



## МОДЕЛЬ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ

А.С. Соломина\*, К.С. Качалов, А.В. Родина, А.Д. Дурнев, Л.Г. Колик

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
125315, Российская Федерация, Москва, Балтийская ул., 8

В предшествующих исследованиях было показано, что сочетанное воздействие кратковременной пищевой нагрузки и внутрибрюшинного введения неионогенного сурфактанта тилкоксапола во второй половине беременности крыс приводит к нарушению толерантности к глюкозе при ее нормальном уровне натощак или умеренном повышении в крови, что можно расценить как состояние, соответствующее гестационному сахарному диабету (ГСД), при котором возникают повреждения ДНК в клетках эмбрионов и нарушения пре- и постнатального развития потомства крыс. Предполагаемая биомодель ГСД требовала фармакологической верификации, которая была выполнена с использованием гипогликемических препаратов метформина и глимепирида. Препараты вводили с первого дня беременности перорально в 1% растворе крахмала. Оценивали способность каждого из них снижать или устранять нарушение толерантности к глюкозе и/или умеренную гипергликемию, отклонения в развитии потомства, повреждения ДНК в эмбриональных тканях, изменения мышечного тонуса и формирования безусловных рефлексов в неонатальном периоде, а также поведение взрослого потомства в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Распознавание нового объекта», «Открытое поле» и других. Метформин в дозе 250 мг/кг проявил слабовыраженную способность снижать нарушение толерантности к глюкозе у беременных крыс и уменьшать уровни повреждений ДНК в эмбриональных клетках и был практически неактивен в других тестах. Глимепирид в дозе 4 мг/кг эффективно устранял нарушение углеводного обмена у беременных крыс, снижал поврежденность ДНК в клетках печени и мозга плодов, повышал выживаемость потомства и корректировал поведенческие отклонения у потомства. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о пригодности рассматриваемой экспериментальной модели для поиска средств фармакологической коррекции ГСД и его осложнений у потомства.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, ДНК-повреждения, фетотоксичность, метформин, глимепирид, крысы

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Соломина А.С., Качалов К.С., Родина А.В., Дурнев А.Д., Колик Л.Г. Модель гестационного сахарного диабета и ее фармакологическая валидация. *Биомедицина*. 2025;21(2):58–70. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-58-70>

Поступила 09.04.2025

Принята после доработки 05.05.2025

Опубликована 10.06.2025

## GESTATIONAL DIABETES MELLITUS MODEL AND ITS PHARMACOLOGICAL VALIDATION

Anna S. Solomina\*, Kirill S. Kachalov, Anastasia V. Rodina, Andrey D. Durnev, Larisa G. Kolik

Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies  
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

Previous studies have shown the combined effect of short-term nutritional intake and intraperitoneal administration of the nonionic surfactant tyloxapol in the second half of pregnancy in rats on impaired glucose tolerance at its normal fasting level or a moderate increase in blood. This can be regarded as a condition corresponding to gestational diabetes mellitus (GDM), in which DNA damage occurs in embryo cells along with the disorders of the pre- and postnatal development of rat offspring. The proposed GDM biomodel had required pharmacological verification, which was performed in our study using hypoglycemic drugs metformin and glimepiride. The drugs were administered orally from the first day of pregnancy in a 1% starch solution. We assessed the capacity of each drug to reduce or eliminate impaired glucose tolerance and/or moderate hyperglycemia, developmental abnormalities in offspring, DNA damage in embryonic tissues, changes in muscle tone, and formation of unconditioned reflexes in the neonatal period. The behavior of adult offspring was assessed using elevated plus maze, novel object recognition, open field, and others tests. Metformin at a dose of 250 mg/kg showed a weak capacity to reduce impaired glucose tolerance in pregnant rats and to reduce DNA damage levels in embryonic cells, showing no action in other tests. Glimepiride at a dose of 4 mg/kg effectively eliminated carbohydrate metabolism disorders in pregnant rats, reduced DNA damage in fetal liver and brain cells, increased offspring survival, and corrected behavioral abnormalities in offspring. Thus, the results obtained indicate the feasibility of the analyzed experimental model when searching for means of pharmacological correction of GDM and its complications in offspring.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, DNA damage, fetotoxicity, metformin, glimepiride, rats

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Solomina A.S., Kachalov K.S., Rodina A.V., Durnev A.D., Kolik L.G. Gestational Diabetes Mellitus Model and its Pharmacological Validation. *Journal Biomed.* 2025;21(2):58–70. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-58-70>

Submitted 09.04.2025

Revised 05.05.2025

Published 10.06.2025

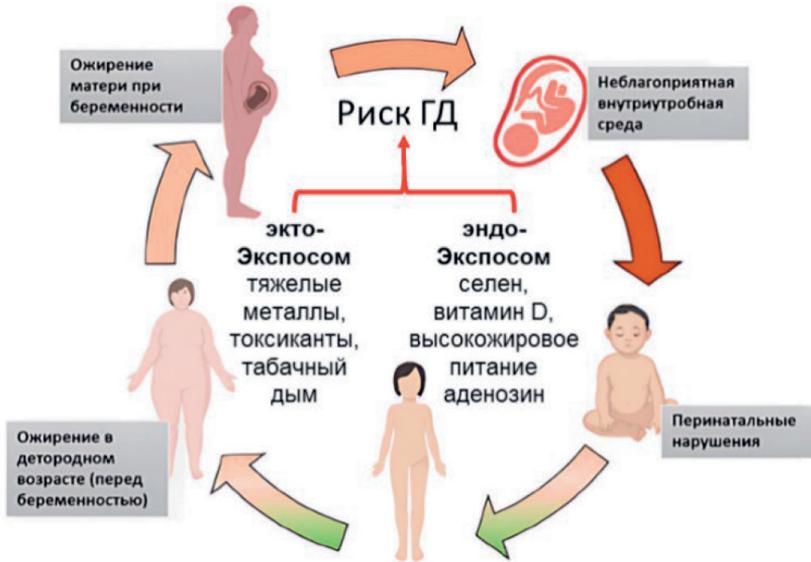
## Введение

Согласно статистическим данным Международной федерации диабета (IDF) гестационный сахарный диабет (ГСД) в 2021 году выявлен у 16% беременных в мире [25]. Развитие ГСД может происходить при чрезмерном влиянии неблагоприятных средовых факторов, нарушении гомеостаза в организме беременной либо в результате комбинации внешних (экто-) и внутренних (эндо-) факторов, которые можно обозначить как «эндо-/экзо-экспосом» (рис. 1). ГСД опасен для материнского организма и потомства риском последующих метаболических, сердечно-сосудистых патологий и нейроповеденческими нарушениями, такими как тревожные расстройства [14], снижение интеллектуального развития, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности [15, 22]. Степень выраженности

осложнений ГСД у потомства широко варьирует вплоть до инвалидизации.

Феномен ГСД активно и широко исследуется, лечение этого заболевания не имеет общепризнанных подходов. Чаще всего предлагаются изменения образа жизни (диета и физическая активность) с или без инсулинотерапии. Оба подхода имеют ряд недостатков, среди которых низкая комплаентность терапии и высокий риск гипогликемии [2].

Актуальность поиска лекарственных средств для предупреждения и терапии ГСД неоднократно отмечалась в литературе [10]. Подобная работа может строиться на экспериментальных исследованиях с использованием релевантных и верифицированных биологических моделей ГСД. Ранее нами была предложена модель ГСД у крыс с применением кратковременной пищевой высококалорийной нагрузки и введением



**Рис. 1.** Риск развития гестационного сахарного диабета под влиянием экто- и эндо-экспосома (модифицировано по: Valero P., et al. *Exposome and foetoplacental vascular dysfunction in gestational diabetes mellitus. Molecular Aspects of Medicine. 2022;87:101019*).

**Fig. 1.** Risk of developing gestational diabetes mellitus under the influence of ecto- and endo-exposome (modified from: Valero P., et al. *Exposome and foetoplacental vascular dysfunction in gestational diabetes mellitus. Molecular Aspects of Medicine. 2022;87:101019*).

неионогенного сурфактанта тилоксапола во второй половине беременности при разных режимах, отражающая основные патномонические признаки заболевания [16]. Дополнительно к этому оценивали уровни поврежденных ДНК, которые в ряде работ клинического профиля отмечаются при перманентной и транзитной гипергликемии [7].

**Цель работы** — фармакологически верифицировать модель ГСД с использованием лекарственных препаратов метформина и глимепирида, широко используемых при лечении сахарного диабета 2-го типа.

### Материалы и методы

Самок крыс Wistar ( $m=200-220$  г, 8–10 недель) из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России содержали и использовали в эксперименте согласно требованиям национальных и междуна-

родных стандартов [3, 4, 9] и локальной этической Комиссии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

ГСД моделировали содержанием крыс на высококалорийной диете (ВКД), состоящей из корма с 57% животного жира, 12% углеводов и 10% р-ра сахарозы в качестве источника жидкости, 4 недели до беременности и 3 недели на протяжении беременности. Первый день беременности (ДБ) определяли по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке. Животным внутрибрюшинно вводили тилоксапол (Triton WR-1339, CAS Number: 25301-02-4, Sigma-Aldrich) в дозе 200 мг/кг трехкратно на 14, 17 и 20 ДБ или четырехкратно на 14, 16, 18 и 20 ДБ. Многократность введения тилоксапола обусловлена обратимостью гиперлипидемического и гипергликемического эффектов, длительность которой составляет 48 ч [10]. Контрольную

группу крыс содержали на стандартном корме и фильтрованной воде *ad libitum*, фосфатно-солевой буфер вводили интратрибушинно в аналогичные ДБ.

В исследовании использованы гипогликемические препараты метформин в дозе 250 мг/кг (Сиофор® 500, ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия) из группы бигуанидов и глимепирид в дозе 4 мг/кг («Вертекс», Россия), производное сульфонилмочевины третьего поколения. Дозы препаратов для крыс соответствовали терапевтическим, рекомендуемым при лечении СД 2-го типа у человека. Расчет доз проводили с учетом действующего вещества и с применением коэффициента пересчета исходя из поверхности тела [1]. Метформин или глимепирид в виде суспензии 1% крахмала вводили ежедневно перорально с 1 ДБ в объеме 0,5 мл/200 г массы тела. Оценку влияния метформина и глимепирида на нарушение толерантности к глюкозе, уровень ДНК-повреждений и антенатальные нарушения проводили на модели ГСД с четырехкратным введением тилоксапола, тогда как действие препаратов на постнатальные отклонения определяли в модели ГСД с трехкратным введением тилоксапола. Выбранные режимы моделирования ГСД подробно обсуждались в предыдущей публикации [8] и связаны с увеличением неонатальной гибели потомства, развивающегося на фоне ГСД.

На 21 ДБ у животных определяли уровень глюкозы натощак и оценивали толерантность к глюкозе проведением внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ) [12] с использованием глюкометра Diacont (Россия) в точках 0, 10, 60 мин.

Часть животных, которым вводили тилоксапол трехкратно, оставляли для получения потомства. Крыс, которые получали тилоксапол четырехкратно, подвергали некропсии для оценки антенатального развития потомства [6].

ДНК-повреждения регистрировали методом ДНК-комет в щелочной версии [5],

забирая биоматериал у трёх плодов из помета с последующим анализом не менее 100 ДНК-комет с использованием программного обеспечения CASP1.2.2.

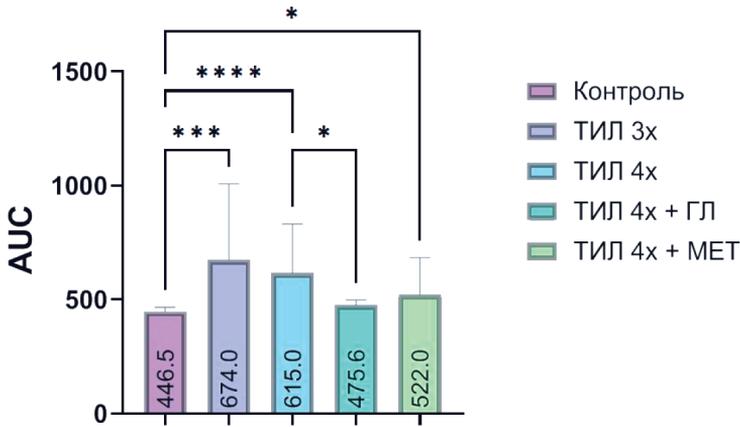
У потомства в раннем постнатальном периоде исследовали сенсорно-двигательные рефлексы «переворачивания на плоскости» и «избегания края» и мышечный тонус в тесте «горизонтальная веревочка» на 5-й день жизни (ПНД5). У взрослого потомства самок и самцов после ПНД60 оценивали поведение в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПНД65), «Распознавание нового объекта» (ПНД70), «Открытое поле» (ПНД73), «У-лабиринт с пищевым подкреплением» (ПНД80) [8, 11].

Статистическую обработку проводили с использованием демоверсии программы GraphPad Prism. Нормальность распределения данных проверяли оценивали критерием Шапиро — Уилкса. При негауссовском распределении данных использовали ранговый критерий Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Сравнение частотных показателей независимых выборок осуществляли с применением точного критерия Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

У животных контрольной группы содержание глюкозы в крови составило 4,4 ммоль/л. У крыс с ГСД выявлено значимое повышение глюкозы до 5,8 ммоль/л при трехкратном введении тилоксапола и до 7,6 ммоль/л при его четырехкратном применении. Умеренная гипергликемия, характерная для ГСД, достоверно снижалась введением метформина и глимепирида до 6,1 и 5,7 ммоль/л соответственно при сравнении с концентрацией глюкозы в крови при четырехкратном введении тилоксапола.

Результаты проведения ВГТТ отражены на рис. 2. Расчетные величины площади



**Рис. 2.** Влияние метформина и глимегирида на нарушение толерантности к глюкозе в модели ГСД на 21-й день беременности.

**Примечание:** ТИЛ 3x — трёхкратный режим введения тилоксапола в дозе 200 мг/кг; ТИЛ 4x — четырёхкратный режим введения тилоксапола в дозе 200 мг/кг; ГЛ — глимегирид; MET — метформин; AUC — площадь под кривой; данные представлены в виде медиан групп; значимые межгрупповые различия при \* —  $p \leq 0,05$ , \*\*\* —  $p \leq 0,001$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .

**Fig. 2.** Effects of metformin and glimepiride on impaired glucose tolerance in the GDM model on the 21st day of gestation.

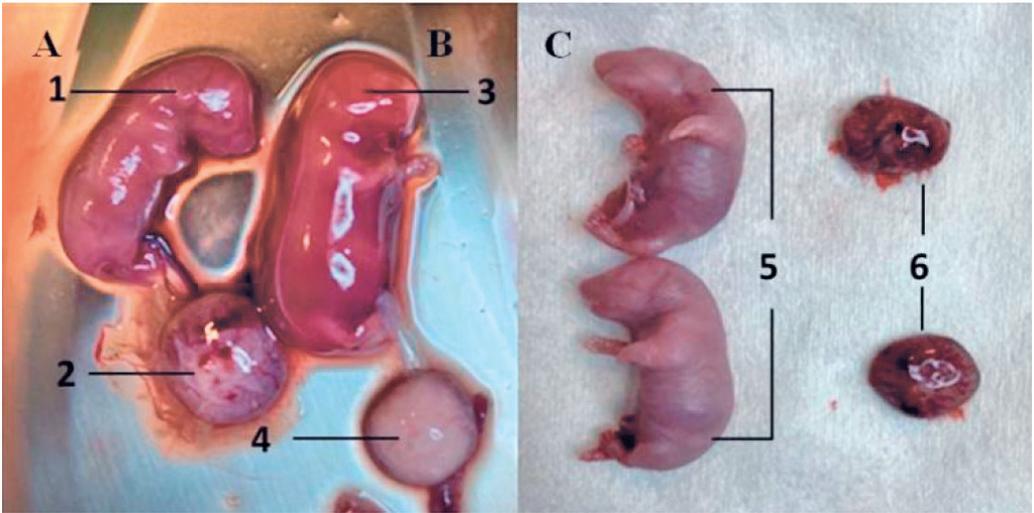
**Note:** ТИЛ 3x — triple administration of tyloxapol at a dose of 200 mg/kg; ТИЛ 4x — four-time regimen of tyloxapol administration at a dose of 200 mg/kg; ГЛ — glimepiride; MET — metformin; AUC — area under the curve; data are presented as median groups; significant intergroup differences at \* —  $p \leq 0.05$ , \*\*\* —  $p \leq 0.001$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0.0001$ .

под кривой (AUC) при трёхкратном и четырёхкратном введении тилоксапола значительно превышали показатели контрольной группы. В совокупности с повышением глюкозы в крови натощак до умеренных значений нарушение толерантности к глюкозе позволяет констатировать развитие у беременных крыс состояния, характерного для ГСД.

На рис. 3 представлен внешний вид плодов при макроскопическом осмотре на 21 ДБ. В модели ГСД, а также после использования метформина в дозе 250 мг/кг на фоне ГСД обнаруживались погибшие на позднем сроке плоды (1–2 мертвых плода в помете) (рис. 3В), в то время как у животных, получавших глимегирид в дозе 4 мг/кг, погибших плодов не обнаруживалось (рис. 3С). При внешнем осмотре живых плодов аномалий развития не выявлено ни в одной из групп.

После макроскопического осмотра у плодов забирали биоматериал для оценки уровня ДНК-повреждений. В модели ГСД при четырёхкратном введении тилоксапола показатель «% ДНК в хвосте» значительно повышался в 2,9 раза в плаценте, в 2,4 раза в печени плодов и в 2,5 раза в мозге плодов по сравнению с контрольными данными (рис. 4). При использовании метформина в дозе 250 мг/кг показатели поврежденности ДНК во всех исследованных образцах были незначительно и не значительно ниже, чем при ГСД, и достоверно превышали контрольные значения.

Глимегирид в дозе 4 мг/кг значительно и практически полностью устранял генотоксический эффект в печени плодов, снижая регистрируемые показатели 2,7 раза, в мозге плодов — 4,1 раза по сравнению экспериментальной группой ГСД, но не снижал поврежденность ДНК в плаценте.

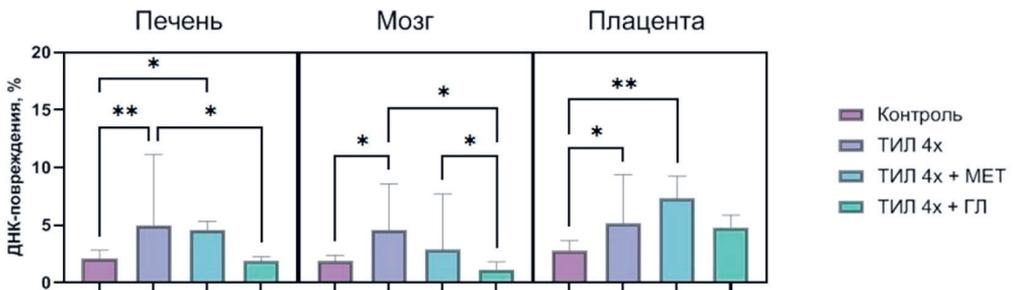


**Рис. 3.** Внешний макроскопический осмотр плодов на 21-й день беременности.

**Примечание:** А — плод контрольной группы; В — тилоксапол трехкратно; С — глимепирид. 1 — живой плод контрольной группы, 2 — плацента живого плода контрольной группы, 3 — погибший плод опытной группы ГСД, 4 — плацента погибшего плода опытной группы ГСД, 5 — живые плоды из группы, получавшей глимепирид на фоне ГСД, 6 — плацента живых плодов из группы, получавшей глимепирид на фоне ГСД.

**Fig. 3.** External macroscopic examination of fetuses on the 21st day of gestation.

**Note:** А — fetus of the control group; В — triple administration of tyloxapal; С — glimepiride. 1 — live fetus of the control group, 2 — placenta of the live fetus of the control group, 3 — dead fetus of the experimental GDM group, 4 — placenta of the dead fetus of the experimental GDM group, 5 — live fruits from the group with GDM receiving glimepiride, 6 — placenta of live fruits from the group with GDM receiving glimepiride.

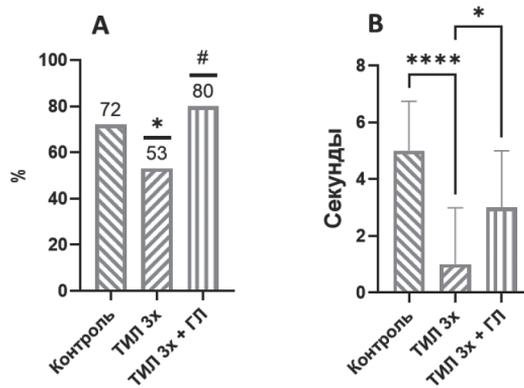


**Рис. 4.** Влияние метформина и глимепирид на уровень поврежденности ДНК при ГСД на 21-й день беременности.

**Примечание:** ТИЛ 4x — четырёхкратный режим введения тилоксаполя в дозе 200 мг/кг; ГЛ — глимепирид; MET — метформин. Данные представлены в виде медиан групп; значимые межгрупповые различия при \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ .

**Fig. 4.** Effects of metformin and glimepiride on the level of DNA damage in GDM on the 21st day of gestation.

**Note:** ТИЛ 4x — four-time regimen of tyloxapal administration at a dose of 200 mg/kg; ГЛ — glimepiride; MET — metformin. Data are presented as median groups; significant intergroup differences at \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ .



**Рис. 5.** Результаты исследования раннего постнатального развития потомства на фоне ГСД в тесте «отползание от края» (А) и «горизонтальная веревочка» (В).

**Примечание:** ТИЛ 3x — трёхкратный режим введения тилоксапола в дозе 200 мг/кг; ГЛ — глимепирид; данные представлены в виде медиан групп; значимые межгрупповые различия при \* —  $p \leq 0,05$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0,0001$  при сравнении с контрольной группой; #  $p \leq 0,05$  — при сравнении с группой ГСД.

**Fig. 5.** Data on early postnatal development of offspring in the setting of GDM in the “crawling away from the edge” (A) and “horizontal rope” (B) tests.

**Note:** ТИЛ 3x — triple administration of tyloxapol at a dose of 200 mg/kg; ГЛ — glimepiride; data are presented as median groups; significant intergroup differences at \* —  $p \leq 0,05$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0,0001$  when compared with the control group; #  $p \leq 0,05$  when compared with the GDM group.

На рис. 5 отражены данные по наблюдению за ранним постнатальным периодом развития потомства. У крысят от крыс с ГСД при трехкратном введении тилоксапола наблюдалось значимое снижение мышечного тонуса в тесте «горизонтальная веревочка». При введении глимепирида в дозе 4 мг/кг время удерживания на «горизонтальной веревочке» достоверно повышалось у крысят модельной группы ГСД.

Становление рефлекса «переворачивание на плоскости» отмечено у 100,0% крысят контрольной группы, у 86,8% крысят, полученных от самок с ГСД, и у 85,1% крысят от самок с ГСД, получавших глимепирид в дозе 4 мг/кг, однако эти результаты не были статически значимыми. Рефлекс «оползание от края» был сформирован у 72% крысят контрольной группы. У крысят от самок с ГСД этот показатель составил 53% и был достоверно ниже контрольного. Введение глимепирида в дозе 4 мг/кг значимо повышало долю крысят, отползавших от края, до 80% (рис. 5).

У этого же потомства крыс после 60 ПНД оценивали поведенческий статус. Самки опытной группы с ГСД в тесте ПКЛ характеризовались повышением тревожности, значимо меньше пребывая в открытых «рукавах» и больше времени находясь в закрытых «рукавах» лабиринта.

Глимепирид в дозе 4 мг/кг достоверно повышал время нахождения в открытых «рукавах» и снижал время пребывания в закрытых, что является свидетельством снижения тревожности самок потомства.

В тесте РНО самки потомства от крыс с ГСД демонстрировали нарушение непространственной кратковременной памяти, проводя больше времени у знакомого объекта. На фоне введения глимепирида в дозе 4 мг/кг у крыс возрастал интерес к новому объекту, и индекс распознавания нового объекта повышался до регистрируемого в контрольной группе.

Поведение самок потомства из группы с ГСД в тесте ОП характеризовалось значимым снижением горизонтальной двига-

тельной активности, указывая на повышение стрессуемости животных в новой обстановке. Применение глимепирида повышало горизонтальную двигательную активность в незнакомой среде ( $p < 0,05$ ).

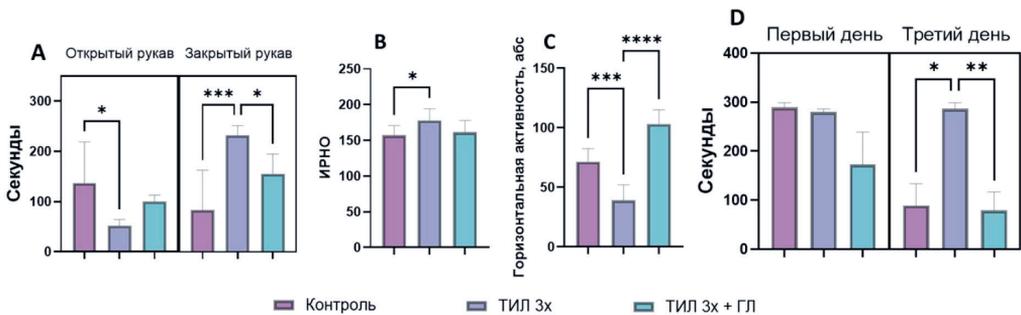
В тесте У-ПП у самок на фоне ГСД рефлекс на условный стимул (пищу) при депривации формировался медленнее по сравнению с контрольной группой. Эти крысы неохотно обследовали лабиринт в поисках пищи, что проявлялось увеличением времени до нахождения пищи, что отчасти может обуславливаться повышенной тревожностью и стрессуемостью, затрудняющими адаптацию в новой обстановке. Значимое увеличение времени до достижения пищевого подкрепления у этих самок регистрировалось и на последнем, третьем дне тестирования.

Глимепирид в дозе 4 мг/кг повышал обучаемость животных в ответ на условный стимул, и время, затраченное крысами на поиск пищи в лабиринте, в последний день тестирования было сопоставимо с контрольными показателями (рис. 6).

Результаты оценки поведения самцов потомства от крыс с ГСД представлены на рис. 7. В используемых тестах самцы потомства демонстрировали схожие с самками поведенческие отклонения. Так, в тесте ПКЛ у самцов опытной группы ГСД зарегистрировано значимое снижение времени пребывания в открытых «рукавах».

Глимепирид в дозе 4 мг/кг достоверно повышал время, проведенное самцами в открытых «рукавах» лабиринта, что указывало на снижение тревожности. Кратковременная непространственная память самцов потомства, определяемая по ИР, была значимо ниже у контрольных животных. При использовании глимепирида значение индекса распознавания повышалось по сравнению с опытной группой ГСД, что, однако, не было статистически значимо.

В тесте ОП у самцов аналогично самкам потомства от крыс с ГСД наблюдалось достоверное уменьшение горизонтальной двигательной активности в сравнении с контрольной группой, говоря о снижении адаптации в незнакомой

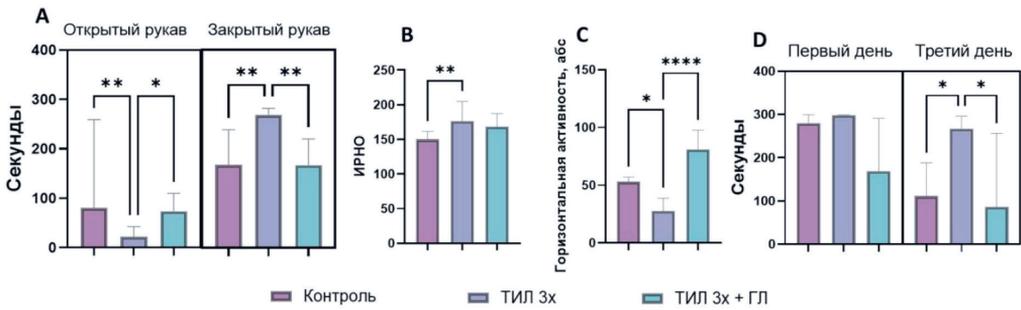


**Рис. 6.** Влияние глимепирида на поведение самок потомства крыс с ГСД в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (А), «Распознавание нового объекта» (В), «Открытое поле» (С) и «У-лабиринт с пищевым подкреплением» (D).

**Примечание:** ТИЛ 3х — трёхкратный режим введения тилоксапола в дозе 200 мг/кг; ГЛ — глимепирид; ИРНО — индекс распознавания нового объекта; данные представлены в виде медиан групп; значимые межгрупповые различия при \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,001$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .

**Fig. 6.** Effects of glimepiride on the behavior of female offspring of rats with GDM in the “elevated plus maze” (A), “novel object recognition” (B), “open field (C), and “Y-maze with food reinforcement” (D) tests.

**Note:** ТИЛ 3х — triple administration of tyloxapol at a dose of 200 mg/kg; ГЛ — glimepiride; ИРНО — new object recognition index; data are presented as median groups; significant intergroup differences at \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,001$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .



**Рис. 7.** Влияние глимепирида на поведение самцов потомства крыс с ГСД в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (А), «Распознавание нового объекта» (В), «Открытое поле» (С) и «У-лабиринт с пищевым подкреплением» (D).

**Примечание:** ТИЛ 3х — трёхкратный режим введения тилоксапола в дозе 200 мг/кг; ГЛ — глимепирид; ИРНО — индекс распознавания нового объекта; данные представлены в виде медиан групп; значимые межгрупповые различия при \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .

**Fig. 7.** The effect of glimepiride on the behavior of male offspring of rats with GDM in the “elevated plus maze” (A), “novel object recognition” (B), “open field (C), and “Y-maze with food reinforcement” (D) tests.

**Note:** ТИЛ 3х — triple administration of tyloxapol at a dose of 200 mg/kg; ГЛ — glimepiride; ИРНО — new object recognition index; data are presented as median groups; significant intergroup differences at \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .

обстановке. Введение глимепирида способствовало повышению горизонтальной активности у самцов опытной группы ГСД ( $p < 0,05$ ).

В У-ПП самцы потомства от крыс с ГСД демонстрировали сложность в освоении условного рефлекса. Животные затрачивали достоверно больше времени на достижение пищевого подкрепления, что отчетливо проявилось на последнем дне тестирования увеличением времени до нахождения пищи. Глимепирид значимо снижал этот показатель, нормализовывая адаптационные способности грызунов.

Таким образом, сочетание кратковременной высококалорийной пищевой нагрузки с внутрибрюшинным введением тилоксапола в дозе 200 мг/кг трехкратно или четырехкратно повышает уровень глюкозы в крови и нарушает толерантность к глюкозе у беременных крыс, что сопровождается возникновением отклонений у потомства. В антенатальном периоде у потомства на фоне ГСД увеличивается уровень ДНК-повреждений в плаценте, печени и головном мозге и снижается выживаемость.

В неонатальном периоде у потомства снижается мышечный тонус и замедляется формирование безусловных рефлексов. Результаты поведенческого тестирования взрослого потомства от самок с ГСД указывают на наличие отклонений, проявляющихся повышенной тревожностью, нарушением кратковременной памяти, снижением адаптационных и когнитивных способностей, которые согласуются с эпидемиологическими данными последствий ГСД у потомства [14, 15, 21]. В этой связи отдельно следует отметить важность мониторинга глюкозы во второй половине беременности и оценки толерантности к глюкозе, т. к. неблагоприятные последствия в неонатальном и постнатальном периодах возникают даже при относительно невысокой гипергликемии.

Использование метформина в дозе 250 мг/кг с 1 ДБ незначительно снижало нарушенную при ГСД толерантность к глюкозе. Показатели поврежденности ДНК при введении метформина в дозе 250 мг/кг были хоть и немного ниже модельной группы ГСД, но значимо превышали

контрольные в 2,7 раза в плаценте, в 2,2 раза в печени и в 1,5 раза в мозге плодов. Кроме того, у крыс с ГСД, получавших метформин, регистрировалась низкая выживаемость крысят в неонатальном периоде, что не позволило провести дальнейшие наблюдения за развитием потомства. Глимепирид в дозе 4 мг/кг, в отличие от метформина в дозе 250 мг/кг, эффективно и — в большинстве случаев — до контрольных значений уменьшал нарушения у беременных крыс и потомства, индуцированные ГСД: устранял нарушение толерантности к глюкозе, ДНК-повреждения в эмбриональных клетках, увеличивал выживаемость крысят в антенатальном и постнатальном периодах, корректировал изменения поведения у взрослого потомства.

Метформин и производное сульфонилмочевины первого поколения глибенкламид (Глибурид®) — единственные препараты, изучаемые клинически у беременных женщин с ГСД в мировом масштабе [14]. Согласно данным [19, 20] при использовании метформина наблюдались благоприятные исходы беременности наряду с быстрым гликемическим контролем, особенно у пациенток с избыточным весом. Вместе с тем неэффективность метформина в качестве монотерапии у женщин с ГСД подтверждается рядом клинических исследований [23] и, согласно рекомендациям авторов, требует дополнительной инсулинотерапии [2]. Применение глибурида характеризовалось наиболее эффективным контролем гликемии у беременных с нормальным весом, но в ряде случаев отмечались неблагоприятные исходы беременности [24].

Вместе с этим результаты клинических наблюдений весьма противоречивы, что не позволяет однозначно судить об эффективности того или иного препарата. Кроме того, способность глимепирида снижать симптомы и проявления ГСД отме-

чена только в экспериментальных работах на СТЗ-модели диабета [18]. Тем не менее выявленная способность глимепирида снижать нарушения у крыс с ГСД согласуется с клиническими исследованиями по сравнению фармакологических эффектов инсулина и производных сульфонилмочевины у беременных [13], демонстрирующих их сопоставимость в антигипергликемическом действии. Однако, принимая во внимание удобство применения пероральных лекарственных форм, особенно у беременных, выбор в пользу глимепирида вполне очевиден.

Несмотря на включение в арсенал противодиабетических средств относительно новых и высокоэффективных лекарственных препаратов из класса агонистов рецептора глюконоподобного пептида-1 (Оземпик®), использование представителей этого класса в терапии ГСД не представляется возможным по причине репродуктивной токсичности, проявляющейся задержкой роста плодов, аномалиями скелета и внутренних органов у плодов и эмбриоletalностью [17]. Поэтому при выборе стратегий лечения ГСД предпочтение следует отдавать препаратам, в отношении которых накоплен значительный опыт применения у человека, не обладающим материнской токсичностью, эмбрио- и фетотоксическим действиями.

## Заключение

Таким образом, результаты, полученные при фармакологической валидации модели, в целом подтверждают возможность ее использования для поиска новых гипогликемических препаратов и/или эффективных и безопасных стратегий, снижающих или устраняющих последствия ГСД. Кроме того, полученные данные указывают на очевидные преимущества глимепирида при купировании эффектов ГСД в предлагаемой биологической модели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Арзамазцев Е.В., Березовская И.В., Верстакова О.Л., Гуськова Т.А., Дурнев А.Д., Иванова А.С., Крепкова Л.В., Сорокина А.В. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:13–24. [Arzamatzsev E.V., Berезovskaya I.V., Verstakova O.L., Gus'kova T.A., Durnev A.D., Ivanova A.S., Krepkova L.V., Sorokina A.V. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the study of the general toxic effect of medicines]. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:13–24. (In Russian)].
2. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Добрынина И.Ю., Конченкова Е.Н. Современный взгляд на проблему лечения гестационного сахарного диабета. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;1(43):49–58. [Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Dobrynya I.Yu., Konchenkova E.N. Sovremenniy vzglyad na problemu lecheniya gestatsionnogo sakharnogo diabeta [A modern view on the problem of treatment of gestational diabetes mellitus]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. [Bulletin SurGU. Medicine]. 2020;1(43):49–58. (In Russian)].
3. ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Межгосударственный стандарт. М.: Стандартинформ, 2019. [GOST 33044-2014 «Principles of good laboratory practice». Mezghosudarstvennyy Standart [Interstate standard]. Moscow: Standartinform Publ., 2019. (In Russian)].
4. ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание). Межгосударственный стандарт. М.: Стандартинформ, 2019. [GOST 33215-2014 «Rukovodstvo po soderzhaniyu i ukhodu za laboratornymi zhivotnymi. Pravila oborudovaniya pomeshcheniy i organizatsii protsedur» (Pereizdaniye). Mezghosudarstvennyy Standart [Interstate standard]. Moscow: Standartinform Publ., 2019. (In Russian)].
5. Дурнев А.Д., Меркулов В.А., Жанатаев А.К., Никитина В.А., Воронина Е.С., Середенин С.Б. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:115–128. [Durnev A.D., Merkulov V.A., Zhanataev A.K., Nikitina V.A., Voronina E.S., Seredenin S.B. Metodicheskie rekomendatsii po otsenke DNK-povrezhdeniy metodom shchelochnogo gel'-elektroforeza ot del'nykh kletok v farmakologicheskikh issledovaniyakh [Methodological recommendations for the assessment of DNA damage by alkaline gel electrophoresis of individual cells in pharmacological studies]. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:115–128. (In Russian)].
6. Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Немова Е.П., Соломина А.С., Шредер О.В., Гуськова Т.А., Верстакова О.Л., Сьюбаев Р.Д. Методические указания по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:80–93. [Durnev A.D., Smol'nikova N.M., Skosyreva A.M., Nemova E.P., Solomina A.S., Shreder O.V., Gus'kova T.A., Verstakova O.L., Syubaev R.D. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu reproduktivnoi toksichnosti lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the study of reproductive toxicity of medicines]. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:80–93. (In Russian)].
7. Ерёмин Н.В., Жанатаев А.К., Лисицын А.А., Дурнев А.Д. Генотоксические маркеры у больных сахарным диабетом (обзор литературы). *Экологическая генетика*. 2021;19(2):143–168. [Eremina N.V., Zhanataev A.K., Lisitsyn A.A., Durnev A.D. Genotoksicheskie markery u bol'nykh sakharnym diabetom (obzor literatury) [Genotoxic markers in patients with diabetes mellitus (literature review)]. *Ecological Genetics*. 2021;19(2):143–168. (In Russian)].
8. Качалов К.С., Соломина А.С., Родина А.В. Репродуктивные нарушения у матерей и потомства крыс при моделировании гестационного диабета высококалорийной диетой в сочетании с тилоксаполом. *Биомедицина*. 2024;20(3E):191–196. [Kachalov K.S., Solomina A.S., Rodina A.V. Reproduktivnyye narusheniya u materei i potomstva krys pri modelirovaniy gestatsionnogo diabeta vysokokaloriinoy dietoi v sochetanii s tiloksaapolom [Reproductive disorders in mothers and offspring of rats in gestational diabetes modelled with a high-calorie diet in combination with tyloxapol]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(3E):191–196. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-20-3E-191-196.
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обра-

- чения лекарственных средств». [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noyabrya 2016 № 81 «Ob utverzhenii pravil nadležashchei laboratornoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv» [The Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 81 «On approval of the rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union in the field of circulation of medicines»]. (In Russian)].
10. Сокова Е.А., Бунятян Н.Д., Мазеркина И.А., Демидова О.А., Александрова Т.В. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску? *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):26–31. [Sokova E.A., Bunyatyan N.D., Mazerkina I.A., Demidova O.A., Aleksandrova T.V. Klinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv u beremennykh: otnoshenie ozhidaemoi pol'zy k vozmozhnomu risku? [Clinical trials of medicines in pregnant women: the ratio of expected benefit to possible risk?]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* [Statement of the Scientific Center for Expertise of Medical Products]. 2015;(4):26–31. (In Russian)].
  11. Соломина А.С., Шредер Е.Д., Колик Л.Г., Дурнев А.Д. Исследование влияния фабомотизола на поведенческие нарушения у потомства крыс, подвергнутых действию табачного дыма и этанола. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2018;(2):3–11. [Solomina A.S., Shreder E.D., Kolik L.G., Durnev A.D. Issledovanie vliyaniya fabomotizola na povedencheskie narusheniya u potomstva krysv, podvergnutykh deystviyu tabachnogo dyma i etanola [Influence of fabomotizole on behavioral disturbances in rat offspring exposed to cigarette smoke or ethanol]. *Pharmakokinetics and Pharmakodinamics*. 2018;(2):3–11. (In Russian)]. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10008.
  12. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Тибирькова Е.В., Проскурина И.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению пероральных лекарственных средств для лечения сахарного диабета. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:672–686. [Spasov A.A., Voronkova M.P., Snigur G.L., Tibir'kova E.V., Proskurina I.A. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu peroral'nykh lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya sakharnogo diabeta [Methodological recommendations for the preclinical study of oral medicines for the treatment of diabetes mellitus]. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:672–686. (In Russian)].
  13. Affres H., Senat M.V., Letourneau A., Deruelle P., Coustols-Valat M., Bouchghoul H., Bouyer J. Glyburide therapy for gestational diabetes: Glycaemic control, maternal hypoglycaemia, and treatment failure. *Diabetes & Metabolism*. 2021;47(4):101210. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.11.002.
  14. Alves J.M., Smith A., Chow T., Negriff S., Carter S., Xiang A.H., Page K.A. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus is associated with mental health outcomes and physical activity has a modifying role. *Res Sq*. 2023;rs.3.rs-3290222. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3290222/v1.
  15. Chen S., Zhao S., Dalman C., Karlsson H., Gardner R. Association of maternal diabetes with neurodevelopmental disorders: autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability. *International Journal of Epidemiology*. 2021;50(2):459–474. DOI: 10.1093/ije/dyaa212.
  16. De Sousa J.A., Pereira P., da Costa Allgayer M., Marroñi N.P., Ferraz A.D.B.F., Picada J.N. Evaluation of DNA damage in Wistar rat tissues with hyperlipidemia induced by tyloxapol. *Exp. Mol. Pathol*. 2017;103(1):51–55. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.06.009.
  17. Drummond R.F., Seif K.E., Reece E.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2025;232(1):17–25. DOI: 10.1016/j.ajog.2024.08.024.
  18. Esubi J.U., Olojede S.O., Lawal S.K., Medubi L.J., Adekoya A.J., Dauda F.F., Olusegun A.P., Osinubi A.A. Comparative studies on safety of glimepiride and glipizide on renal microarchitecture and oxidative stress markers of pregnant streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *J. Pharm. Pharmacol. Res*. 2019;3(1):003–018. DOI: 10.26502/jppr.0016.
  19. Gereade A., Domali E., Chatzakis C., Margioulas-Siarokou C., Petousis S., Stavros S., Nikolettos K., Gouveri E., Sotiriou S., Tsikouras P., Dinias K., Nikolettos N., Papanas N., Goulis D.G., Sotiriadis A. (Metformin for Treating Gestational Diabetes: What Have We Learned During the Last Two Decades? *A Systematic Review*. *Life*. 2025;15(1):130. DOI: 10.3390/life15010130.
  20. Guo L., Ma J., Tang J., Hu D., Zhang W., Zhao X. Comparative efficacy and safety of metformin, glyburide, and insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J. Diabetes Res*. 2019;2019:9804708. DOI: 10.1155/2019/9804708.
  21. Perea V., Urquiza X., Valverde M., Macias M., Carmoña A., Esteve E., Escribano G., Pons N., Gimenez O., Girones T., Simo-Servat I.A., Domenech A., Alonso-Carrill N., Quiros C., Amor A.J., Lopez E., Barahona M.J. Influence of maternal diabetes on the risk of neurodevelopmental disorders in offspring in the prenatal and postnatal periods. *Diabetes Metab. J*. 2022;46(6):912–922. DOI: 10.4093/dmj.2021.0340.
  22. Sacks K.N., Friger M., Shoham-Vardi I., Abokaf H., Spiegel E., Sergienko R., Landau D., Sheiner E. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am. J. Ob-stet Gynecol*. 2016;215(3):380.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.03.030.
  23. Tripathi R., Tyagi S., Goel V. Metformin in gestational diabetes mellitus. *Indian J. Med. Res*. 2017;145(5):588–591. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1572\_16.

24. Zeng Y.C., Li M.J., Chen Y., Jiang L., Wang S.M., Mo X.L., Li B.Y. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Advances in medical sciences*. 2014;59(1):95–101. DOI: 10.1016/j.advms.2014.03.001.
25. <https://idf.org/about-diabetes/gestational-diabetes/>

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Соломина Анна Сергеевна\***, к.б.н., ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
e-mail: [solomina\\_as@academpharm.ru](mailto:solomina_as@academpharm.ru)

**Anna S. Solomina\***, Cand. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
e-mail: [solomina\\_as@academpharm.ru](mailto:solomina_as@academpharm.ru)

**Качалов Кирилл Сергеевич**, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
e-mail: [kachalov\\_ks@academpharm.ru](mailto:kachalov_ks@academpharm.ru)

**Kirill S. Kachalov**, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
e-mail: [kachalov\\_ks@academpharm.ru](mailto:kachalov_ks@academpharm.ru)

**Родина Анастасия Владимировна**, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
e-mail: [rodina\\_av@academpharm.ru](mailto:rodina_av@academpharm.ru)

**Anastasia V. Rodina**, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
e-mail: [rodina\\_av@academpharm.ru](mailto:rodina_av@academpharm.ru)

**Дурнев Андрей Дмитриевич**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
e-mail: [durnev\\_ad@academpharm.ru](mailto:durnev_ad@academpharm.ru)

**Andrey D. Durnev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
e-mail: [durnev\\_ad@academpharm.ru](mailto:durnev_ad@academpharm.ru)

**Колик Лариса Геннадьевна**, д.б.н., проф., ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;  
e-mail: [kolik\\_lg@academpharm.ru](mailto:kolik_lg@academpharm.ru)

**Larisa G. Kolik**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies;  
e-mail: [kolik\\_lg@academpharm.ru](mailto:kolik_lg@academpharm.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author