



Перспективная биологическая модель гестационного сахарного диабета с выраженными нарушениями углеводного и липидного обменов у крыс

Качалов К. С., Соломина А. С., Родина А. В., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее распространённым осложнением беременности. Отсутствие биологической модели ГСД осложняет поиск подходящей фармакотерапии и ставит задачу по разработке валидной модели этого заболевания.

Цель. Целью настоящей работы являлась разработка биологической модели ГСД, сопровождающейся метаболическими нарушениями у беременных крыс, при использовании в качестве диabetогенных факторов высококалорийной диеты в сочетании с тилоксаполом.

Материалы и методы. ГСД моделировали путём содержания беременных самок крыс Wistar на высококалорийной диете сроком не менее 7 недель в сочетании с внутривентральным введением тилоксапола в дозах 200 и 400 мг/кг в различные дни беременности, параллельно оценив дозозависимость эффектов тилоксапола путём его однократного внутривентрального введения самкам крыс Wistar в дозах 200, 300, 400 мг/кг.

Результаты. Исследование показало, что оптимальным при индукции ГСД по целевым показателям является сочетание высококалорийной диеты с введением тилоксапола в дозе 200 мг/кг. В этом случае наблюдается выраженное нарушение толерантности к глюкозе, увеличение уровней глюкозы, общего холестерина, триацилглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови. При применении тилоксапола в дозе 400 мг/кг наблюдали выраженный эмбриолетальный эффект, а применение диabetогена в дозировке 300 мг/кг не приводило к изменению регистрируемых параметров.

Заключение. Предложенная биомодель демонстрирует основные патогномичные симптомы ГСД и может быть полезна при изучении механизмов развития и разработке новых средств лечения данной патологии.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; высококалорийная диета; тилоксапол; крысы

Для цитирования:

Качалов К. С., Соломина А. С., Родина А. В., Дурнев А. Д. Перспективная биологическая модель гестационного сахарного диабета с выраженными нарушениями углеводного и липидного обменов у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(1):53–59. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-53-59>. EDN: HEEFGN

Поступила: 15.02.2025. В доработанном виде: 15.03.2025. Принята к печати: 27.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

A promising biological model of gestational diabetes mellitus with specific impairments of carbohydrate and lipid metabolism in rats

Kirill S. Kachalov, Anna S. Solomina, Anastasia V. Rodina, Andrey D. Durnev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common complication of pregnancy. The lack of a biological model of GDM complicates the search for a suitable pharmacotherapy and presents the challenge of developing a valid model of this disease.

Objective. The objective of this study was to develop a biological model of GDM accompanied by metabolic disorders in pregnant rats by using a high-calorie diet in combination with tyloxapol as diabetogenic factors.

Materials and methods. GDM was modeled by keeping pregnant female Wistar rats on a high-calorie diet for at least 7 weeks in combination with intraperitoneal administration of tyloxapol at doses of 200 and 400 mg/kg on various days of pregnancy. In parallel we evaluated the dose dependence of the effects of tyloxapol by its single intraperitoneal administration to non-pregnant female Wistar rats at doses of 200, 300, 400 mg/kg.

Results. The study showed that the optimal combination of a high-calorie diet with the administration of tyloxapol at a dose of 200 mg/kg is optimal for GDM induction. In this case, there is a marked violation of glucose tolerance, an increase in the levels of glucose, total cholesterol, triacylglycerides and low-density lipoproteins in the blood serum. A pronounced embryoletal effect was observed with tyloxapol at a dose of 400 mg/kg. The use of tyloxapol at a dosage of 300 mg/kg did not lead to a change in the registered parameters.

Conclusion. The proposed biomodel demonstrates the main pathognomonic symptoms of GDM and may be useful in studying the mechanisms of development and searching new treatments for this pathology.

Keywords: gestational diabetes mellitus; high-calorie diet; tyloxapol; rats

For citations:

Kachalov KS, Solomina AS, Rodina AV, Durnev AD. A promising biological model of gestational diabetes mellitus with specific impairments of carbohydrate and lipid metabolism in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(1):53–59. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-53-59>. EDN: HEEFGN

Received: 15.02.2025. Revision received: 15.03.2025. Accepted: 27.03.2025. Published: 31.03.2025.

Введение / Introduction

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является тяжёлым осложнением беременности и встречается у 9–25 % беременных женщин. Метаболические нарушения, в частности, ожирение существенно увеличивают риск развития ГСД [1].

Поиск средств профилактики и лечения ГСД требует разработки соответствующих экспериментальных биологических моделей, в идеале сочетающих нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемию и нарушения липидного обмена. Практика показывает, что при моделировании ГСД предпочтение отдаётся использованию химических диабетогенов аллоксана (АЛ) и стрептозотоцина (СТЗ) либо применению их в комбинации с пищевыми нагрузками. Подобный подход имеет существенные недостатки, главным из которых является необратимое повреждение β -клеток поджелудочной железы, не адекватное патофизиологии ГСД, который в большинстве случаев разрешается после родов.

Известные биомодели ГСД требуют проведения многомесячной пищевой нагрузки и плохо воспроизводимы. Тот же недостаток присущ приёмам, сочетающим комбинированное воздействие высококалорийной диеты (ВКД) и низких доз диабетогенов. Практика показывает, что в этом случае умеренная гипергликемия к концу беременности наблюдается менее, чем у 50 % животных [2].

На основе анализа литературы [3, 4] в качестве возможного индуктора обратимого состояния ГСД в эксперименте был отмечен неионогенный сурфактант тилоксапол (Triton WR-1339). Проведённые собственные пилотные исследования подтвердили перспективу его использования в качестве индуктора ГСД у беременных животных [5].

Цель настоящей работы состояла в поиске и разработке биологической модели ГСД при использовании кратковременной пищевой нагрузки и тилоксапола, сопровождающейся метаболическими нарушениями у беременных крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты выполнены на самках крыс Wistar ($n = 57$), в возрасте 8–10 недель, массой 200–220 г, поставленных из сертифицированного питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животных содержали в соответствии с правилами нормативных документов, действующих в области надлежащей лабораторной практики [6–8]. Проводимые исследования были одобрены биоэтической Комиссией ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Адаптация животных в лабораторном виварии осуществлялась в течение 5–7 дней с момента поступления и сопровождалась ежедневным клиническим

осмотром внешнего состояния и поведения животных. Крыс распределяли по группам согласно массе тела, разброс которой составил ± 10 г. При проведении экспериментов были приняты меры, позволяющие избежать излишних физических страданий у животных. Эвтаназию осуществляли декапитацией.

ГСД моделировали содержанием животных на высококалорийной диете (57 % жиров и 12 % углеводов) и 10 % растворе сахарозы в качестве единственного источника жидкости не менее 4 недель до беременности и на протяжении всего периода беременности длительностью 3 недели. Животным опытных групп внутрибрюшинно (в/б) вводили тилоксапол (Triton WR-1339, CAS Number: 25301-02-4, Sigma-Aldrich) в дозах 400 мг/кг либо 200 мг/кг в фосфатно-солевом буфере (ФСБ), pH=7,4, при разных режимах: каждые 48 ч или 72 ч с 7-го дня беременности (ДБ), трёхкратно (на 14-й, 17-й, 20-й ДБ) либо четырёхкратно (на 14-й, 16-й, 18-й и 20-й ДБ). Контрольная группа животных имела постоянный доступ к полнорационному экструдируемому корму [9] и питьевой фильтрованной воде (фильтр Аквафор Кристалл Квадро, Россия [10]) и получала в/б инъекции ФСБ (pH = 7,4) в режимы введения, аналогичные опытной группе. Каждая группа включала не менее 6 животных.

Беременность у крыс регистрировали микроскопически при увеличении 10 $\times$ по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке. День обнаружения сперматозоидов в мазке принимали за первый ДБ.

Массу тела крыс контролировали в начале (1ДБ) и в конце беременности (20ДБ).

Внутривенный (в/в) глюкозотолерантный тест выполняли на 21ДБ в первой половине дня после 12-часового голодания [11]. Раствор D-глюкозы (ДиаЭМ, Россия [12]) вводили в/в в латеральную хвостовую вену однократно в дозе 0,5 г/кг сразу после отбора пробы крови в точке 0 минут. Пробы венозной крови отбирали в точках 0, 10, и 60 минут после введения. Уровень глюкозы в венозной крови измеряли при помощи глюкометра Diacont (Diacont, Россия [13]). На основе полученных данных производили расчёт площади под кривой (area under the curve (AUC)).

Для измерения концентрации липидов в крови, образцы крови отбирали в ходе декапитации животных в пробирки с активатором свёртывания и разделительным гелем с последующим центрифугированием при 1000 об/мин 10 минут. Биохимические параметры крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell 2910 Combi (Awareness Technology, Inc., США). В сыворотке крови оценивали уровень общего холестерина, триацилглицеридов (ТАГ), а также липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) с использованием наборов для биохимических исследований компании АО «Вектор-Бест» (Россия).

На небеременных самках крыс Wistar ($n = 24$, по 6 животных в группе) оценивали влияние тилоксапола

на концентрацию глюкозы и ТАГ. Тилоксапол вводили однократно в/б в дозах 200, 300 либо 400 мг/кг в ФСБ (рН = 7,4). Контрольная группа получала однократную в/б инъекцию ФСБ (рН = 7,4) в эквивалентном объеме. За 12 часов до взятия образцов крови животных всех групп ограничивали в доступе к корму и содержали только на воде. Через 24 часа у животных отбирали кровь из латеральной хвостовой вены для определения уровня глюкозы и ТАГ.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью демоверсии программы GraphPad Prism. Статистическая обработка данных выполнена согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [14]. Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилкса. В случае нормального распределения данных для сравнения нескольких экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. В случае не Гауссовского распределения данных применяли ранговый критерий Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса для оценки разностей между несколькими группами. При сравнении частотных показателей зависимых выборок применяли точный критерий Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Ранее проведённые исследования на мышах различных линий продемонстрировали перспективность использования тилоксаполя в дозе 400 мг/кг в качестве индуктора гипергликемии и сопутствующих биохимических показателей липидного обмена [15]. Однако у беременных крыс введение тилоксаполя в дозе 400 мг/кг с 14ДБ каждые 72 часа или каждые 48 часов не приводило к значимому нарушению толерантности к глюкозе. Применение тилоксаполя в дозе 400 мг/кг с 7ДБ при в/б введении каждые 72 часа также не вызвало достоверного увеличения уровня глюкозы в крови и не нарушало толерантность к глюкозе (рис. 1), а при введении каждые 48 часов площадь под кривой достоверно увеличивалась, сопровождаясь высоким уровнем эмбриолетальности, о чём свидетельствовало достоверное увеличение постимплантационной гибели на 21ДБ достигавшее 86 %.

На основании полученных результатов было проведено дополнительное исследование по выявлению влияния тилоксаполя в разных дозах на концентрацию глюкозы и ТАГ у небеременных самок крыс. Установлено, что введение тилоксаполя только в дозе 200 мг/кг приводило к достоверному и умеренному повышению глюкозы до 7,3 ммоль/л. Уровень ТАГ значимо возрастал с увеличением дозы тилоксаполя: в дозе 200 мг/кг ТАГ составили 12,4 ммоль/л, в дозе 300 мг/кг — 35,5 ммоль/л, а в дозе 400 мг/кг — уже 53,1 ммоль/л (рис. 2).

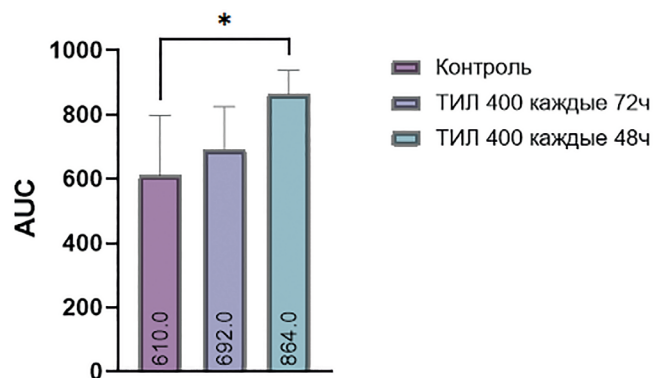


Рис. 1. Оценка нарушения толерантности к глюкозе при внутривенном глюкозотолерантном тесте у крыс на 21-й день беременности при разных режимах внутрибрюшинного введения тилоксаполя (ТИЛ) в дозе 400 мг/кг

Fig. 1. Assessment of impaired glucose tolerance test in rats on the 21st day of pregnancy with different modes of intraperitoneal administration of tyloxapole (TYL) at a dose of 400 mg/kg

Примечания: AUC — площадь под кривой; * — статистически значимые различия при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Notes: AUC is the area under the curve; * — statistically significant differences at $p < 0.05$ compared to the control group.

Таким образом, введение тилоксаполя в дозе 200 мг/кг отвечало критериям моделирования ГСД, умеренно и достоверно повышая уровень глюкозы и ТАГ в крови небеременных крыс.

В следующем эксперименте было установлено, что введение тилоксаполя в дозе 200 мг/кг беременным крысам с 14ДБ при разных режимах оказалось недостаточным для достижения значимого нарушения толерантности к глюкозе, поэтому модель была дополнена краткосрочной пищевой нагрузкой. Крыс содержали на ВКД 4 недели до беременности и 3 недели с момента подтверждения беременности. Тилоксапол в дозе 200 мг/кг вводили крысам во второй половине беременности в двух режимах: трёхкратно (3×) на 14ДБ, 17ДБ и 20ДБ и четырёхкратно (4×) на 14ДБ, 16ДБ, 18ДБ и 20ДБ. Комбинация тилоксаполя с ВКД продемонстрировала стабильный и воспроизводимый результат по нарушению толерантности к глюкозе у самок к концу беременности. На 21ДБ при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ) значимое повышение AUC по сравнению с контрольной группой отмечено при введении тилоксаполя в режимах 3× и 4× (рис. 3).

Вместе с тем, уровень глюкозы натощак при обоих режимах введения тилоксаполя был достоверно выше наблюдаемого в контрольной группе и составил при трёхкратном режиме 5,8 ммоль/л, при четырёхкратном 7,6 ммоль/л против контрольного 4,8 ммоль/л (рис. 3). Также, отмечено достоверное увеличение концентрации общего холестерина и ТАГ в сыворотке крови по сравнению с контролем. Несмотря на то, что в крови опытных групп животных отмечено повышение уровня

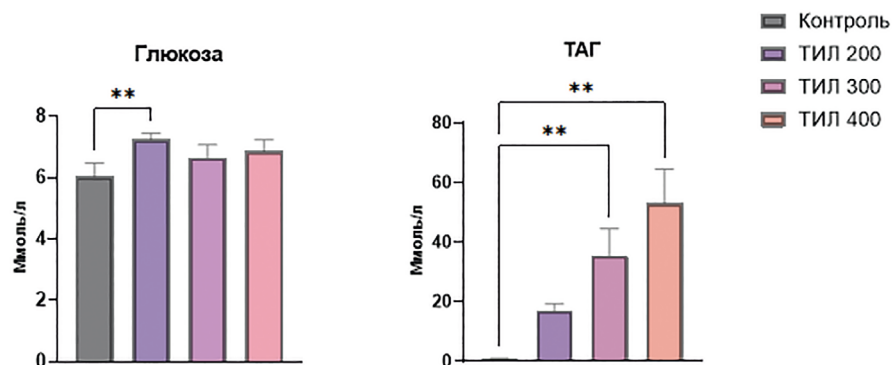


Рис. 2. Концентрация глюкозы и триацилглицеридов в крови небеременных крыс после однократного внутрибрюшинного введения тилоксапола в дозах 200 мг/кг, 300 мг/кг и 400 мг/кг

Fig. 2. Concentration of glucose and triacylglycerides in the blood of nonpregnant rats after a single intraperitoneal injection of tyloxapol at doses of 200 mg/kg, 300 mg/kg and 400 mg/kg

Примечания: ТАГ — триацилглицериды; ** — статистически значимые различия при $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Notes: TAG — triacylglycerides; ** — statistically significant differences at $p < 0.01$ compared with the control group.

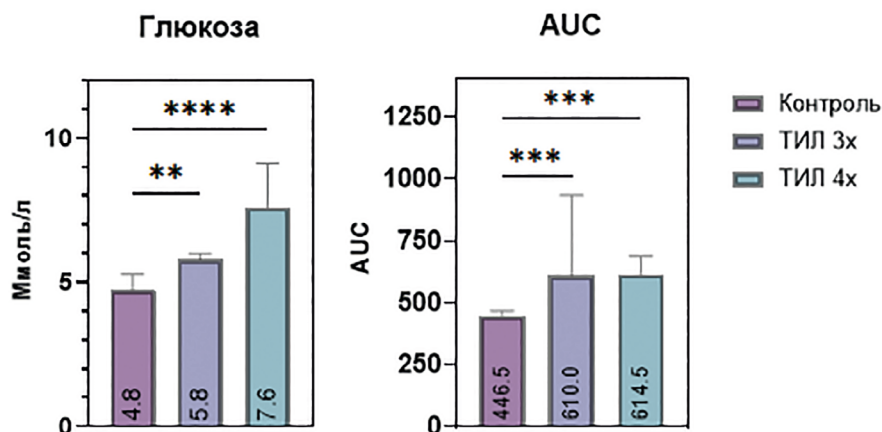


Рис. 3. Концентрация глюкозы в крови и площадь под кривой при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста беременным самкам крыс на 21-й день беременности

Fig. 3. Blood glucose concentration and area under the curve during an intravenous glucose tolerance test in pregnant female rats on the 21st day of pregnancy

Примечания: AUC — площадь под кривой; ** — статистически значимые различия при $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; *** — статистически значимые различия при $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; **** — статистически значимые различия при $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой.

Notes: AUC is the area under the curve; ** — statistically significant differences at $p < 0.01$ compared with the control group; *** — statistically significant differences at $p < 0.001$ compared with the control group; **** — statistically significant differences at $p < 0.0001$ compared with the control group.

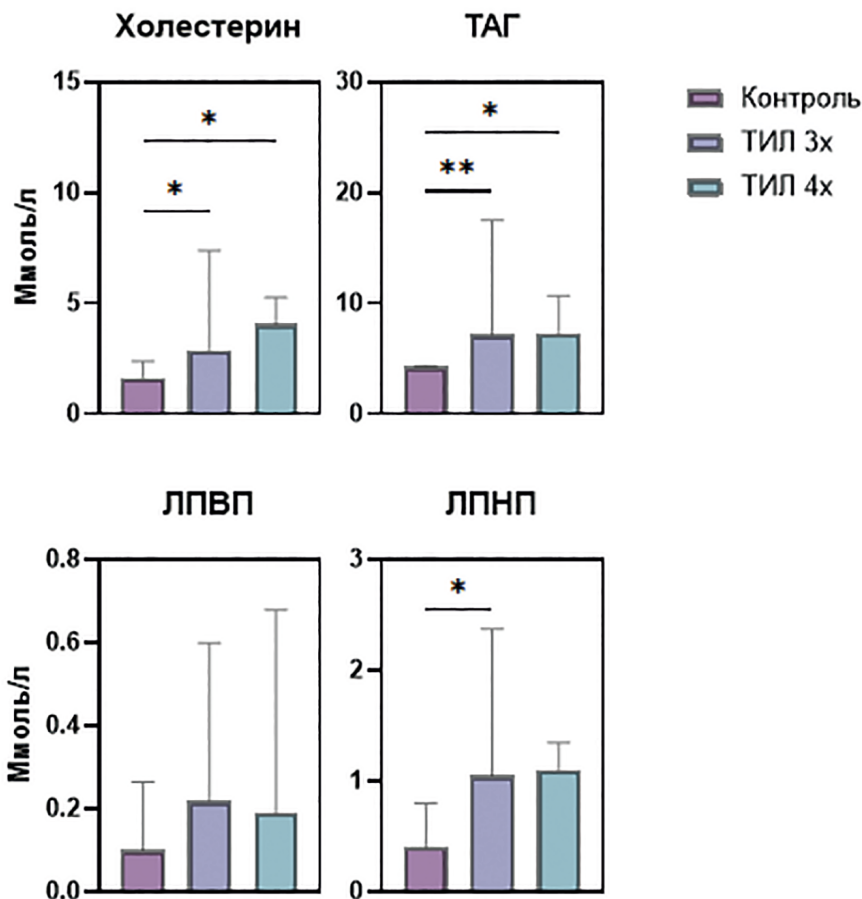


Рис. 4. Показатели липидного обмена беременных крыс на 21-й день беременности

Fig. 4. Indicators of lipid metabolism in pregnant rats on the 21st day of pregnancy

Примечания: * — статистически значимые различия при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** — статистически значимые различия при $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Notes: * — statistically significant differences at $p < 0.05$ compared to the control group; ** — statistically significant differences at $p < 0.01$ compared to the control group.

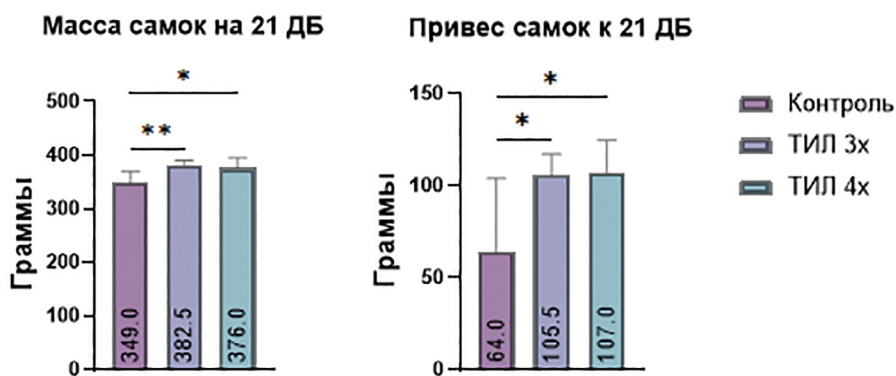


Рис. 5. Масса и привес беременных крыс к 21-му дню беременности

Fig. 5. Weight and weight gain of pregnant rats by the 21st day of pregnancy

Примечания: ДБ — день беременности; * — статистически значимые различия при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** — статистически значимые различия при $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Notes: ДБ is the day of pregnancy; * — statistically significant differences at $p < 0.05$ compared with the control group; ** — statistically significant differences at $p < 0.01$ compared with the control group.

ЛПВП, эти данные были статистически не значимы, при этом наблюдалось значимое увеличение концентрации ЛПНП в группе животных, получавших тилоксапол четырёхкратно (рис. 4).

Кроме того, содержание животных на ВКД в сочетании с тилоксаполом при всех использованных режимах введения приводило к достоверному увеличению массы тела с 1ДБ по 20ДБ по сравнению с контрольной группой (рис. 5).

Полученные данные согласуются с представлениями об этиопатогенезе ГСД, поскольку известно, что предшествующие беременности метаболические нарушения у женщин создают идеальные условия для развития ГСД [16]. На данный момент ГСД является наиболее часто встречающимся осложнением во время беременности, которое возникает в третьем, реже

во втором триместре беременности. В используемой нами модели ГСД применение только тилоксапола оказалось недостаточно эффективно для индукции устойчивой гипергликемии либо вызывало эмбриолетальность. Однако введение самкам тилоксапола на фоне ВКД, являющейся одним из этиологических факторов, моделирует приходящую на поздних сроках беременности гипергликемию.

Заключение / Conclusion

Полученные результаты свидетельствуют о возможности моделирования ГСД у крыс сочетанным применением тилоксапола и высококалорийной диеты. Данная биологическая модель может оказаться полезной для поиска средств профилактики и лечения ГСД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Соломина А. С., Дурнев А. Д. — разработка дизайна исследования; Соломина А. С., Качалов К. С., Родина А. В. — руководили доклиническим этапом исследования; Качалов К. С. — статистическая обработка полученных результатов; Качалов К. С., Соломина А. С., Родина А. В. — оформление рукописи; все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Solomina AS, Durnev AD — development of the study design; Solomina AS, Kachalov KS, Rodina AV — led the preclinical stage of the study; Kachalov KS — statistical processing of the results; Kachalov KS, Solomina AS, Rodina AV — design of the manuscript; all authors participated in the discussion of the results.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Качалов Кирилл Сергеевич — аспирант, м. н. с. отдела лекарственной токсикологии лаборатории генетической и репродуктивной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kachalov_ks@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1340-5034>

РИНЦ SPIN-код: 2992-6789

Kirill S. Kachalov — Postgraduate student, Junior Research Scientist Department of Medicinal Toxicology of the Laboratory of Genetic and Reproductive Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: kachalov_ks@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1340-5034>

RSCI SPIN code: 2992-6789

Соломина Анна Сергеевна — к. б. н., в. н. с. отдел лекарственной токсикологии лаборатории генетической и репродуктивной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

e-mail: solomina_as@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-4993>

РИНЦ SPIN-код: 7475-9613

Anna S. Solomina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Research Officer Department of Medicinal Toxicology of the Laboratory of Genetic and Reproductive Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: solomina_as@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-4993>

RSCI SPIN code: 7475-9613

Родина Анастасия Владимировна — ведущий инженер отдела лекарственной токсикологии лаборатории репродуктивной и генетической токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
e-mail: rodina_av@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4238-050X>
РИНЦ SPIN-код: 1254-7322

Дурнев Андрей Дмитриевич — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: durnev_ad@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0912-7684>
РИНЦ SPIN-код: 8426-0380

Anastasia V. Rodina — Senior researcher Department of Medicinal Toxicology of the laboratory of drug toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: rodina_av@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4238-050X>
RSCI SPIN code: 1254-7322

Andrei D. Durnev — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: durnev_ad@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0912-7684>
RSCI SPIN code: 8426-0380

Список литературы / References

- McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jul 11;5(1):47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
- Соломина А. С., Родина А. В., Качалов К. С., и др. Оценка перспективы использования модели гестационного сахарного диабета для поиска средств фармакологической коррекции нарушений у потомства крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):45-53. [Solomina AS, Rodina AV, Kachalov KS, et al. Evaluating the prospects of using gestational diabetes mellitus model to find means of pharmacological correction of the disorders in rat offspring. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(2):45-53. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-2-45-53.
- De Sousa JA, Pereira P, Allgayer MDC, et al. 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.
- Moacir Couto de Andrade Júnior. Lipoprotein Lipase: A General Review. *Insights Enzym Res*. 2018;2(1.3):1-14. doi: 10.21767/2573-4466.100013.
- 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 KS, Solomina AS, Rodina AV. Reproductive Disorders in Mothers and Offspring of Rats in Gestational Diabetes Modelled with a High-Calorie Diet in Combination with Tyloxapol. *Journal Biomed*. 2024;20(3E):191-196. (In Russ.)]. doi: 10.33647/2713-0428-20-3E-191-196.
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». [The Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 № 81 «Ob utverzhdenii pravil nadležashchei laboratornoi praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv». (In Russ.)]. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01211928/cncd_21112016_81. Ссылка активна на 15.02.2025.
- ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание). Межгосударственный стандарт: изд. офиц.: дата введения 2016-07-01. Москва: Стандартинформ. 2019. 13 с. [GOST 33215-2014 «Guidelines for accommodation and care of animals. Rules for the equipment of premises and the organization of procedures». (Reissue). Mezghosudarstvennyj. standart: izd. ofic.: data vvedeniya 2016-07-01. Moscow: Standartinform. 2019. (In Russ.)].
- ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». (Переиздание). Межгосударственный стандарт: изд. офиц.: дата введения 2016-07-01. Москва: Стандартинформ. 2019. 10 с. [GOST 33216-2014 «Guidelines for accommodation and care of animals. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits». (Reissue). Mezghosudarstvennyj. standart: izd. ofic.: data vvedeniya 2016-07-01. Moscow: Standartinform. 2019. (In Russ.)].
- vivariumlab.ru [Internet]. Корма и оборудование для лабораторных животных. Доступно по: <http://vivariumlab.ru/>. Ссылка активна на 15.02.2025.
- aquaphor.ru [Internet]. Российская компания Акфафор. Доступно по: <https://www.aquaphor.ru/>. Ссылка активна на 15.02.2025.
- Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л. и др. Методические указания по доклиническому изучению пероральных лекарственных средств для лечения сахарного диабета. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. / Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К. 2012. С. 673. [Spasov AA, Voronkova MP, Snigur GL, et al. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu peroral'nykh lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya sakharnogo diabeta. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv*. Part 1. Mironov AN, editor. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)].
- dia-m.ru [Internet]. Российская компания Диаэм. Доступно по: <https://www.dia-m.ru/>. Ссылка активна на 15.02.2025.
- diacntru.com [Internet]. Забота о людях, страдающих сахарным диабетом. Доступно по: <https://diacntru.com/>. Ссылка активна на 15.02.2025.
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., Маевский Е.И. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К. 2012. [Sergienko VI, Bondareva IB, Maevskii EI. Metodicheskie rekomendatsii po statisticheskoj obrabotke rezul'tatov doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv*. Mironov AN, editor. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)].
- Качалов К.С., Соломина А.С., Родина А.В., и др. Индукция гипергликемии и сопутствующих биохимических и генотоксических изменений у мышей разных линий тилоксаполом. *Молекулярная медицина*. 2024;(3):45-52. [Kachalov KS, Solomina AS, Rodina AV, et al. Induction of hyperglycemia and accompanying biochemical and genotoxic changes in mice of different strains by tyloxapol. *Molekulyarnaya meditsina*. 2024;(3):45-52. (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2024-03-07.
- Habibi N, Mousa A, Tay CT, et al. Maternal metabolic factors and the association with gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 Jul;38(5):e3532. doi: 10.1002/dmrr.3532.