

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МОДЕЛИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ

Иброхимова Лобар Иброхимовна

Ассистент, Кафедры анатомии, патологической анатомии,

Нажимова Зиёдахон Носир кизи

**Студентка, Ташкентского педиатрического медицинского
института,**

Умаров Мирзохиджон Шухратжон угли

Студент, Ташкентского педиатрического медицинского института,

Исмоилов Мирзобек Азамат угли

Студент, Ташкентского педиатрического медицинского института.

Аннотация: Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний человека. По данным эпидемиологов, в индустриально развитых странах распространенность этой патологии достигает 10-15%. Однако значительная часть случаев СД протекает без очевидных клинических симптомов и остается нераспознанным в течение длительного времени. В результате, СД выявляется уже на стадии тяжелых, необратимых поздних осложнений, которые могли бы быть успешно предотвращены при своевременном начале лечения. Например, в Узбекистане в 2019 г. официально зарегистрировано около 455 тысч. больных СД.

Ключевые слова: бета-клетки, патогенез, сахарный диабет, стрептозотоцин, экспериментальные лабораторные животные.

Актуальность: Сахарный диабет (СД) является мировой медико-социальной проблемой и приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира. Распространенность СД в настоящее время достигла катастрофических масштабов, удваиваясь каждые 10-15 лет и приобретая характер неинфекционной эпидемии. Большая часть случаев СД (70-85%) приходится на 2 тип. По данным экспертов

Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation, IDF) в настоящее время на нашей планете насчитывается 415 млн. больных СД, что составляет 8,8% от населения Земли, у половины из них СД не диагностирован. Учитывая темпы распространения этого заболевания, эксперты IDF прогнозируют, что количество больных СД к 2040 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 635 млн. человек, т.е. будет болеть каждый 10-й взрослый житель планеты (IDF, 2015). Еще более стремительно увеличивается доля населения с предиабетом (нарушением толерантности к глюкозе), их численность уже сейчас составляет более 415 млн. человек, а к 2040 г. увеличится до 571 млн. человек.

Цель: Изучение патогенеза сахарного диабета при экспериментальной модели на лабораторных грызунов.

Материал и методы: В Японии получили линию мышей NOD – это так называемые Non Obese Diabetic mice – мыши с диабетом без ожирения. Эти мыши, наряду с другими грызунами, такими, как мыши АКТА, биобридинговые (BB) крысы, крысы LEW.1AR1 и др., характеризуются способностью к спонтанному развитию аутоиммунного диабета. В основе спонтанного развития сахарного диабета, по всей видимости, лежит генетическая мутация, влияющая на селекцию Т-лимфоцитов и приводящая к нарушению механизмов контроля ауто толерантности. Последние 25 лет в качестве модели спонтанного аутоиммунного сахарного диабета 1 типа наиболее широко используются мыши линии NOD, иммунологические характеристики которых сходны с характеристиками при инсулинзависимом СД1 у человека. Через 3–4 недели после рождения у этих мышей развивается инсулит. На этой преддиабетической стадии панкреатические островки инфильтрированы преимущественно CD4+ и CD8+ лимфоцитами. Инсулит вызывает разрушение β -клеток, но еще на 10–14 неделе поджелудочная железа этих животных вырабатывает до 80% инсулина, и диабет у них может развиваться до 30-недельного возраста. У мышей NOD диабет чаще встречается у самок (55–80%), в то время как в большинстве колоний

заболевают 10–20% самцов. Для мышей линии NOD характерно проявление типичных клинических симптомов СД (гипергликемия, глюкозурия, полидипсия и полиурия), но у них не развивается кетоацидоз и, если не вводить эндогенный инсулин, то через 2–4 недели после заболевания животные погибают в результате обезвоживания, а не от кетоацидоза. У мышей NOD многие гены связаны с предрасположенностью к СД1, и важную роль в этом процессе, как и у людей, играют аллели МНС. Однако МНС класса II, придающие устойчивость или восприимчивость к заболеванию, у мышей линии NOD отличаются по структуре от МНС класса II человека.

Результаты исследования: Отличия иммунной системы грызунов и человека связаны, в первую очередь, с главным комплексом гистосовместимости (МНС). Пересадка человеческих иммунных клеток и тканей иммунодефицитным мышам позволяет получать перспективные мышинные модели, используемые для изучения естественных человеческих иммунных реакций. Экспериментальные модели сахарного диабета пытались улучшить, используя для этой цели «гуманизированных» трансгенных мышей, экспрессирующих предрасполагающие к диабету человеческие молекулы МНС класса II. Созданы новые линии мышей с иммунодефицитом, в которых приживаются трансплантированные функциональные ткани человека, включая гемопоэтические стволовые клетки, зрелые лимфоциты и островки поджелудочной железы. Так, на основе мышей NOD-SCID получены уникальные линии мышей NSG, с целенаправленной мутацией рецептора IL2rynull общей γ -цепи. Мыши NSG считаются идеальными для исследования функций иммунной системы человека *in vivo* и определения механизмов действия лекарственных средств при СД1, несомненно, считаются очень полезным инструментом для изучения патофизиологии и клинических аспектов заболевания и используются в качестве первого шага для исследования перспективной новой терапии. Однако животные модели в целом и модели СД 1 типа на грызунах в частности являются

несовершенными и обладают некоторыми недостатками, когда результаты экстраполируются на человека.

Следует подчеркнуть, что адекватное моделирование СД1 является необходимой основой доклинических испытаний антидиабетических средств, а использование разнообразных моделей дает возможность для обоснований экстраполяции экспериментальных результатов на больных СД1.

Вывод: Несмотря на значительный вклад исследований, выполненных на линиях генетически модифицированных животных, в понимание механизма патогенеза сахарного диабета, их роль не следует переоценивать. При использовании этих моделей вне поля зрения могут остаться вопросы приобретенной предрасположенности, играющие не меньшую роль в возникновении сахарного диабета 1 типа. Известно, что СД1 генетически жестко детерминирован лишь в 5–7% случаев, в то время как в остальных случаях заболевание развивается без существенной наследственной предрасположенности. Установлено, что заболевание развивается далеко не у всех носителей аллелей, ассоциированных с диабетом. Таким образом, перспективным представляется экспериментальное изучение механизмов действия неблагоприятных факторов внешней среды. При этом механизмы гибели β -клеток в значительной мере универсальны и во многом не зависят от действующего фактора, что позволяет экстраполировать на человека результаты, полученные на экспериментальных моделях.

Литературы:

1. King A.J. // Br. J. Pharmacol. 2012. V. 166. № 3. P. 877–894.
2. Yang Y., Santamaria P. // Clin. Sci. (London). 2006. V. 110. № 6. P. 627–639.
3. Niens M., Grier A.E., Marron M., Kay T.W., Greiner D.L., Serreze D.V. // Diabetes. 2011. № 60. P. 1229–1236.
4. Herrath M.G., Nepom G.T. // J. Exp. Med. 2005. V. 202. № 9. P. 1159–1162.

5. Herrath M.G., Nepom G.T. // Nat. Immunol. 2009. V. 10. № 2. P. 129–132.

6. Chan O., Inouye K., Akirav E.M., Park E., Riddell M.C., Matthews S.G., Vranic M. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005. V. 289. № 1. P. 235–246.

7. Wicker L.S., Clark J., Fraser H.I., Garner V.E., Gonzalez-Munoz A., Healy B., Howlett S., Hunter K., Rainbow D., Rosa R.L., et al. // J. Autoimmun. 2005. № 25 (Suppl.). P. 29–33.

8. Lenzen S., Tiedge M., Elsner M., Lortz S., Weiss H., Jörns A., Klöppel G., Wedekind D., Prokop C.M., Hedrich H.J. // Diabetologia. 2001. № 44. P. 1189–1196.

9. Toyoda H., Formby B. // Bioessays. 1998. V. 20. № 9. P. 750–757.

10. Jederstrom G., Grasjo J., Nordin A., Sjöholm I., Andersson A. // Diabetes Technol. Ther. 2005. V. 7. № 6. P. 948–957.

11. Kargar C., Ktorza A. // Diabetes Obes. Metab. 2008. № 10 (Suppl. 4). P. 43–53.

12. Deeds M.C., Anderson J.M., Armstrong A.S., Gastineau D.A., Hiddinga H.J., Jahangir A., Eberhardt N.L., Kudva Y.C. // Lab. Anim. 2011. V. 45. № 3. P. 131–140.