння та в 13 разів частіше в них відмічають порушення глюкозотолерантного тесту в віці 10-16 років. Припускають, що в період внутрішньоутробного розвитку відбувається «програмування» ендокринної функції підшлункової залози, тому зміна умов внутрішньоутробного життя викликає порушення функцій панкреатичних островців, що сприяє порушенню толерантності до глюкози та розвитку цукрового діабету у дорослих. На жаль, на цей час немає розробленої експериментальної моделі гестаційного діабету, яка б повністю повторювала процеси, які відбуваються у жінки під час вагітності, в повній мірі до-

зволяла прослідити зміни до яких призводить ця патологія у нащадків, була опрощеною у проведенні, не потребувала дорогих та рідких ліній щурів. Тому розробка нової адекватної та спрощеної моделі гестаційного діабету є актуальним питанням сучасної медицини і викликає необхідність приділити увагу розробці такого способу.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатами, що досягаються, є спосіб [Poltorack V., Natarov V., Gorbenko N., Gladkich A. et al. A novel succinic acid derivative phensuccinal prevents the neonatal streptozotocin diabetes development // Diabetologia- 1995.- Vol.38.- №1.- P.A97], який полягає у моделюванні гестаційного діабету у самок-щурів лінії Вістар шляхом внутрішньочеревинного введення субдіабетогенної дози стрептозотоцину (45мг/кг ваги тварини) на другий день вагітності, подальші дослідження проводять у нащадків самок, які мали рівень глюкози крові більш 8мМ/л. Прототип та спосіб, що пропонується, мають такі спільні суттєві ознаки:

- використання самок-щурів лінії Вістар;
- використання субдіабетогенної дози стрептозотоцину;
- в подальшому проводять дослідження у нащадків самок які мали рівень глюкози крові більш 8мМ/л.

Але спосіб-прототип є недостатньо ефективним, тому що введення стрептозотоцину здійсню-

(13) **U**
(11) **17281**
(19) **UA**

ється на другий день вагітності, що не відповідає термінам розвитку патологічного процесу при гестаційному діабету. На другий день вагітності здійснюється закладення тканин та органів, тому введення тератогенного фактору стрептозотоцину призведе до порушення закладення органів, в той час як гестаційний діабет у людини розвивається в останньому триместрі вагітності коли, вже закладення органів здійснилося, але відбувається формування контактів та зв'язків нейро-імунно-ендокринної системи. Тому строки введення стрептозотоцину на другий день вагітності не відповідають механізмам розвитку патологічного процесу у вагітних жінок.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу моделювання гестаційного діабету у щурів лінії Вістар для вивчення його наслідків для нащадків шляхом введення вагітним самкам стрептозотоцину у інші терміни, що забезпечить розвиток гестаційного діабету, більш схожого за патогенезом та перебігом з гестаційним діабетом вагітних жінок.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає застосування самок-щурів лінії Вістар, у яких після введення під час вагітності внутрішньочеревинно субдіабетогенної дози стрептозотоцину розвивається гіперглікемія від 8мМ/л та вище, новим є те, що введення стрептозотоцину здійснюють на 15 день вагітності, в перший день після введення стрептозотоцину самкам дають 20% розчин глюкози, на другий день - 10%.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому:

- введення стрептозотоцину здійснюють на 15 день вагітності, це пов'язано з тим що тривалість вагітності у щурів 21-23 тижня, тому цей строк індукції діабету відповідає останньому триместру вагітності у жінок;

- випаювання вагітних самок-щурів розчином глюкози в момент дії пошкоджуючого фактору стрептозотоцину на бета-клітини знижає ризик розвитку гострої гіпоглікемії, яка розвивається внаслідок значної деструкції бета-клітин та підвищення концентрації інсуліну в крові самки.

Спосіб здійснюють таким чином:

Вагітним самкам-щурам лінії Вістар на 15 день вагітності внутрішньочеревинно вводять субдіабетогену дозу стрептозотоцину - 45мг/кг ваги тварини. В перший день введення стрептозотоцину самкам дають 20% розчин глюкози, на другий день 10% розчин глюкози. Для подальшого дослідження відбирають нащадків самок в яких під час вагітності рівень глюкози перевищував 8мМ/л.

Приклад.

До самців лінії Вістар віком 5-6 місяців підсаджували самиць віком 4-5 місяців, вагою від 210 до 270г, тієї ж лінії на одну добу. Через день самок відсаджували та розміщували по одній в окремій клітині з вільним доступом до води та їжі. Через 13-14 діб самок оглядали та, при виявленні вагітності, на 15 тиждень в них вимірювали рівень глюкози венозної крові глюкозооксидазним методом. Вагітним самицям, в яких рівень глюкози становив 3,5-5,5мМ/л, внутрішньочеревинно вводили стрептозототин в дозі 45мг/кг ваги тварини розведеного *ex tempore* в 1мл 0,1М нитратному буфері рН 4,5. Після індукції діабету самкам випаювали в перший день 20% розчин глюкози, на другий день - 10%. На третій день у самок вимірювали рівень глюкози крові. В подальший експеримент відбирали самиць, рівень глюкози в яких становив не менш 8мМ/л. Новонароджених щурят від самок з гестаційним діабетом відсаджували від самиць через місяць після народження, розподіливши за віком та статтю. Нащадки самок з гестаційним діабетом знаходились на висококалорійному раціоні з вільним доступом до води та їжі.