



GLP-PLANET  
28.06.2023-30.06.2023 г. Санкт-Петербург



## Дизайн диабетической эректильной дисфункции. Особенности и «подводные камни»

Матичина Алена Алексеевна  
Научный сотрудник отдела специфической токсикологии и фармакодинамики

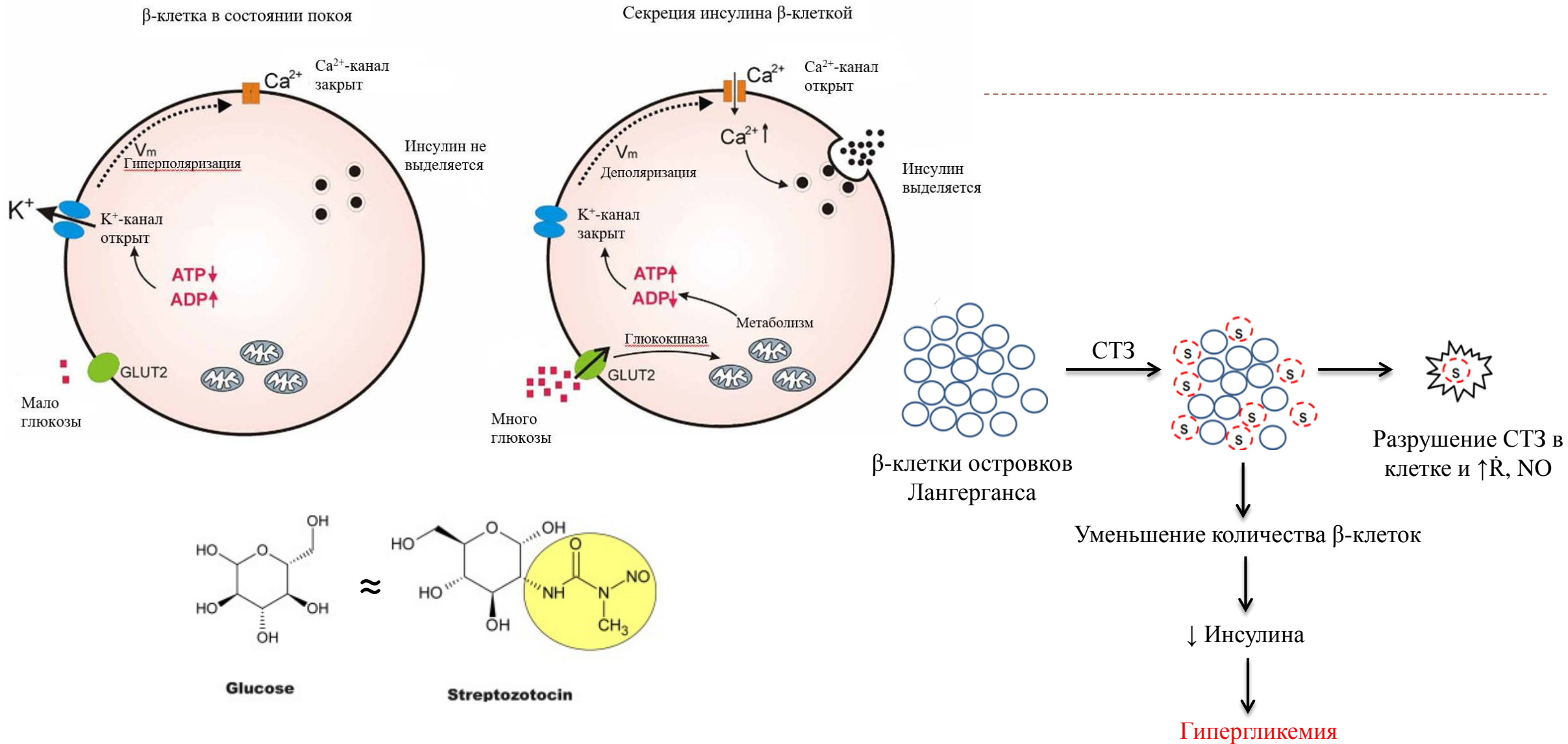
# Актуальность

---

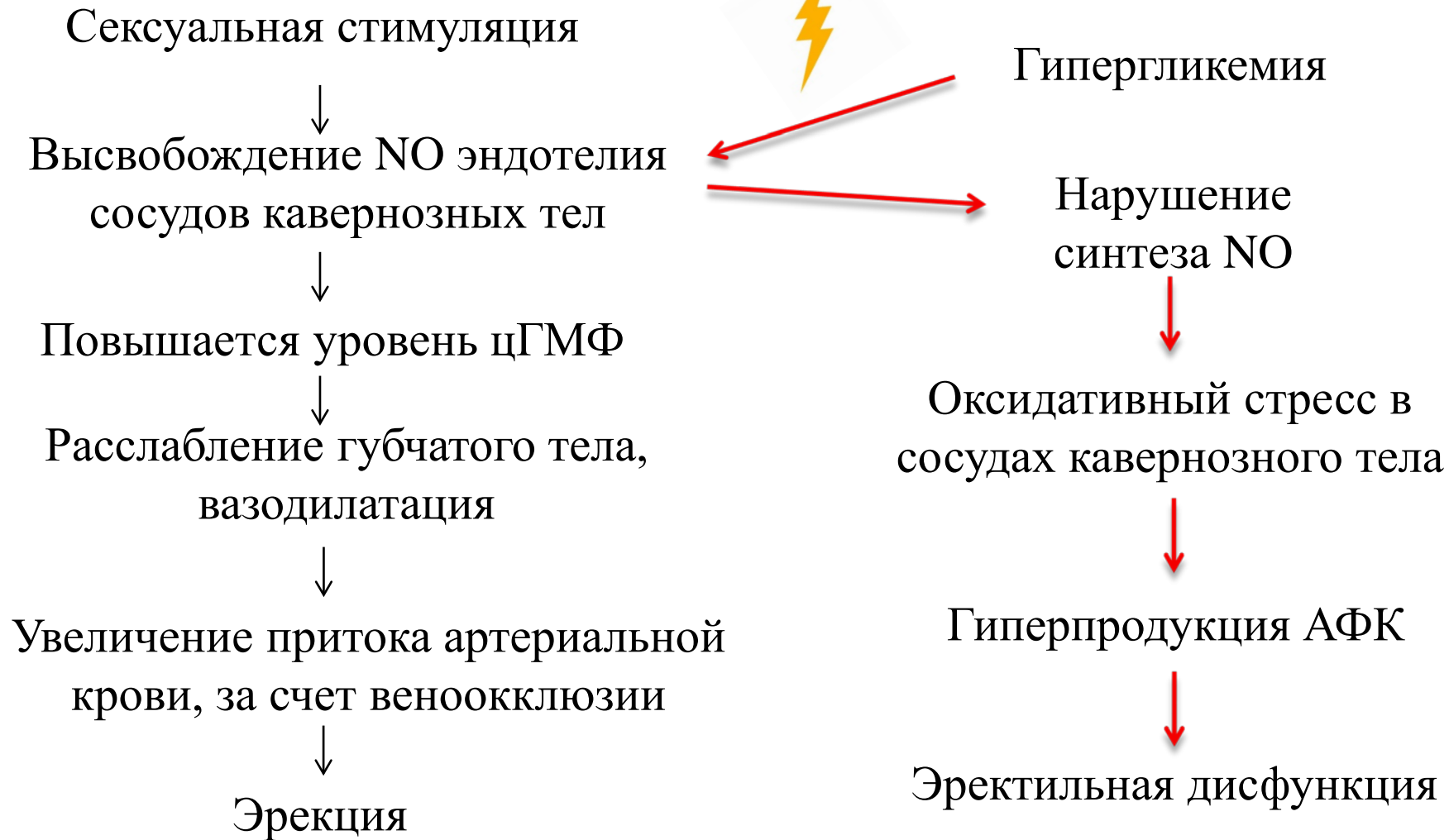
► Встречаемость эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин с СД колеблется от 20% до 90% в различных исследованиях. При этом мужчины с СД сталкиваются с проблемой ЭД на 10–15 лет раньше, чем мужчины без диабета.



1. Jumani, D. K., Patil, O. (2020). *Erectile dysfunction in diabetes mellitus: a review. Journal of Diabetology*, 11(1), 1.
2. Cannarella, R., et. al. (2021). *Erectile Dysfunction in Diabetic Patients: From Etiology to Management. Diabetology*, 2(3), 157-164

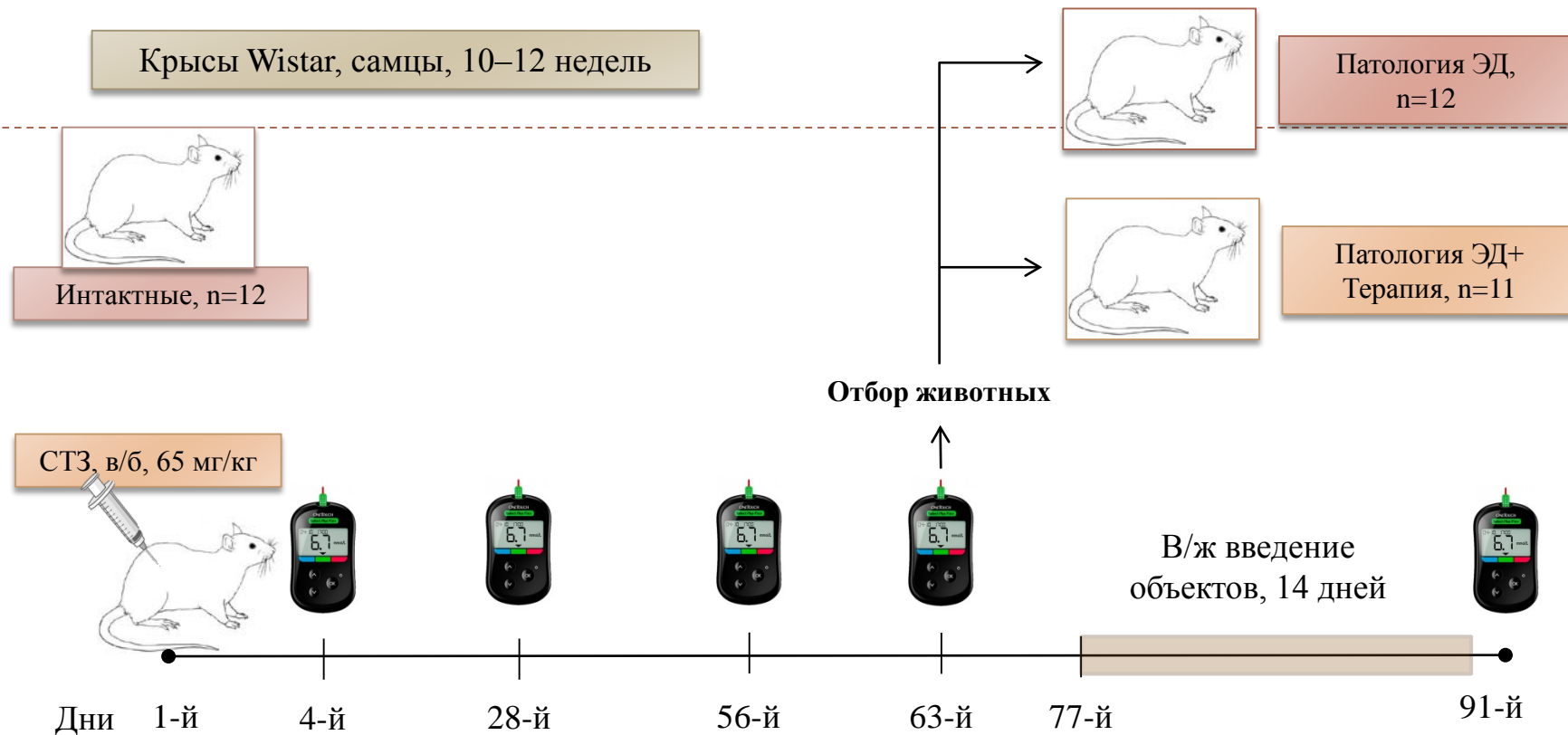


1. Streptozotocin-Induced Diabetic Model. – URL: <https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/therapeutics/streptozotocin-stz-induced-diabetic-model.htm> (дата обращения 06.2023 г.; модификация)



1. Jumani, D. K., Patil, O. (2020). Erectile dysfunction in diabetes mellitus: a review. *Journal of Diabetology*, 11(1), 1.

# Дизайн



## Стратификация животных:

- Уровень глюкозы >16,7 ммоль/л
- Уровень гликозилированного гемоглобина >3,81%

## Оцениваемые показатели:

- Масса тела, уровень глюкозы и гликозилированный гемоглобин
- Уровень тестостерона (фон, после введения объектов терапии)
- Половое поведение самцов;
- Интракавернозное и среднее артериальное давление.



# Особенности и «подводные камни»

Sigma-Aldrich

www.sigmaaldrich.com

## ► Формирование СТЗ-диабета:

«+»:

Относительно легкая индукция – внутривентральное введение СТЗ

Мало манипуляций – мониторинг общего состояния животных, массы тела, уровня глюкозы

Длительная гипергликемия

Стратификация по уровню глюкозы, гликозилированному гемоглобину и другим необходимым показателям

«-»:

Цитратный буфер (носитель СТЗ) с рН 4,5

При использовании носителя с рН выше 4,5 происходит разрушение СТЗ.

Период полураспада СТЗ – 5-15 минут

Следовательно, необходимо выполнить введение в течении 15 минут.

Вариабельность диабетогенного действия в зависимости от серии, производителя СТЗ

## ПАСПОРТ БЕЗОПАСНОСТИ

в соответствии с Постановлением (EU) No. 1907/2006

Версия 6.6

Дата Ревизии 11.03.2021

Дата печати 08.06.2023

### РАЗДЕЛ 1: Идентификация химической продукции и сведения о производителе или поставщике

#### 1.1 Идентификаторы продукта

Название продукта : Стрептозоцин

Продукт # : S0130

Марка : Sigma

REACH № : Данное вещество не имеет регистрационного номера, так как регистрация не р тоннаж не требует регистрации или регистрация предусмотрена для болеепозд

CAS-Номер. : 18883-66-4

#### 1.2 Установленные рекомендуемые и не рекомендуемые области применения вещества или смеси

Сферы применения : Лабораторные химикаты, Производство веществ

#### 1.3 Данные о поставщике в паспорте безопасности

Компания : Merck Life Science LLC  
Valovaya 35  
115054 MOSCOW  
RUSSIAN FEDERATION

#### 7.2 Условия для безопасного хранения с учетом любых несовместимостей

##### Условия хранения

Хранить плотно закрытым. Держать вдали от нагрева и источников возгорания.

##### Стабильность при хранении

Рекомендуемая температура хранения  
-20 °C

1. Goyal S. N. et al. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes—a clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics // *Chemico-biological interactions*. – 2016. – Vol. 244. – P. 49-63.

2. Ковалева М.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Рекомендации по проведению тестирования диабетогенной активности стрептозотоцина. *Лабораторные животные для научных исследований*. – 2018. – №3. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-09>

# Особенности и «подводные камни»

«-»: Гибель на протяжении эксперимента, может достигать 50%.

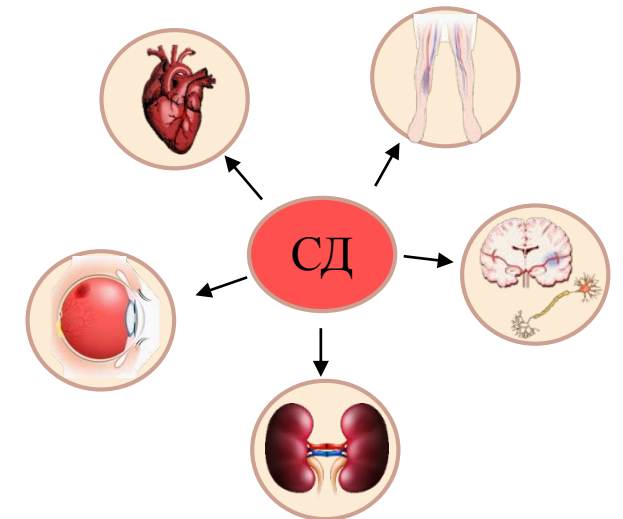
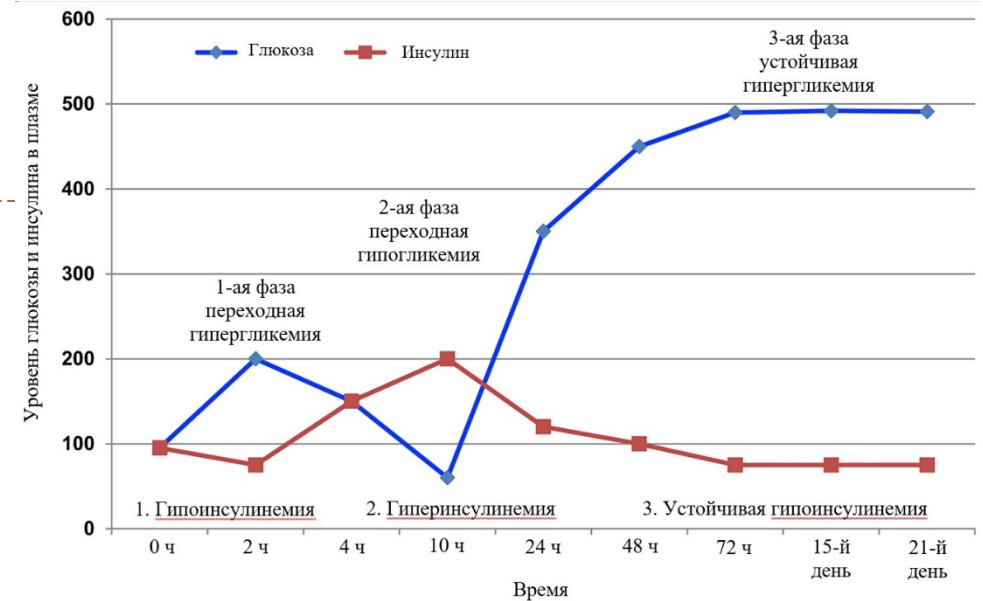
Смертность в острой фазе патологии, связанная с 3-фазным формированием гипергликемии. На этом этапе смертность можно уменьшить путем поения животных 10% раствором сахарозы в первые сутки после введения СТЗ.

Снижению смертности способствуют меры оптимизации содержания животных: частая смена подстилки, воздухообмен в боксе, контроль вредных веществ в воздухе, контроль непрерывного доступа к воде.

Индивидуальная чувствительность экспериментальных животных

Самки менее чувствительны к СТЗ (эстрадиол защищает панкреатические  $\beta$ -клетки от апоптоза, индуцированного окислительным стрессом). Среди самцов также выделяются животные с малой чувствительностью к действию СТЗ.

«+/-»: Много различных вторичных патологий



1. Goyal S. N. et al. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes—a clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics // *Chemico-biological interactions*. – 2016. – Vol. 244. – P. 49-63.



# Особенности и «подводные камни»

## ▶ Эректильная дисфункция:

«+»:

Стратификация по уровню тестостерона в крови

Доказуемость формирования эректильной дисфункции (прижизненные и посмертные способы)

Много аспектов экспериментальной патологии схожи с диабетической эректильной дисфункцией у людей:

- Низкое интракавернозное давление при эрекции
- Низкое либидо (половое поведение)
- Эндотелиальная дисфункция и полинейропатия

«-»:

Мало показателей формирования эректильной дисфункции: апоморфин-тест, уровень тестостерона, копулятивность.

Есть манипуляции, требующие больших ресурсов (времени, оборудования):

- Интракавернозное давление (ICP) и среднее артериальное давление (AP)
- Половое поведение самцов
- Вырезка кавернозного нерва для гистологического исследования

↓	↑
NO	Окислительный стресс
Эндотелиальная NOS	КПГ
Нейрональная NOS	Эндотелин В
Циклическая GMP	ФДЭ-5
Тестостерон	RhoA/Rho
МК семенников	АФК
МК простаты	Соединения+ТБК



# Особенности и «подводные камни»

## ▶ Интракавернозное давление:

- Метод заключался в постоянном измерении кровяного давления в сонной артерии и кавернозном теле при последовательных индукциях эрекции путем электростимуляции кавернозного нерва.
- Манипуляция состоит из:
  - ▶ Катетеризации сонной артерии
  - ▶ Электростимуляции кавернозного нерва
  - ▶ Катетеризации кавернозного тела

Выполняется под анестезией.

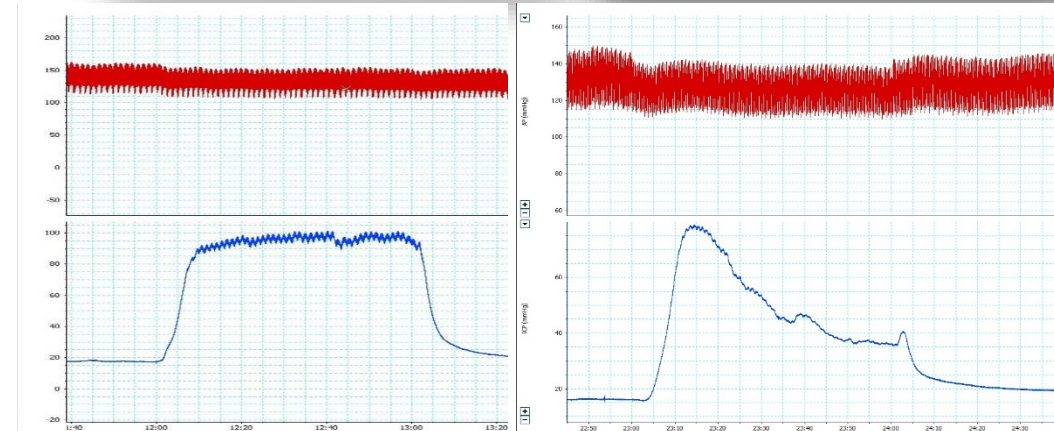
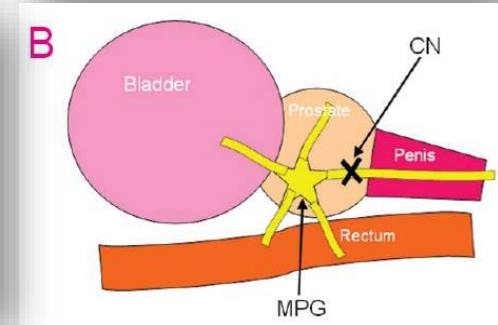
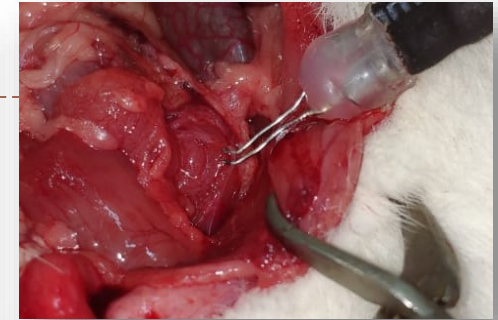


График AP (красный) и ICP (синий) интактного самца и самца с ЭД

# Особенности и «подводные камни»

## ▶ Интракавернозное давление:

- При условии, что у операторов есть опыт в данной манипуляции на >100 животных, и имея 1 комплект оборудования, за 1 рабочий день (8 часов с учетом перерывов) можно выполнить манипуляцию у 6 животных.
- Перечисленное оборудование требует определенных условий обслуживания при смене животных и время на наркотизацию каждого животного.

	Очистка	Калибровка		Σ время
SPR-407 Mikro-Tip®	0,8% Cidezyme® (J&J), комн. t°C, <u>15 мин.</u>	Физ. Раствор или дист. вода, 37°C, <u>30 мин</u>	Настройка в ПО	45-60 мин
MLT844	-	-		5-15 мин

## Половое поведение самцов

- Самки в эструсе. Для манипуляции необходимо отобрать самок с примерно одинаковым эстральным статусом – оценка вагинальных смывов.
- Индукция эструса с помощью ветеринарных препаратов для выполнения оценки полового поведения самцов по графику. Подтверждение эструса.
- Если при половом поведении самка не в состоянии эструса, результаты теста не корректно включать в анализ полового поведения самца.
- Необходимо учитывать циркадные ритмы половой активности животных.
- Оценка полового поведения может повлиять на уровень тестостерона, если отбор крови выполняли после теста.



# Планирование исследования диабетической эректильной дисфункции

## ► Что необходимо учитывать?

1. Интракавернозное давление

- У скольких животных выполнять?

2. Ступени запуска

- Сколько ступеней потребуется?

3. Интервал между ступенями

- Сколько дней потребуется (1-2-3 или неделя)?
- Время на промежуточные анализы биоматериала и манипуляции для подтверждения формирования патологии

4. Изначальное количество животных

- Сколько животных потребуется с учетом: А) Гибели;
- Б) Воспроизводимости СД и ЭД

5. Оптимизация графика манипуляций

- Необходимо закладывать возможность оптимального распределения манипуляций во времени

---

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**