

Г.А. Батищева¹, Е.Ю. Бибик², Е.С. Кетова³
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
(литературный обзор)

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России;

²Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки,

³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Воронеж».

Резюме. Несмотря на длительное существование сахарного диабета и его высокую распространенность среди населения, которая приобрела характер пандемии, остается много не изученных вопросов, касающихся как патофизиологии развития заболевания, так и методов профилактики и лечения [5,8,15,17,18]. Тем временем, сахарный диабет приводит к многочисленным негативным последствиям, снижая качество жизни, в некоторых случаях приводя к инвалидизации населения, экономическим потерям в здравоохранении [4,5,6,19,20]. Все это обуславливает необходимость углубленного изучения патогенеза сахарного диабета, средств его профилактики и комплексного лечения, приводит к созданию экспериментальных моделей [6,15,18]. В настоящее время существует большое число экспериментальных моделей, позволяющих изучать сахарный диабет 1 и 2 типа, средства их терапии: хирургические, генетические, химические, эндокринные, иммунные модели. Однако, все они имеют свои преимущества и недостатки, которые необходимо учитывать в эксперименте *in vivo* [8,13,14,15].

Ключевые слова: сахарный диабет, экспериментальные модели, аллоксан, стрептозотоцин, стероидный диабет.

Сахарный диабет (СД) – метаболическое расстройство, снижающее качество жизни, приводящее к инвалидизации населения и экономическим потерям в здравоохранении [5,6,8,15,17]. СД входит в четверку лидирующих неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, онкологические и заболевания дыхательной системы [5,13,20]. Его распространенность в последние годы приобрела характер пандемии. По данным ученых, к 2030 году будет 578 млн (10,2%) населения с данным заболеванием, к 2045 году это число увеличится до 700 млн (10,9%) человек в мире [5,6]. Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) превалирует, составляя 85-90% [15]. Однако, следует отметить, что фактическая распространенность СД2 еще выше, включая пациентов с не зарегистрированной гипергликемией [6,13,17].

Большую актуальность имеет изучение патогенеза СД, влияние окружающих факторов на его развитие, поиск средств профилактики и лечения [4,15,18,19,20]. Все это приводит к необходимости создания моделей СД 1 и 2 типа.

Существует большое число экспериментальных моделей, позволяющих изучать патофизиологию сахарного диабета 1 и 2 типа: хирургические, генетические, химические, эндокринные, иммунные.

Хирургические модели.

Хирургическая модель позволяет моделировать сахарный диабет 1 типа (СД1). При ее создании используется тотальное или частичное удаление поджелудочной железы, приводящее к абсолютному дефициту инсулина [15]. С одной стороны, это наиболее оптимальный способ моделирования СД1, однако, он имеет ряд ограничивающих факторов: риск летальности животных после операции, большая сложность самого оперативного вмешательства, вероятность возникновения ряда послеоперационных осложнений, экскреторная недостаточность поджелудочной железы, которую нельзя

предупредить. Кроме этого, определенные сложности вызывает способность поджелудочной железы к естественной регенерации с течением времени [15,17].

Генетические модели.

Создание генетических моделей СД основано на существовании грызунов с мультифакториальной предрасположенностью к данному заболеванию, которое индуцируется под влиянием различных факторов, в том числе изменения температурного режима, характера питания, инфекционных триггеров. К спонтанному развитию СД1 способны такие линии животных, как мыши NOD и крысы BB [2,4,15].

Мыши Non-Obese Diabetes представляет собой модель диабета без ожирения. В возрасте 3-4 недель вокруг островков Лангерганса поджелудочной железы этих животных развивается инфильтрат из моноклеарных клеток, далее инсулит прогрессирует, приводя к полной деструкции β -клеток. В основе данного разрушения лежит аутоиммунный ответ лимфоцитов. Каскад воспалительных реакций запускают Т-лимфоциты в ответ на аутоантиген к CD4+, презентуемый антигенпредставляющими клетками. Конечное повреждение β -клеток опосредуется в основном CD8+ Т-лимфоцитами. Данные реакции приводят к развитию абсолютного дефицита инсулина, а, следовательно, гипергликемии и глюкозурии [2,15,17].

Необходимо отметить, что заболеваемость СД1 имеет мультифакториальную этиологию и зависит от наложения определенных условий на генетическую предрасположенность, что объясняет изменчивость в распространенности СД у этого вида животных [15,17].

Крысы BioBreeding rats подобно мышам NOD подвержены возникновению СД1 вследствие иммунной атаки островков Лангерганса поджелудочной железы Т-, В-лимфоцитами, макрофагами и естественными киллерами, что приводит к развитию инсулита. К побочным влияниям данного каскада аутоиммунных реакций относится лимфопения, которая отмечается у животных с рождения [15].

Как мыши NOD, так и крысы BB, кроме влияния на поджелудочную железу, испытывают на себе развитие широкого спектра аутоиммунной патологии [15].

Генетические модели СД обладают своими преимуществами и недостатками. Положительные стороны данного метода моделирования – отсутствие хирургических манипуляций и связанных с ними рисков, высокая заболеваемость, возможность применения модели для долгосрочного исследования. К отрицательным сторонам данных моделей относится высокая стоимость, строгие условия для содержания вивария, развитие сопутствующих аутоиммунных заболеваний [15].

Химические модели.

Химические модели сахарного диабета предполагают использование химических агентов, повреждающих β -клетки поджелудочной железы. Наибольшее распространение получили такие соединения, как аллоксан и стрептозотоцин, являющиеся цитотоксическими аналогами глюкозы [15,16].

Аллоксан – производное пиримидина (2,4,5,6-тетраоксипиримидин, 5,6-диоксиурацил), продукт распада мочевой кислоты, в результате действия которого наблюдается некроз β -клеток поджелудочной железы, приводящий к инсулинопении.

Аллоксан – соединение с глюкозоподобной структурой, которое при взаимодействии с транспортером глюкозы 2-го типа имеет способность поступать в β -клетки поджелудочной железы в неограниченном количестве. Далее возникает каскад реакций, приводящий к снижению продукции АТФ и подавлению глюкозоиндуцированной секреции инсулина. Также аллоксан имеет цитотоксическое действие, ведущее к постепенному повреждению β -клеток. Спустя некоторое время способность к секреции инсулина полностью утрачивается [16,17].

По данным различных авторов, диабетогенная доза аллоксана для крыс колеблется между 100 и 200 мг/кг, оптимальным является парентеральное введение (внутривенно, внутривентриально или подкожно) [15,16].

Таким образом, можно сделать заключение, что аллоксановая модель сахарного диабета имеет следующие положительные стороны: низкая стоимость модели, высокая заболеваемость среди животных, достигающая 80%, и получение гипергликемии в течение 2-3х суток. Недостатки модели представлены гепато- и нефротоксичностью, высокой летальностью, дополнительным формированием инсулинорезистентности тканей, что приводит к присоединению относительного дефицита инсулина [15].

В настоящее время также часто используется для создания экспериментального сахарного диабета модель, связанная с введением стрептозотоцина [2,15,16].

Стрептозотоцин – аналог нитрозомочевины, проникновение которого в β -клетки поджелудочной железы осуществляется подобно аллоксану и связано с транспортером глюкозы 2-го типа. Однако, механизм разрушения островкового аппарата поджелудочной железы животных у данного соединения отличен. Его реализация связана со снижением содержания АТФ в клетках и ингибированием секреции инсулина, отрицательным влиянием внутриклеточного оксида азота, разрушительным действием активных форм кислорода. Каскад данных реакций постепенно приводит к гибели β -клеток поджелудочной железы [2,15,16].

Животные разных видов, а также различной гендерной принадлежности внутри одного вида имеют свою чувствительность к соединению. Этим объясняется различие в дозах, используемых для моделирования диабета, однако эффективная кратность и способ введения определены – однократно, парентерально.

Следует отметить, что в отличие от аллоксана, стрептозотоцином можно добиться существенно меньшей деструкции β -клеток [2,15].

Стрептозотоциновая модель приемлема по стоимости, обладает меньшей гепато- и нефротоксичностью, позволяет создать долгосрочную модель для изучения. Сложности и недостатки в ее использовании связаны с онкогенным действием стрептозотоцина, возможностью спонтанного выздоровления, в связи с формированием инсулиномы, видовая и гендерная специфичность, а также присоединение инсулинорезистентности тканей, что обуславливает смешанность типов диабета [2,5,16].

Эндокринные модели.

При создании эндокринных моделей СД может использоваться длительное введение гормонов аденогипофиза, соматотропного гормона (СТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), введение глюкокортикоидов [1,3,8,13,14].

Модель стероидного СД основана на применении глюкокортикоидов (ГК) – преднизолона (метилпреднизолона) или дексаметазона. Диабетогенная активность ГК показана в эксперименте у разных животных. Влияя на все метаболические процессы, они стимулируют активацию глюконеогенеза и отложение гликогена в печени, развитие инсулинорезистентности тканей и стойкой гипергликемии [10-14]. С течением времени наблюдается поражение β -клеток поджелудочной железы, что способствует снижению выработки инсулина. Затрагивая белковый, липидный и минеральный обмен, глюкокортикоиды приводят к распаду белков и образованию аминокислот, гипернатриемии и, как следствие, возникновению периферических отеков, гипокалиемии и гипокальциемии, что проявляется спазмом мышц и утомляемостью, дислипидемии за счет гиперхолестеринемии [1,3,7,12,13].

Для моделирования стероидного СД наиболее оптимальным, по мнению различных ученых, является внутрибрюшинное введение дексаметазона в дозировке 125 мкг/кг длительностью 13 суток [13].

У животных с дексаметазоновым диабетом помимо гипергликемии, выявляемой лабораторно, наблюдается стойкое изменение поведения: полидипсия, полиурия, агрессивность, объясняемая возникновением стероидного психоза. Обращает на себя внимание алопеция, незаживаемость ран, нарушение координации движений, которое можно связать со снижением зрения [13,14].

Все это является проявлением стойких метаболических нарушений со всем спектром сопутствующих осложнений.

Иммунные модели.

Способом создания иммунной модели является введение животным антител против инсулина, что позволяет моделировать патогенетически обоснованный СД [15].

Также при доклинических исследованиях используется сочетание различных моделей, например, высокожировая диета и введение низкодозированного стрептозотоцина [9]. С помощью этой модели у животных развивается периферическая инсулинорезистентность, ведущая к относительному дефициту инсулина, нарушение липидного и белкового обмена, что соответствует патогенетически обоснованной картине СД2 [6,9,11,20]. Данная модель по стоимости приемлема и в полной мере может использоваться для изучения патогенеза и комплексного лечения СД2.

Заключение.

Доклинические исследования имеют колоссальное значение в изучение патофизиологии СД. В настоящее время существует большое разнообразие моделей, имеющих свои преимущества и недостатки, созданных для изучения патогенеза, профилактики и лечения СД. Модели имеют отличия по способу и точкам приложения, по стоимости и сложности, возникающим в ходе эксперимента. Однако, все они необходимы, поскольку показывают различные стороны в патогенезе СД человека, механизмы которого до конца воспроизвести в эксперименте пока не получается. До сих пор остается актуальной разработка новых подходов к моделированию СД, а также изучения эффективности различных лекарственных препаратов.

Литература.

1. Артемова Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях / Е.В. Артемова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – 14(2). – С.48-52.
2. Байрашева В.К. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте / В.К. Байрашева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С.14-19.
3. Виноградская О.И., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии / О.И. Виноградская, Д.В. Липатов, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – Т. 8 (3). – С. 52-58.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2016; 1. – С.36-44.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов и [др.] // Сахарный диабет. – 2018. – 21(3). – С.144-159.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016; 19(2). – С.104-112.
7. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез / А.И. Ершова и [др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019; 24 (5). – С.74-81.
8. Иванова П.А., Багатурия Г.О., Василевский Д.И. Экспериментальные модели сахарного диабета 2-го типа с целью последующего моделирования бариатрических операций на кроликах породы шиншилла (обзор литературы) / П.А. Иванова, Г.О. Багатурия, Д.И. Василевский // Медицинский журнал «Forcipe». – Т.3, №4. – 2020. – С.41-47.
9. Кайдаш О.А., Иванов В.В., Венгеровский А.И., Буйко Е.Е., Щепеткин И.А. Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа у крыс, вызванная диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином в низкой дозе. / О.А. Кайдаш и [др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – 19(2). – С.41-47.
10. Кобылянский В.И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ / В.И. Кобылянский // Проблемы эндокринологии, научно-практический рецензируемый журнал Probl Endokrinol (Mosk). – 2021; 67(2). – С.93–101.
11. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. / М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // Сообщение 3: экспериментальный сахарный диабет. Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – №3. – С.78-84.
12. Нуруллина Г.И. Пульс-терапия глюкокортикоидами и состояние углеводного обмена при ревматических заболеваниях / Г.И. Нуруллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94 (6). – С. 920-923.
13. Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Тарасова А.В. и [др.] Перспективные разработки новых лекарственных препаратов в условиях пандемии Covid-19 для пациентов, находящихся в группе риска / Д.А. Тильченко и [др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – №88. – С.27-37.
14. Шокина С.В., Уланова Т.В., Зиняков Д.А. Изучение фармакологической гипогликемической активности липосомальных форм производных 3-гидроксипиридина на модели стероидного диабета / С.В. Шокина, Т.В. Уланова, Д.А. Зиняков // Медицинские науки. Патологическая физиология. – №3 (51). – 2019. – С.157-165.
15. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа / М.И. Ярмолинская и [др.] // Журнал акушерства и женских

болезней. – 2019. – Т. 68, № 2. – С.109–118.

16. 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 // *Journal of Zhejiang University-Science B.* – 2018. – 19(7). – P.559-569.

17. Broos B., Charleer S., Bolsens N., et [al.] Diabetes knowledge and metabolic control in type 1 diabetes starting with continuous glucose monitoring // *FUTURE-PEAK. J Clin Endocrinol Metab.* – 2021;106. – P. 3037-3048.

18. Garber A.J. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts // *Diabetes Obes Metab.* – 2014;16. – P.193–205.

19. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology and Management of Obesity // *N Engl J Med.* – 2017; 376(3). – P. 254-266.

20. Pucci A., Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects // *Can J Cardiol.* – 2015; 31. – P.142-152.

Abstract.

G.A. Batishcheva¹, E.Yu. Bibik², E.S. Ketova³

EXPERIMENTAL MODELS OF DIABETES MELLITUS (LITERARY REVIEW)

Voronezh State Medical University

Despite the long existence of diabetes mellitus and its high prevalence among the population, which has acquired the character of a pandemic, there are still many unexplored questions regarding both the pathophysiology of the development of the disease and methods of prevention and treatment [5,8,15,17,18]. Meanwhile, diabetes mellitus leads to numerous negative consequences, reducing the quality of life, in some cases leading to disability of the population, economic losses in health care [4,5,6,19,20]. All this necessitates an in-depth study of the pathogenesis of diabetes mellitus, means of its prevention and complex treatment, and leads to the creation of experimental models [6,15,18]. Currently, there are a large number of experimental models that allow the study of type 1 and type 2 diabetes mellitus, the means of their therapy: surgical, genetic, chemical, endocrine, immune models. However, all of them have their own advantages and disadvantages, which must be taken into account in an in vivo experiment [8,13,14,15].

Keywords: diabetes mellitus, experimental models, alloxan, streptozotocin, steroid diabetes.

References.

1. Artemova E.V. Features of the synthesis, activation and deactivation of glucocorticoids. Biological role of cortisol in metabolic disorders / E.V. Artemova // *Obesity and metabolism.* – 2017. – 14(2). – P.48-52.

2. Bayrasheva V.K. Modeling of diabetes mellitus and diabetic nephropathy in experiment / V.K. Bayrasheva // *Modern problems of science and education.* – 2015. – №4. – P.14-19.

3. Vinogradskaya O.I., Lipatov D.V., Fadeev V.V. Safety of various modes of pulse therapy with methylprednisolone in the treatment of endocrine ophthalmopathy / O.I. Vinogradskaya, D.V. Lipatov, V.V. Fadeev // *Clinical and experimental thyroidology.* – 2012. – V. 8 (3). – P. 52-58.

4. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. Obesity management strategy: results of the All-Russian observational program "PrimaVera" / I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, T.I. Romantsova // *Obesity and metabolism.* – 2016; 1. – P.36-44.

5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017 / I.I. Dedov et [al.] // *Diabetes mellitus.* – 2018. – 21(3). – P.144-159.

6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study) / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, G.R. Galstyan // *Diabetes mellitus.* – 2016; 19(2). – P.104-112.

7. Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis / A.I. Ershova et [al.] // *Russian Journal of Cardiology.* – 2019; 24(5). – P.74-81.

8. Ivanova P.A., Bagaturia G.O., Vasilevsky D.I. Experimental models of type 2 diabetes mellitus for the purpose of subsequent modeling of bariatric operations on chinchilla rabbits (literature review) /

- P.A. Ivanova, G.O. Bagaturia, D.I. Vasilevsky // Medical journal "Forcipe". – V.3, №4. – 2020. – P.41-47.
9. Kaydash O.A., Ivanov V.V., Vengerovsky A.I., Buyko E.E., Schepetkin I.A. The experimental model of type 2 diabetes mellitus caused by a high-fat diet with low-dose streptozotocin in rats / O.A. Kaydash et [al.] // Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – 19(2) – P.41-47.
10. Kobylyansky V.I. The role of contra-insular hormones in the regulation of glucose homeostasis and the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in COPD / V.I. Kobylyansky // Problems of Endocrinology, scientific and practical peer-reviewed journal Probl Endokrinol (Mosk). – 2021; 67(2). – P.93–101.
11. Makarova M.N., Makarov V.G. Diet-induced models of metabolic disorders. / M.N. Makarova, V.G. Makarov // Message 3: experimental diabetes mellitus. Laboratory animals for scientific research. – 2018. – №3. – P.78-84.
12. Nurullina G.I. Pulse therapy with glucocorticoids and the state of carbohydrate metabolism in rheumatic diseases / G.I. Nurullina // Kazan medical journal. – 2013. – V. 94 (6). – P. 920-923.
13. Tilchenko D.A., Bibik E.Y., Tarasova A.V. et [al.] Promising developments of new drugs in the context of the covid-19 pandemic for patients at risk / D.A. Tilchenko et [al.] // Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye. – 2022. – №88. – P.27-37.
14. Shokina S.V., Ulanova T.V., Zinyakov D.A. The study of the pharmacological hypoglycemic activity of liposomal forms of 3-hydroxypyridine derivatives in the model of steroid diabetes / S.V. Shokina, T.V. Ulanova, D.A. Zinyakov // Medical Sciences. Pathological physiology. – №3 (51). – 2019. – P.157-165.
15. Yarmolinskaya M.I., Andreeva N.Yu., Abashova E.I., Misharina E.V. Experimental models of type 1 diabetes mellitus / M.I. Yarmolinskaya et [al.] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2019. – V.68, №2. – P.109-118.
16. 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 // Journal of Zhejiang University-Science B. – 2018. – 19(7). – P.559-569.
17. Broos B., Charleer S., Bolsens N., et [al.] Diabetes knowledge and metabolic control in type 1 diabetes starting with continuous glucose monitoring // FUTURE-PEAK. J Clin Endocrinol Metab. – 2021;106. – P. 3037-3048.
18. Garber A.J. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts // Diabetes Obes Metab. – 2014;16. – P.193–205.
19. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology and Management of Obesity // N Engl J Med. – 2017; 376(3). – P. 254-266.
20. Pucci A., Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects // Can J Cardiol. – 2015; 31. – P.142-152.

Сведения об авторах: Батищева Галина Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, bat@mail.ru; Кетова Елена Сергеевна, врач-эндокринолог УЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Воронеж», ketova_elena@mail.ru; Бибики Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. каф. фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», helen_bibik@mail.ru.