



РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ

Генетическая модель сахарного диабета 2 типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJYLeprdb/+

О.И.Степанова, В.Н.Каркищенко, О.В.Баранова, Х.Х.Семенов,
Т.Б.Бескова, Т.В.Галахова, Н.А.Онищенко*, Н.В.Касинская

*Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва
*ФГУ ФНЦ трансплантологии и искусственных органов
им. ак. В.И.Шумакова Минздравсоцразвития РФ, Москва*

Изучена клиническими, биохимическими и морфологическими методами отечественная генетическая модель сахарного диабета 2 типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJYLeprdb/+, которая воспроизводит стадийность течения заболевания и соответствующие патогенетические, функциональные и структурные изменения в организме.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, мыши db/db, поджелудочная железа, углеводный обмен.

Сахарный диабет (СД) 2 типа во всем мире является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, развитие которого связывают со снижением рецептор – опосредованной чувствительности клеток организма к эндогенному инсулину [2, 4]. СД 2 типа, как любая хроническая патология, развивается на фоне прогрессирующей дисфункции иммунной системы с развитием аутоиммунного повреждения островковой ткани поджелудочной железы (ПЖ) [1, 6, 8] и сосудистой стенки [3]. В эксперименте для изучения этой патологии создают токсическую модель СД путем затравки животных аллоксаном или стрептозотоцином, моделирующих, только, нарушения типичные для СД 1 типа. Модель аутоиммунного СД, также воссоздает нарушения СД 1 типа. В России модели СД 2 типа в эксперименте от-

сутствуют.

Целью настоящего исследования явилось обоснование пригодности мутантных мышей линии C57BL/KsJYLeprdb/+ для использования в качестве экспериментальной модели СД 2 типа.

Материал и методы

Патофизиологические изменения в организме при СД 2 типа изучали на мутантных мышах C57BL/KsJYLeprdb/+(B/Ks-Leprdb/+), которые несут рецессивный ген *leptin receptor-Leprdb-(db)* (8-я группа сцепления, 4-я хромосома). Ген *db* в гомозиготном состоянии вызывает диабет, обусловленный снижением рецептор-опосредованной чувствительности клеток организма к эндогенному инсулину. Мыши-диабетики B/Ks-Leprdb/Leprdb (db/db) обоих полов

бесплодны [5, 9, 10, 17]. Для контроля динамики развития СД 2 типа использовали 2 группы здоровых мышей: фенотипически здоровые гетерозиготные мыши той же линии В/Кs-Lep^{rdb}/(db/+) и мыши линии С57BL/10 (В10). В работе было использовано 330 мышей: 150 мышей – в опытной группе и 180 мышей – в контрольных группах. Изучали патофизиологические закономерности развития СД 2 типа. Фиксировали массу тела, суточное количество принятой пищи и выпитой воды, продолжительность жизни животных. В цельной крови исследовали содержание глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), показатели липидного обмена – общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), а также липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП). В динамике проводили гисто-

логические исследования внутренних органов, участвующие в патогенезе СД 2 типа.

Результаты исследования и обсуждение

В настоящее время в России не существует биомодели для изучения СД 2 типа. В НЦБМТ РАМН имеются линии мышей, генетически предрасположенные к СД 2 типа. Учитывая это обстоятельство, на мышах линии С57BL/КsJYLepr^{db}/(В/Кs-Lep^{rdb} db/+), выведенных в Центре, изучалась возможность использования животных этой линии в качестве генетической модели СД 2 типа. Была дана объективная патофизиологическая характеристика динамики состояния мутантных мышей линии В/Кs-Lep^{rdb} db/+.

Таблица 1
Содержание глюкозы, HbA_{1c} и показатели массы тела у мышей разных линий и возраста

Показатели углеводного обмена и массы тела	Линии мышей		
	db/db (СД 2) 1-я группа	db/+ (контроль) 2-я группа	В10 (контроль) 3-я группа
Возраст 1 месяц			
Глюкоза, ммоль/л	10,3±2,4* (n=90)	5,4±0,5 (n=30)	5,6±0,3 (n=30)
HbA _{1c} , %	4,9±1,0*	3,5±0,07	3,0±0,08
Масса тела, г.	19±2,5*	13±1,2	15±1,8
Возраст 2 месяца			
Глюкоза, моль/л	18,7±3,83*(n=90)	5,8±0,42 (n=30)	5,9±0,03 (n=30)
HbA _{1c} , %	7,9±1,11*	3,6±0,1	3,2±0,13
Масса тела, г.	35±2,37*	15±2,69	18±2,49
Возраст 4 месяца			
Глюкоза, моль/л	25,5±3,49*(n=78)	4,6±0,39 (n=30)	4,9±0,69 (n=30)
HbA _{1c} , %	8,6±1,16*	3,7±0,25	3,7±0,22
Масса тела, г.	40±2,68*	19±2,26	21±2,27
Возраст 6 месяцев			
Глюкоза, моль/л	27,4±2,09*(n=23)	5,7±0,65 (n=30)	5,4±0,38(n=30)
HbA _{1c} , %	8,9±1,25*	3,9±0,57	3,8±0,49
Масса тела, г.	17±2,35*	24±1,80	27±1,64

* – p < 0,05 по сравнению с контрольными группами.

**Значения показателей липидного обмена
у мышей разных линий к 4 месяцу после рождения**

Группа	Линия мышей	ОХ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
1	db/db (СД 2) (n=40)	3,23±0,50	1,74±0,26	0,69±0,15**	1,0±0,45*
2	db/+(контроль) (n=30)	3,02±0,32	1,28±0,39	0,85±0,33	1,42±0,48
3	В10(контроль) (n=30)	2,98±0,28	1,96±0,38	0,81±0,11	0,7±0,35

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой 2.

** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой 3.

Клиническая и биохимическая характеристика генетической модели СД 2 типа у мутантных мышей линии В/Кs-Lep^r db/+. При динамическом исследовании показателей углеводного обмена у гомозиготных мышей опытной группы – db/db с момента рождения было установлено, что уже на 3-4 неделе жизни уровень глюкозы в крови у мышей db/db повышается с 4,3-6,0 ммоль/л. (исходный уровень сразу же после рождения) до 9-13 ммоль/л. и в среднем достигает 10,3±2,4 ммоль/л. Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) повышается с 3,0-3,5% до 4,9±1,0%, а уже к 6-7 неделе превышает 5,2-6,1%. Результаты измерения указанных показателей достоверно отличаются от аналогичных показателей в контрольных группах у генетически здоровых мышей (табл. 1).

Анализ динамических измерений содержания в крови глюкозы и HbA1c в опытной и контрольных группах мышей показывает, что у мышей db/db на 1, 2, 4 и 6 месяцев после рождения нарушения углеводного обмена прогрессируют и достоверно отличаются от аналогичных показателей в контрольных здоровых группах гетерозиготных мышей db/+ и В10. Отдельные показатели липидного

обмена через 4 месяца после рождения в группе мышей db/db также достоверно отличаются от аналогичных показателей у мышей контрольных групп (табл. 2).

Недостоверно более высокие цифры ОХ (3,23±0,50 ммоль/л.) в опытной группе мышей db/db (1 группа) по сравнению с контрольными группами 2 и 3 (табл. 2) не доказывают, однако, отсутствия нарушений жирового обмена у этих животных. Полученные данные (без учета липопротеидов очень низкой плотности – ЛПОНП) позволяют нам высказать предположение, что у мышей db/db имеются нарушения не только углеводного, но и жирового обмена. Достоверно более низкие значения в крови ТГ, ЛПНП у мышей db/db к 4 месяцу после рождения, по сравнению с фенотипическим контролем (животные 2 группы) следует, вероятно, рассматривать как результат активного участия печени в адаптационно-приспособительных реакциях организма, обеспечивающей поглощение липидов из циркулирующей крови и поддержание жизненно важных параметров метаболизма липидов в физиологически допустимых пределах. Следствием этого, становится развитие жировой дистрофии печени уже ко 2

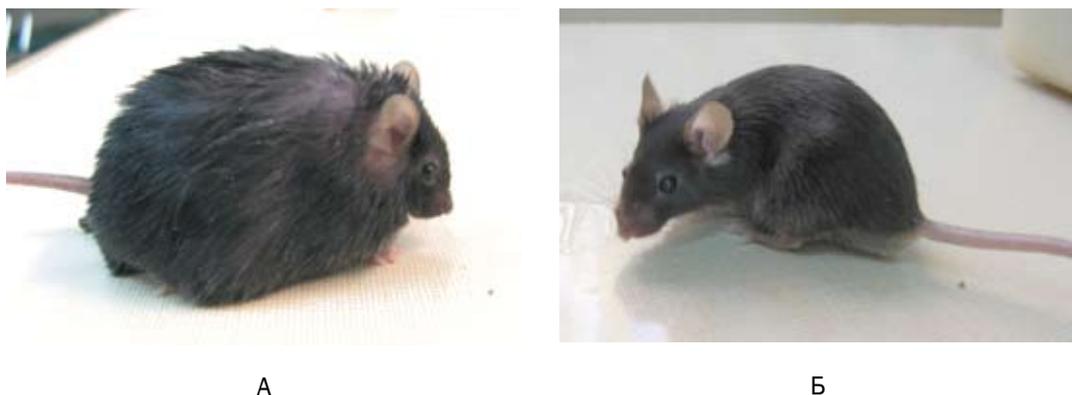


Рис. 1. Различия в массе тела опытной – db/db-мыши и контрольной – db/+-мыши той же линии в возрасте 4 мес. А – Опытная мышь (гомозиготная) db/db, масса тела – 41г. Б – Контрольная мышь (гетерозиготная) db/+, масса тела – 22г.

месяцу, что было выявлено нами гистологическими методами исследований (рис. 6). Из-за невозможности аппаратного обеспечения измерений ЛПОНП, которые являются основной дислипидемической субстанцией [13, 14, 15, 16, 18], более глубокая интерпретация результатов измерения (ТГ, ЛПВП и ЛПНП) у мышей db/db опытной и контрольных групп, нами не проводилась. Однако прогрессирующее увеличение массы тела у мышей db/db по сравнению с контролем, свидетельствует о появлении ожирения, типичного для СД 2 типа (табл. 1), и, следовательно, о нарушениях жирового обмена у этих животных. Так у мышей db/db к 1 месяцу после рождения масса тела повышалась до $19 \pm 2,5$ г, ко 2 месяцу – до $33 \pm 2,37$ г; к 4 месяцу – до $39 \pm 2,68$ г (табл. 1 и рис. 1), причем масса тела некоторых особей к 4 месяцу достигала $48 \pm 4,9$ г. ($n=7$); у 4-х мышей наблюдалось более быстрое повышение массы тела до 68-70 г, что намного превышало значения веса у контрольных животных к аналогичному сроку.

Для мышей db/db были характерны

и другие клинические признаки СД 2 типа, такие как полидипсия и полиурия; которые становились отчетливо выраженными со 2 месяца после рождения. В среднем в сутки они выпивали до 25-30 мл ($25,74 \pm 1,18$) воды, тогда как животные контрольных групп в среднем 4-5 мл ($4,69 \pm 0,35$; $p < 0,05$), у них развивалась полифагия, т.к. они в 2,4 раза больше съедали кормов (брикетированного корма, г) за сутки ($8,86 \pm 0,29$; $p < 0,05$), чем в контрольных группах ($3,74 \pm 0,096$; $p < 0,05$); у мышей db/db развивалась также мацерация кожных покровов. Мацерация возникала в области холки у (20-25%, $n=20-23$) животных (рис. 2) и, как правило, внезапно в возрасте 120-158 дней, в виде небольшого расчесывания с корочкой или без, которая в течение 5-14 дней становилась обширной незаживающей раной и оставалась у животного вплоть до его гибели.

Отмечено также, что у мышей db/db в период с 4-го по 6-й месяцы жизни наступает быстрая потеря массы тела и животное принимает вид «заморыша» (рис. 3), причем уровень глюкозы и HbA1c в



А



Б



В

Рис. 2. Развитие мацерации кожного покрова у мышей db/db.

А – Начало возникновения мацерации на 123 сутки после рождения.

Б – Образование кожных ран на 128 сутки после рождения.

В – Кожная рана в области холки в возрасте 135 суток после рождения.

крови продолжает оставаться высоким (табл. 1).

С 4-го месяца после рождения течение СД приобретает признаки сходные с клиникой СД 1 типа (у животных на фоне гипергликемии выражены признаки полидипсии, полиурии и происходит быстрое снижение массы тела). За 3-5 дней до гибели у животных наступает истощение (вес тела может достигать $11,5 \pm 1,66$ г; $p < 0,05$), развивается гипогликемия (уровень глюкозы в крови составляет $0,8 \pm 0,21$ ммоль/л; $p < 0,05$), снижается аппетит (в 5 раз) и потребление воды (в 10 раз). Средний срок жизни мышей db/db составлял 169 ± 30 дней [11], тогда как у контрольных линий – фенотипически здоровых гетерозиготных мышей db/+ срок жизни составляет 656 ± 20 дней; у здоровых мышей линии B10 – $785 \pm 13,9$ дней [5, 7, 9].

Морфологические изменения в паренхиме внутренних органов при СД 2 типа у мутантных мышей линии B/Ks-Lepr db/+. Гистологически у гомозиготов db/db мышей этой линии были выявлены нарушения в структуре поджелудочной железы, печени, почек и селезенки, типичные для СД 2 типа.

Поджелудочная железа (ПЖ). Исследования показали, что ко 2-му месяцу жизни островковый аппарат ПЖ у мышей db/db характеризовался отчетливо выраженными адаптационными перестройками. Островки Лангерганса (ОЛ) в ПЖ умеренно гипертрофировались, увеличивались по площади ($99269,5 \pm 1250$ μm^2) и количеству в них клеток (294 ± 27) по сравнению с группами контрольных здоровых животных (табл. 3), причем в ОЛ мышей db/db доминировали базофильные β -клетки (рис. 4А), что позволяло предполагать достаточно высокий уровень выработки ими инсулина. Однако к 4-му и особенно к 6-му месяцу количество ОЛ и их размеры достоверно



А



Б

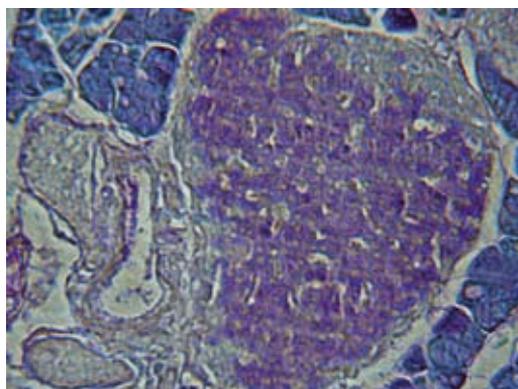
Рис. 3. Масса тела мыши db/db в разные возрастные сроки. А – в возрасте 4 месяца – 38 г. Б – в возрасте 6 месяцев – 18 г.

уменьшались, контуры ОЛ становились размытыми, снижались площадь ОЛ и количество в них клеток, в том числе базофильных (рис. 4Б).

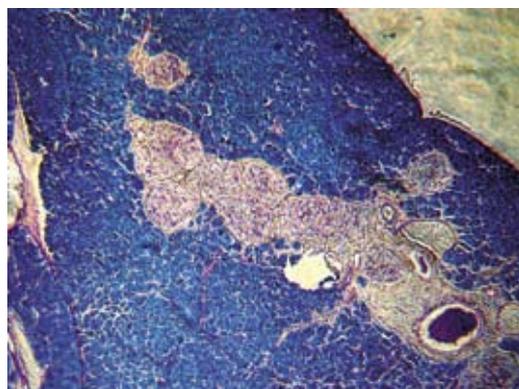
К 6-му месяцу жизни у животных db/db отмечалось выраженное и до-

стоверное уменьшение площади ОЛ ($9910,6 \pm 634 \text{ mkm}^2$), а также снижение содержания в них клеток (75 ± 19), по сравнению с контрольными группами (табл. 3 и рис. 4).

В ПЖ у 4-6 месячных животных, страдающих СД 2 типа, нами отмечались явления выраженного перидуктального и интралобулярного склероза с атрофией



А



Б

Рис. 4. Морфологические изменения активности островков Лангерганса в ПЖ у мышей db/db в динамике развития СД 2 типа; окраска альдегид-фуксином по Гомори. А – в возрасте 2 месяцев после рождения; доминируют базофильные β -клетки в ОЛ. Ув. 400. Б – в возрасте 4 месяцев после рождения; снижение количества базофильных β -клеток ОЛ. Ув. 200.

**Морфометрическое исследование ПЖ, селезенки и массы селезенки
мышей разных линий и возрастов**

Возраст, мес.	Морфометрические показатели	Линии мышей		
		db/db (СД 2)	db/+ (контроль)	В10 (контроль)
2	Площадь ОЛ, мкм ²	99269,5±1250 *	58954,7±1017	60838,7±1352
	Количество клеток ОЛ	294 ±27 * (n=20)	226±34 (n=20)	234±22 (n=20)
4	Площадь ОЛ, мкм ²	29569,8±1017 *	58954,7±1051	60838,7±1250
	Количество клеток ОЛ	101±41 * (n=20)	226±38 (n=20)	234±47 (n=20)
6	Площадь ОЛ, мкм ²	9910,6±634 *	58954,7±690	60838,7±512
	Количество клеток ОЛ	75±19 * (n=20)	226±40 (n=20)	234±57 (n=20)
6	Площадь фолликулов селезенки, мкм ²	26123,9±320 *	83207,4±405	85769,6±398
	Масса селезенки, г	0,036±0,02 *	0,089±0,016	0,099±0,013

* – p<0,05 по сравнению со значениями аналогичных показателей контрольных групп.

паренхимы железы, а так же интра- и перилобулярного липоматоза (рис. 5).

В некоторых наблюдениях между прослойками соединительной и жировой ткани определялись очень мелкие замурованные атрофические панкреатические островки, представленные скоплением небольшого количества базофильных клеток (от 9 до 15 в группе).

Печень. Макро- и микроскопические изменения печени у мышей db/db становились резко выраженными к 4-6 месяцам жизни, хотя уже у 2 месячных животных (рис.6Б) мы отмечаем прогрессирующее снижение накопления гликогена в гепатоцитах по сравнению с контролями и появление на периферии долек признаков средне-крупнокапельной жировой дистрофии. Печень у 4-6 месячных животных

была дряблой консистенции, желтовато-красного цвета, с жирным налетом. Количество гликогена в гепатоцитах значительно уменьшалось, иногда определялось в следовых количествах (рис.6Г) или полностью отсутствовало. Одновременно развивалась выраженная жировая дистрофия печени. Гепатоциты всех отделов дольки находились в состоянии мелко-крупнокапельной жировой дистрофии (рис. 6Д). Таким образом, обнаруженные нами изменения в печени у мышей, страдающих СД 2 типа, подтверждают данные литературы [12, 13, 14, 19] об снижении интенсивности гликолиза и синтеза гликогена, с усилением глюконеогенеза, что подтверждается избыточным отложением жира, связанным с инфильтрацией печени липидами на фоне прогрессирующей дислипидемии и холестеринемии.

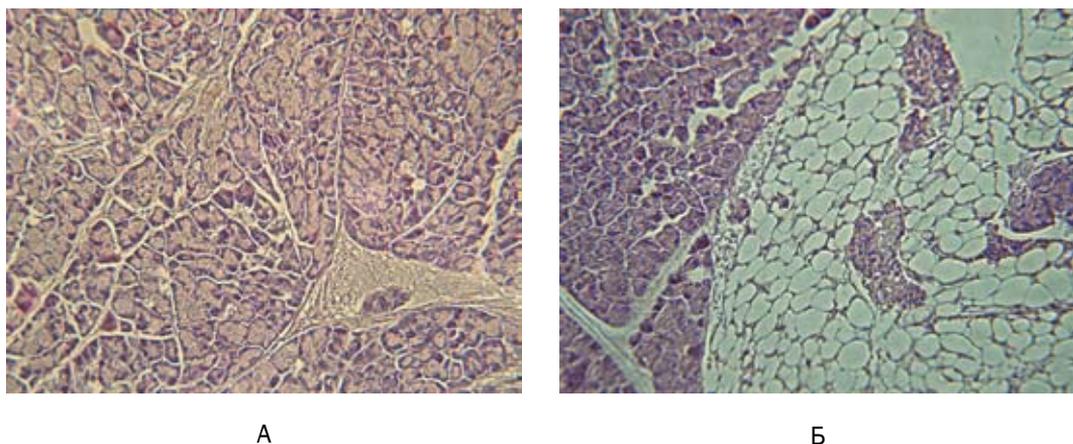


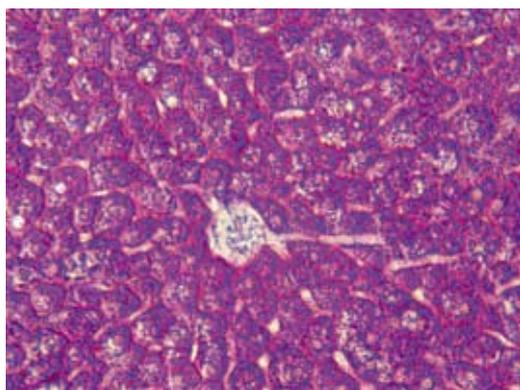
Рис. 5. Морфологические изменения в островковой ткани поджелудочной железы мышей db/db с СД 2 типа после в возрасте 5 мес. после рождения. А – уменьшение площади и клеточного количества ОЛ за счет перидуктального и интралобулярного склероза ПЖ (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400. Б – уменьшение площади и клеточного количества ОЛ за счет пери- и интралобулярного липоматоза (указаны стрелками) ПЖ, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Селезенка. У мышей db/db были также выявлены выраженные изменения в иммунокомпетентных органах – селезенке и региональном лимфатическом узле ПЖ. Селезенка у этих мышей подвергалась прогрессирующей гипоплазии, начиная с 4 месяца. К 6 месяцу масса ее ($0,036 \pm 0,02$) была почти в 2,5-2,8 раза меньше, чем в контрольных группах (табл. 3). Лимфоидные фолликулы селезенки были также с явлениями гипоплазии и атрофии (рис. 7), в большинстве наблюдений рисунок строения был стерт, фолликулы без центров размножения.

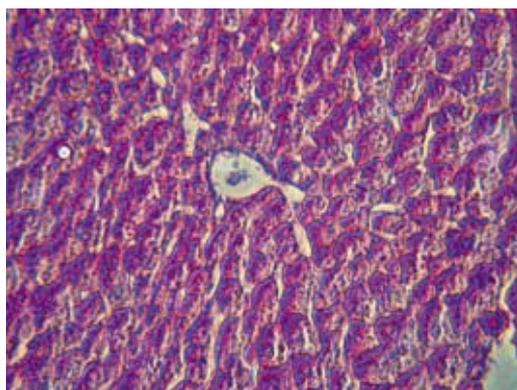
Площадь лимфоидных фолликулов как в селезенке ($26123,9 \pm 320 \text{ мкм}^2$), так и в региональном лимфатическом узле были уменьшены более чем в 2 раза по сравнению с контрольными группами: $65404,2 \pm 405 \text{ мкм}^2$ и $54669,6 \pm 398 \text{ мкм}^2$, соответственно. Сопоставление веса селезенки с морфометрическими исследованиями площади фолликулов в селезенке, а также в лимфатическом узле

подтверждает (табл. 3), что в группе db/db на поздних сроках развития болезни возникают отчетливые признаки развития иммунного дисбаланса (иммунодефицитного состояния) в организме, что также является обязательным сопутствующим признаком развития СД 2 типа.

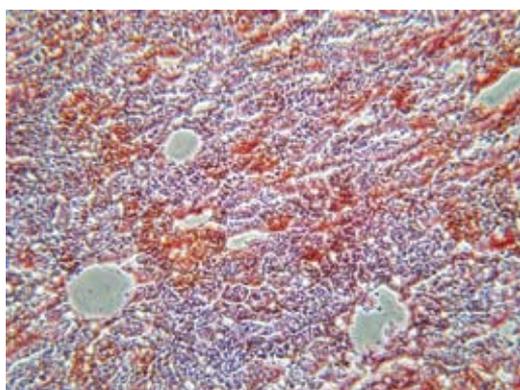
Почки. Помимо оценки морфологических изменений, возникающих в ПЖ, печени и селезенке оценивались изменения, происходящие в почках у контрольных мышей и у мышей с СД 2 типа. В группе мышей с СД 2 типа, т.е. мышей db/db, почки к 4-6 месяцам претерпевали изменения, которые можно было охарактеризовать как диабетическая микроангиопатия. Морфологически это проявлялось утолщением базальной мембраны эндотелиальной выстилки капилляров за счет накопления в ней PAS-положительных субстанций (липоглилин), а в некоторых участках отмечалось диффузное утолщение мезангиального



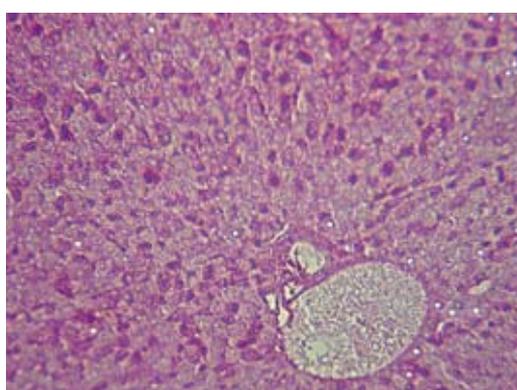
А



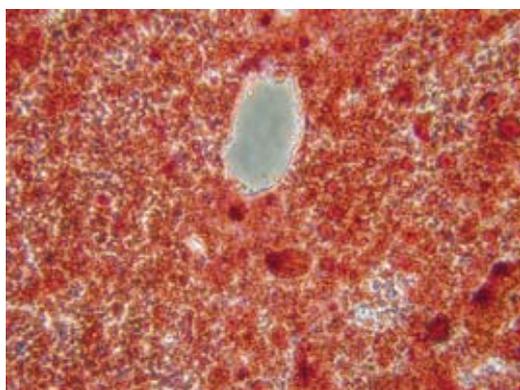
Б



В



Г



Д

Рис. 6. Гистологическое состояние ткани печени в контроле и в опытной – группе мышей db/db в динамике развития СД 2 типа. А – контроль (норма) содержание гликогена в печени гетерозиготных мышей; окраска PAS – реакцией. Ув. 200. Б – снижение накопления гликогена в гепатоцитах печени мышей db/db через 2мес. после рождения; окраска PAS – реакцией. Ув. 400. В – средне-крупнокапельная жировая дистрофия печени мышей db/db через 2мес. после рождения; окраска Суданом III. Ув. 400. Г – гликоген в следовых количествах в гепатоцитах печени мышей db/db через 6мес. после рождения; окраска PAS – реакцией. Ув. 200. Д – мелко-крупнокапельная жировая дистрофия во всех слоях печени мышей db/db через 6мес. после рождения; окраска Суданом III. Ув. 400.

матрикса и умеренная пролиферация мезангиальных клеток (рис. 8 Б), местами гиалиновые массы были локализованы

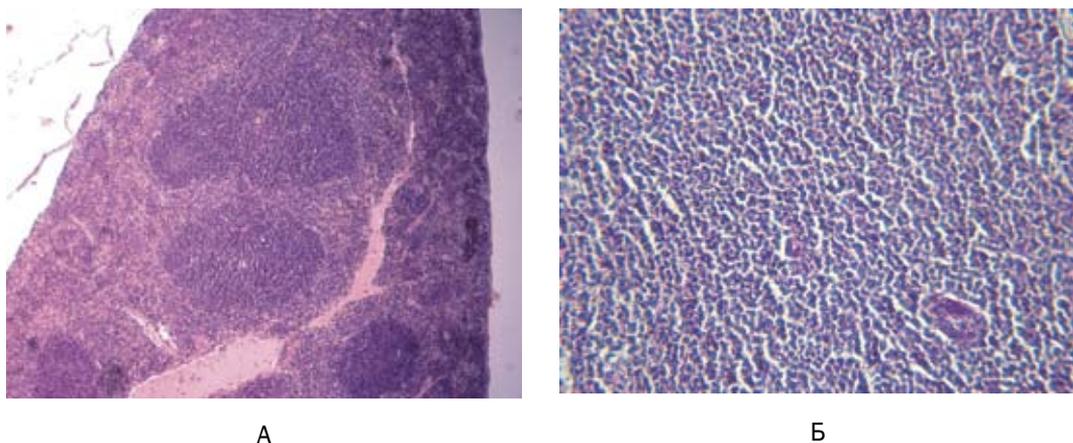


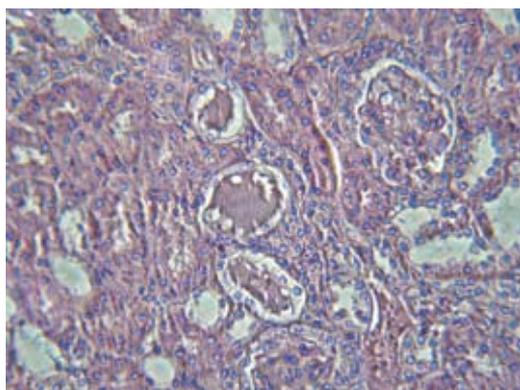
Рис. 7. Морфологические изменения в ткани селезенки мышей с СД 2 типа в возрасте 4 мес., окраска гематоксилином и эозином. А – ткань селезенки контрольной мыши. Ув. 100; Б – гипоплазия ткани селезенки у мышей db/db. Ув. 200.

в центре мезангия и были окружены капиллярными петлями. Гиалиновые массы в виде диффузных и узелковых отложений окрашивались в малиновый цвет (PAS-положительны).

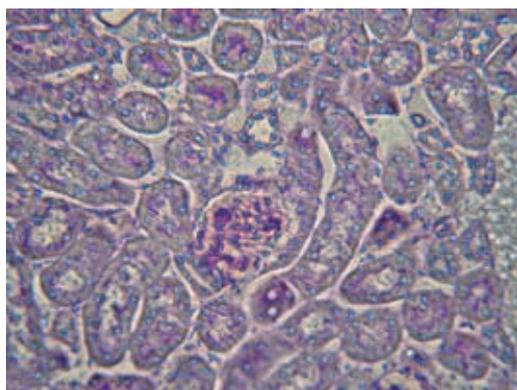
В части препаратов отмечался слабо выраженный интрагломерулярный и перигломерулярный склероз и спадение капиллярных петель. Эпителий дистальных и проксимальных канальцев местами был с явлениями атрофии, местами с признаками белковой и жировой дистрофии, просветы канальцев несколько расширены, заполнены гомогенными эозинофильными массами – (PAS-положительными), вероятнее всего сахаросодержащими веществами, такими как гликопротеины и гликолипиды; аналогичные включения наблюдались в просвете канальцев мозгового вещества почки (собираательные трубочки). Гистологические признаки белковой и жировой дистрофии подтверждают наличие умеренной протеинурии у мышей db/db, однако при окраске PAS-реакцией часть эозинофильных масс, а также содержимое канальцев

вблизи апикальных поверхностей эпителиальных канальцев окрасились в сиреневый цвет, что не исключает наличия в содержимом углеводов.

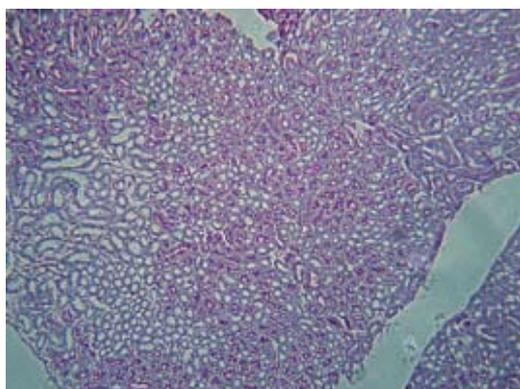
Таким образом, проведенное исследование показало, что генетическая модель СД на мутантных мышах линии В/Ks-Leprdb/+ у db/db (гомозиготы) воспроизводит клинические, биохимические и морфологические нарушения в организме, характерные для СД 2 типа. У мышей db/db наблюдаются раннее и прогрессирующее повышение в крови содержания глюкозы и HbA_{1c}, полифагия, полидипсия, полиурия и нарастающее ожирение. СД 2 типа проходит отчетливые стадии в своем развитии, которые характеризуются отчетливыми клиническими и морфологическими признаками. I стадия – ранняя (до 1-2 мес. после рождения); II – стадия развернутых клинических и морфологических изменений (3-4 мес. после рождения); III стадия – стадия декомпенсации функциональных систем (5-6 мес. после рождения). Морфологически в ПЖ развивается сначала



А



Б



В

Рис. 8. Морфологические изменения в ткани почки мыши с СД 2 типа в возрасте 4 месяцев после рождения. А – просветы канальцев заполнены гомогенными эозинофильными белковыми массами (указаны стрелками), окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400. Б – клеточный клубочек, накопление в нем PAS-положительных субстанций (указан стрелкой). Ув. $\times 400$. В – PAS-положительные массы в просвете канальцев. Ув. 200.

гипертрофия, а затем постепенно атрофия островковой ткани, прогрессирующая жировая дистрофия печени, белковая дистрофия канальцев и ангиопатия в клубочковом аппарате почек. Прогрессирующая гипоплазия ткани селезенки и лимфатического узла свидетельствуют о развитии иммунной дисрегуляции в организме. Полученные результаты позволяют признать изученную нами генетическую модель СД адекватной моделью СД 2 типа, которая пригодна для поиска и оценки новых эффективных способов лечения этого заболевания в эксперименте. Это модель воспроизводит характерные признаки стадийности развития

СД 2 типа. На ранних сроках (1-2 мес.) развивается резистентность тканей к инсулину, которая компенсируется гипертрофией ОК. На сроке 3-4 мес. развивается стадия истинной инсулиновой недостаточности, как и при СД 1 типа. На сроке 5-6 мес. развивается терминальная стадия СД, которая приводит к глубокому нарушению метаболизма, кахексии и гибели животных.

Выводы

Мутантные мыши линии C57BL/KsJYLeprdb/+ отвечают всем требованиям экспериментальной генетической модели СД 2 типа, т.к. воспроизводят стадийность течения заболевания и соответствующие патогенетические, функциональные и структурные изменения в организме. Развитие СД 2 типа у мышей

db/db проходит 3 стадии:

1-я стадия (на 1-2 месяце со дня рождения) – стадия инсулинорезистентности характеризуется гипергликемией, гипертрофией и гиперплазией островков Лангерганса в поджелудочной железе.

2-я стадия (на 3-4 месяце со дня рождения) – стадия выраженных изменений со стороны внутренних органов характеризуется снижением количества функционирующих β -клеток в островках Лангерганса, ожирением и недостаточностью иммунной системы (гипоплазия лимфоидной ткани).

3-я стадия (на 5-6 месяцах после рождения) – стадия необратимых изменений внутренних органов характеризуется развитием кахексии, которая заканчивается гибелью животного.

Полученная линия мышей C57BL/KsJYLeprdb/+ может быть использована в качестве адекватной модели СД 2 типа в эксперименте, включая отработку новых способов лечения и профилактики СД 2 типа, в том числе и методами клеточной терапии.

Литература

1. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающих бляшек» // *Consilium Medicum*, т. 6, № 10, с. 567-571, 2001.
2. Александровский Я.А. Сахарный диабет эксперименты и гипотезы. – М.: СИП РИА, 2005.
3. Балаболкин М.И. Молекулярные основы патогенеза сосудистых осложнений сахарного диабета // *Медицинская кафедра*, № 1(9), с.48-57, 2004.
4. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994.
5. Бландова З.К., Душкин В.А.,

Малашенко А.М., Шмидт Е.Ф. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. – М.: Наука, 1983.

6. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. – М.: Медиц. Информ. Агентство.(М.И.А.), 2006.

7. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. – М.–Воронеж: ИСТОКИ, 2004.

8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.: УНИВЕРСУМ ПАБЛИШИНГ, 2003.

9. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. – М.: Изд-во ВПК, 2004.

10. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007.

11. Степанова О.И., Каркищенко Н.Н., Баранова О.В. и др. Мутантные мыши линии C57BL/KsLeprdb/+ как генетическая модель сахарного диабета 2-го типа // *Бюлл. exper. биол. и мед.*, № 12, с. 664-667, 2007.

12. Уильямз Г., Пикал Дж. Руководство по диабету. / Пер. с англ. – М.: Мед. пресс-информ, 2003.

13. Bierman E.L., Glomset J.A. Disorders of lipid metabolism // *Wilson J.D., Foster D.W. (eds.). Williams Textbook of Endocrinology*, ed. 7. – Philadelphia, W.B. Saunders Co., pp. 1108-1136, 1985.

14. Brown M.S., Goldstein J.L. Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias // *Gilman A.G., Rall T.W., Murad F. (eds.) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 7. – New York, Macmillan Publishing Co, pp. 827-845, 1985.

15. Brown M.S., Goldstein J.L. How LDL receptor influence cholesterol and atherosclerosis // *Sci. Am.*, p. 251, 58, 1984.

16. Farguhar J.W., Olefsky J., Stern M. et al. Obesity, insulin and triglycerides // Bray G.A. (ed). *Obesity in Perspective*, vol. 2, Fogarty International Center Series on Preventive Medicine, Washington, DC, US Government Printing Office, part 2, p. 313, 1975.

17. Garris D., Garris B., Novikova L., Lau Yu. Structural, metabolic and endocrine analysis of the diabetes (db/db) hypogonadal syndrome: relationship to

hypophyseal hypercytolipidemia // *Cell and Tissue Research*, 319 (3): 501-512, 2005.

18. Hammad S.M., Otvos J.D., Lyons T.J. Lipoprotein subclass profiles of hyperlipidemic diabetic mice measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy // *Metabolism*, vol. 52, No 7, 916-921, 2003.

19. Kahn C.R., Baird K.L., Jarrett D.B., Flier J.S. Direct demonstration that receptor crosslinking or aggregation is important in insulin action // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 75, pp. 4209-4213, 1978.

THE MUTANT MICE C57BL/KsJYLeprdb/+ AS THE GENETIC MODEL OF DIABETES 2 TYPE

**O.I.Stepanova, V.N.Karkischenko, O.V.Baranova, H.H.Semenov, T.B.Beskova,
T.V.Galahova, N.A.Onischenko, N.V.Kasinskaya**

*Research Center of Biomedical Technologies of RAMS, Moscow
Scientific Research Center of Transplantology and Artificial organs name
of Shumakov V.I., Moscow*

The genetic model of diabetes 2 type was investigated with clinic, biochemical and morphological methods of analysis. This model simulated all stages of the disease, and all pathogenetic, functional and structural changes in organism.

Key words: diabetes of 2 type, mice db/db, pancreas, carbohydrate metabolism.