

УДК 616.378-008.64:615.03

¹Г.Н. Чуканова, ²М. Дворацка, ¹С.С. Исакова, ¹Е.Ж. Курмамбаев¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан;²Медицинский университет им. Кароля Марцинковского, Познань, Польша.

МОДЕЛИРОВАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Аннотация

Учитывая неуклонно возрастающее во всем мире число больных сахарным диабетом 2 типа, актуальной проблемой современной фармакологии продолжает оставаться разработка антидиабетических препаратов, обладающих высокой терапевтической активностью и имеющих более совершенный профиль безопасности. В связи с этим важное значение имеет моделирование сахарного диабета, позволяющее достоверно выявлять наличие той или иной фармакологической активности или новых деталей в механизме действия лекарственных средств. Модели сахарного диабета могут быть получены на различных видах животных спонтанно, индуцированы химическими диабетогенными веществами, диетическими или хирургическими манипуляциями, или сочетанием этих способов. В данном обзоре представлены примеры стандартных, достаточно изученных моделей сахарного диабета 2 типа (генетических и негенетических), которые разработаны на мелких лабораторных животных (мышьях, крысах), с краткой характеристикой их получения и использования. Сделано заключение о том, что моделирование сахарного диабета 2 типа является необходимой основой для доклинического изучения антидиабетических препаратов, а применение разнообразных моделей дает возможность для обоснованной экстраполяции полученных экспериментальных данных на людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, модели, дексаметазон, стрептозотцин, антидиабетические средства.

В настоящее время сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира, в том числе, в нашей республике в связи с его широким распространением, значительным числом макро- и микрососудистых осложнений, которые приводят к возрастанию инвалидизации и смертности населения. По данным IDF во всем мире в 2013 г насчитывалось 382 млн. человек, страдающих диабетом, а по прогнозам количество таких больных к 2035 году может увеличиться до 592 млн., т.е. на 55%. При этом СД 2 типа диагностируется в 85-95% случаев [1]. По данным Диабетической Ассоциации Республики Казахстан число больных СД ежегодно увеличивается (151 тыс. в 2006 г и более 226 тыс. человек в 2013г).

Известно, что в основе СД 2 типа лежит нарушение инсулинового гомеостаза, в частности, инсулинорезистентность периферических тканей и дисфункция бета-клеток поджелудочной железы, что приводит в последующем к возникновению патологических феноменов глюкозотоксичности, липотоксичности и, в конечном итоге, к развитию опасных для жизни сосудистых осложнений.

Современная медицина обладает значительным количеством антидиабетических препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза этого заболевания - стимулирующих секрецию эндогенного инсулина, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры), замедляющих всасывания глюкозы в кишечнике. В связи с появлением новых сведений о патогенетических механизмах развития СД 2 типа появились инкретиномиметики, применение которых существенно расширило возможности в проведении эффективного и безопасного лечения этой формы диабета [2-6]. Учитывая неуклонно возрастающее число больных СД 2 типа, актуальной проблемой современной фармакологии продолжает

оставаться разработка антидиабетических препаратов, основанных на новых принципах действия, обладающих высокой терапевтической активностью и имеющих более совершенный профиль безопасности [7]. Это могут быть новые лекарственные вещества синтетического или растительного происхождения, а также препараты, давно применяемые в медицинской практике, у которых обнаружена способность препятствовать дальнейшему прогрессированию СД и развитию его осложнений.

Важнейшим этапом при создании новых лекарственных веществ или изучении новых свойств известных препаратов является их доклиническое исследование. В связи с этим огромное значение имеет использование экспериментальных моделей СД, позволяющих достоверно выявлять наличие той или иной фармакологической активности или новых деталей в механизме действия лекарственных средств. Учеными разработано большое число моделей СД. Эти модели могут быть получены спонтанно, индуцированы химическими диабетогенными веществами, диетическими или хирургическими манипуляциями или сочетанием этих способов [8].

Для того, например, чтобы вызвать СД 2 типа у животных (крысы, собаки, свиньи, кролики) производят частичное удаление поджелудочной железы (до 90%). Однако в большинстве случаев такая модель характеризуется умеренной гипергликемией без существенных изменений в массе тела или уровнях инсулина крови. Поэтому, в настоящее время, частичная панкреозектомия обычно сочетается с введением химических диабетогенных веществ (аллоксан, стрептозотцин и др.). Кроме того, из-за способности поджелудочной железы к регенерации, эти экспериментальные модели обычно используются для исследований факторов трансплантации или регенерации [9].

В последние годы многие экспериментальные модели СД были значительно улучшены. Моделировать СД можно на различных видах животных: мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки, кошки, свиньи, приматы, однако наиболее полно описаны модели на грызунах – мышах и крысах. Эти модели СД можно классифицировать на 2 основных вида: 1) генетические или спонтанно вызванные и 2) негенетические или экспериментально вызванные модели.

Примером генетически детерминированной формы инсулиннезависимого СД является диабет у мышей с ожирением C57BL/KsJ-db/db. В 1965 г. в Jackson Laboratory, USA у мышей инбредной линии C57BL/KsJ была выявлена аутосомнорецессивная мутация гена db (diabetes). У гомозигот по этому гену после подсосного периода развивается ожирение. Диабетический синдром характеризуется гиперфагией, полидипсией, полиурией, гипергликемией, временной гиперинсулинемией и прогрессирующей инсулинорезистентностью. В возрасте 5-8 месяцев у мышей отмечается выраженный некроз бета-клеток поджелудочной железы, инсулинопения и нарастающая гипергликемия. На протяжении нескольких недель уменьшается масса тела и животное погибает. Гибель животных обусловлена деструкцией бета-клеток и неспособностью их к пролиферации. Кроме того, у мышей данной линии обнаружены повышение чувствительности к инфекции, снижение способности к отторжению аллогенных трансплантатов, ранняя инволюция тимуса, Т-лимфоцитопения с дисбалансом субпопуляции Т-клеток. Большинство этих феноменов являются вторичными, как результат метаболических нарушений - гиперинсулинемии, хронической гипергликемии, гиперлипидемии [10].

Ген db/db действует как диабетогенный стресс, сила ответа на который зависит от генетического фона и от диеты. Так, например, мыши инбредной линии C57BL/6J резистентны к гену db/db, вызывающему диабет. У них экспрессия этого гена характеризуется гиперплазией бета-клеток и гиперинсулинемией, достаточной для компенсации диабетогенного стресса, поэтому у этих мутантных мышей развивается ожирение без диабета. Модель СД 2 типа у мышей C57BL/KsJ-db/db используется для характеристики гипогликемического действия новых соединений, а также веществ с положительным влиянием на регенерацию панкреатических бета-клеток на разных стадиях патологического процесса, для оценки эффективности продолжительной терапии новыми антидиабетическими веществами на спонтанное развитие инсулиновой зависимости.

В последующие годы были разработаны другие наследственные модели СД 2 типа – диабет без ожирения у крыс Goto-Kakizaki и диабет с ожирением у крыс Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLEFT) и ряд других, которые применяются исследователями для изучения новых лекарственных веществ с антидиабетической активностью [11,12,13].

Однако следует отметить, что генетические модели отличаются высокой стоимостью, поэтому наиболее популярными для исследований фармакодинамики лекарственных средств являются негенетические модели, прежде всего, из-за их простой воспроизводимости, относительно низкой стоимости и достоверности полученных результатов [14, 15]. Не-

маловажным, на наш взгляд, является тот факт, что мелкие лабораторные животные, как правило, доступны и могут быть использованы даже в небольших исследовательских лабораториях.

Для воспроизведения СД 2 типа на грызунах в последние десятилетия разработаны модели на взрослых крысах, индуцированные химическими цитотоксическими диабетогенными веществами – стрептозотоцином, дексаметазоном и др., а также нарушением характера питания (например, содержание животных на рационе с высоким содержанием жиров), либо сочетанным воздействием химических и диетических факторов: неонатальный стрептозотоциновый диабет; стрептозотоциновый диабет с одновременным или предварительным введением никотинамида; стрептозотоциновые модели на фоне диеты с высоким содержанием жиров и т.д. [16,17,18,19]. Цитотоксические агенты обладают различными механизмами повреждающего действия на бета-клетки поджелудочной железы, поэтому каждая модель имеет свои особенности и предназначена для тестирования фармакологических соединений, у которых предполагается тот или иной механизм лечебного действия.

Моделирование неонатального стрептозотоцинового диабета обычно осуществляется на крысах линии Вистар, при этом можно использовать 2 варианта введения стрептозотоцина: 1) внутритрибрюшинное однократное введение стрептозотоцина в дозе 100 мг/кг массы тела на вторые сутки после рождения; 2) внутритрибрюшинное введение стрептозотоцина в дозе 80 мг/кг 5-суточным крыскам. Стрептозотоцин растворяют в цитратном буфере (pH-4,5), а контрольным животным вводят аналогичный объем растворителя. На 28-й день после рождения крысят отделяют от матери. Следует учитывать, что при 2-м варианте моделирования СД 2 типа отмечается высокая летальность животных (около 50%) на протяжении ближайших 3-х суток. При 1-м варианте моделирования, у крысят, которым вводят стрептозотоцин в 2-суточном возрасте, через 3-5 дней развивается острый инсулинодефицитный диабет (выраженная гипергликемия, снижение содержания инсулина в поджелудочной железе, низкая инсулинемия, высокий уровень глюкагона в плазме крови при его неизменном содержании в поджелудочной железе). Летальность животных - меньше 30%. Однако быстрая спонтанная ремиссия, сопровождающаяся регенерацией бета-клеток, приводит к нормализации уровней глюкозы и инсулина в крови. Начиная с 8-недельного возраста у крыс возникает умеренная базальная гипергликемия, нарушенная толерантность к глюкозе, 50%-ное уменьшение содержания инсулина в поджелудочной железе без изменения уровня глюкагона. Кроме того, существенно снижается секреторная реакция бета-клеток на глюкозу при сохранении реакции на неглюкозные секретогены.

При введении стрептозотоцина 5-суточным крыскам (2-й вариант) развивается более тяжелый вариант диабета: после кратковременного синдрома острого дефицита инсулина отмечается выраженная базальная гипергликемия, глюкозная интолерантность, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, значительное уменьшение содержания инсулина и инсулинорезистентность. Начало гипергликемии и снижение инсулиновой реакции в ответ на повышенный уровень глюкозы в плазме крови наблюдается уже в 4-х недельном возрасте. Необходимо отметить, что

выраженность инсулиннезависимого сахарного диабета у взрослых крыс, которым вводили стрептозотцин в неонатальном периоде, зависит также от линии крыс и диеты. Так, у самок крыс линии Sprague-Dawley после индукции диабета стрептозотцином в дозе 90 мг/кг в 2-хсуточном возрасте, степень диабета была такой, как у крыс линии Wistar после введения им стрептозотцина в дозе 80 мг/кг на 5-е сутки после рождения. Кроме того, высокожировой рацион ухудшает состояние гомеостаза глюкозы. В условиях данной модели неонатального стрептозотцинового инсулиннезависимого сахарного диабета у крыс проявляется специфическая недостаточность секреторного инсулинового ответа на глюкозу при сохранении реакции на другие секретогены. Подобные нарушения реакции бета-клеток поджелудочной железы наблюдаются у больных сахарным диабетом 2 типа. Поэтому такая модель используется для изучения характеристик сахароснижающего действия биологически активных соединений при их продолжительном применении.

Интересной представляется модель экспериментального сахарного диабета 2 типа, основанная на частичном повреждении бета-клеток поджелудочной железы в результате многократного введения низких доз стрептозотцина взрослым крысам [17]. Диабет индуцируется ежедневным внутривентральным введением свежеприготовленного раствора стрептозотцина (15 мг/кг в цитратном буфере 1mM, pH 4.5) в течение 5 последующих дней крысам-самцам линии Wistar массой тела 280-300 г. Перед первой инъекцией стрептозотцина животные лишаются пищи в течение 16 часов, но имеют свободный доступ к воде. Для дальнейших экспериментальных исследований отбираются крысы с уровнем глюкозы в крови выше, чем 7,78 ммоль/л и ниже, чем 11,1 ммоль/л. Эта модель СД 2 типа характеризуется частичным дефицитом инсулина с последующей гипергликемией, но без нарушений периферической инсулинорезистентности [18].

Стрептозотциновый диабет с одновременным введением никотинамида позволяет частично защитить бета-клетки поджелудочной железы от цитотоксического действия диабетогенного агента. Крысам линии Wistar в 3-месячном возрасте вводят никотинамид внутривентрально в дозе 230мг/кг массы тела за 15 минут до внутривенной инъекции стрептозотцина в дозе 65мг/кг. В результате у животных развивается умеренная и стабильная базальная гипергликемия с 40%-ным сохранением запасов панкреатического инсулина. Модель характеризуется интолерантностью к углеводам, относительной недостаточностью секреции инсулина в ответ на гипергликемию и сохранением секреторной реакции на неглюкозные секретогены, развитием вторичной инсулинорезистентности. Следовательно, моделируются основные патогенетические признаки СД 2 типа у человека – нарушения секреции и действия инсулина, что позволяет на этой модели исследовать сахароснижающий эффект новых биологически активных веществ с разными механизмами действия.

В ряде случаев в доклинических исследованиях новых препаратов с антидиабетической активностью используют модель дексаметазонового инсулиннезависимого сахарного диабета. Известно, что высокие дозы глюкокортикоидов могут приводить к нарушениям секреторной функции бета-клеток и развитию инсули-

норезистентности. Модель воспроизводится следующим образом: 18-месячным крысам линии Wistar на протяжении 13 суток вводят подкожно дексаметазон в дозе 0,125 мг/кг массы тела. У животных развивается умеренная базальная гипергликемия, двукратное возрастание концентрации инсулина и ненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови, снижение толерантности к углеводам и чувствительности периферических тканей к действию инсулина [19]. В последующем было показано, что снижение утилизации глюкозы адипоцитами после введения дексаметазона связано с его прямым влиянием на экспрессию транспортеров глюкозы GLUT1 и GLUT4, что приводит к инсулинорезистентности [22]. Тормозящий эффект дексаметазона на секреторную активность бета-клеток поджелудочной железы, возможно, обусловлен инактивацией митохондриальной ФАД-глицерофосфатдегидрогеназы, являющейся ключевым ферментом в секреции инсулина, индуцированного глюкозой [23].

Следовательно, дексаметазоновая модель СД 2 типа у старых крыс подобно модели никотинамид/стрептозотцин, позволяет вызвать нарушение секреции и действия инсулина. В то же время имеется 2-й вариант дексаметазоновой модели, а именно, введение данного глюкокортикоидного средства по аналогичной схеме 3-месячным крысам линии Wistar, что также приводит к развитию интолерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, но не вызывает изменений базальной гликемии. Таким образом моделируется состояние преддиабета, что позволяет исследовать новые сахароснижающие вещества, механизм действия которых может быть связан с улучшением толерантности к углеводам и чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

В последнее десятилетие многие исследователи сообщали, что содержание крыс на рационе с высоким содержанием жира приводит к развитию у них устойчивости к инсулину [24-26]. Вместе с тем известно, что низкие дозы стрептозотцина вызывают умеренное ухудшение секреции инсулина, подобно более поздней стадии СД 2 типа [27, 28]. Поэтому, в мире начали активно разрабатываться модели инсулиннезависимого диабета, полученные путем комбинации высокожировой диеты и низких доз стрептозотцина. Эти модели представляют несомненный интерес для фармакологического тестирования, так как позволяют воспроизвести метаболические особенности этого заболевания, характерные для человека. [28, 29]. Так, Srinivasan K. Et al., 2005 разработали один из вариантов подобной модели: крысы-самцы линии Sprague-Dawley массой 160-180 г в течение 2 недель получали диету с высоким содержанием жиров (58% калорийности), контрольная группа находилась на обычном коммерческом корме (12% калорийности за счет жиров). У крыс опытной группы было отмечено существенное увеличение массы тела, базального уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, триглицеридов и общего холестерина по сравнению с их уровнем в группе контроля. Гиперинсулинемия вместе с выраженным уменьшением скорости исчезновения глюкозы (внутривенный тест на толерантность к глюкозе) свидетельствовали о возникновении инсулинорезистентности. После 2-х недельного содержания крыс на высокожировой диете (ВЖД) обеим группам

был введен стрептозотцин внутривнутрибрюшинно в низкой дозе (35 мг/кг). У крыс, находившихся на ВЖД, в ответ на инъекцию диабетогенного агента стрептозотцина была обнаружена выраженная гипергликемия, в контроле – умеренное повышение уровня плазменной глюкозы. Содержание плазменного инсулина в опытной группе снижалось лишь до уровня его в контроле после инъекции стрептозотцина. Кроме того, у крыс опытной группы оставались повышенными концентрации триглицеридов и общего холестерина в плазме крови. Напротив, у крыс контрольной группы, получавших диету с нормальным содержанием жиров, стрептозотцин не вызывал значительного изменения плазменного инсулина, триглицеридов, общего холестерина. Таким образом, авторы пришли к заключению, что данная модель (ВЖД/Стрептозотцин) воспроизводит естественное развитие болезни и метаболические особенности, типичные для людей с повышенным риском развития СД 2 типа из-за инсулинорезистентности и ожирения, поэтому она может быть использована для тестирования антидиабетических средств. Zhang M. et al., 2008 также предложили модель стабильную модель СД 2 типа, полученную на крысах-самцах линии Wistar (200-250г.) путем комбинации ВЖД (4 недели) и двукратного введения низких доз стрептозотцина внутривнутрибрюшинно (30 мг/кг массы тела) с интервалом 2 недели [30].

Необходимо отметить, что приведенные выше литературные данные не отражают весь спектр разработанных на сегодня в мире моделей СД 2 типа. Их количество постоянно возрастает, но не все они достаточно изучены. При этом также следует учитывать, что каждая экспериментальная модель воссоздает лишь определенные звенья патогенеза СД и не имеет полного соответствия с развитием и течением этого заболевания у человека. Поэтому во всем мире продолжают работы по модификации имеющихся и созданию новых, более совершенных моделей, наиболее полно отражающих изменения, присущие СД 2 типа у человека.

Резюмируя вышесказанное, следует подчеркнуть, что адекватное моделирование СД 2 типа является необходимой основой для доклинического изучения антидиабетических препаратов, а использование разнообразных моделей дает возможность для обоснованной экстраполяции полученных в эксперименте результатов на людей, страдающих СД 2 типа.

Литература:

1. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. - 155p.
2. Ahren B. New strategy in type 2 diabetes tested in clinical trials. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) affects basic caused of the disease// *Lakartidningen*. — 2005. — 102 (8). — P. 545-549.
3. Ahren B., Pacini G., Foley J., Schweizer A. Improved meal-related (beta)-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-iv inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year // *Diabetes Care*. — 2005. — 28 (8). — P. 1936-1940.
4. Amori RE, LAU J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systemic review and meta-analysis. *JAMA*.-2007.-298.-P.194-206.
5. Аметов А.С., Пакус Е.Н. Опыт использования инкретиномиметиков в лечении больных сахарного диабета 2 типа // *Consilium medicum*.-2010.-№12.-Т.12.-С.18-22.
6. Шестакова М.В. Лираглутид – первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 для введения один раз в сутки: новый этап в терапии сахарного диабета типа 2 // *Consilium medicum*. - 2010. - №12.-Т.12. - С. 22-25.
7. Онглиза™ (саксаглиптин) — ингибитор дипептидилпептидазы-4: «инкретиновый эффект» и клиническое применение // <http://www.eurolab.ua>
8. Srinivasan K., Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview // *Indian J Med Res*. 2007-125(3). - P. 451-472.
9. Risbud M.V., Bhonde R.R. Models of pancreatic regeneration in diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2002. - 58. - P. 155-165.
10. Leiter E.H., Prochazka M., Shultz L.D. Effect of immunodeficiency on diabetogenesis in genetically diabetic (db/db) mice // *J.Immunol.*-1987. - 138. - P. 3224-3229.
11. Goto Y., Kakizaki M., Masaki N. Spontaneous diabetes produced by selective breeding of normal Wistar rats // *Proc. Jpn. Cad.*-1975.-51.-P. 80-85.
12. Kawano K., Hirashima T., Mori S. et al. A new rat strain with non-insulin dependent diabetes mellitus, «OLITF» // *Rat. News Lett.*-1991.-25.-P. 24-25.
13. Chatzigeorgiou A., Halapas A., Kalafatakis K., Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus // *In Vivo*. – 2009. - 23(2). - P. 245-258.
14. Islam MS, Loots du T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. - 2009.-31(4). - P. 249-261.
15. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 // *Биомедицина*. - 2011. - № 3.- С. 12-18.
16. Portha B., Kergoat M. Dynamic of glucose-induced insulin release during the spontaneous remission of streptozotocin diabetes induced in the newborn rat // *Diabetes*.-1985.-34.- P. 547-579.
17. Bobkiewicz-Kozłowska T., Dworacka M., Kuczyński S. et al. Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids — lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats // *European Journal of Pharmacology* -2007.- 565.- P. 240–244
18. Bonnevie-Nielsen, V., Steffes, M.W., Lernmark, A. A major loss in islet mass and B-cell function precedes hyperglycemia in mice given multiple low doses of streptozotocin. *Diabetes*. - 1981. - 30. - P. 424–429.
19. Novelli M., Barbera M., Fierabracci V. et al. Effect of the age and dexamethasone treatment on insulin secretion from isolated perfused rat pancreas // *Diabetol*. - 1996. - 1. - P. A124
20. Masiello P., Broca C., Gross R. et al. Development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide // *Diabetes*. - 1998. - 47 (2). - P. 224-229.
21. Islam MS, Wilson RD. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes // *Methods Mol Biol*. - 2012.- 933. - P.161-174.
22. Buren J., Ereksson J. Dexamethasone decreases GLUT 1 and GLUT 4 content in primary cultured rat adipocytes // *Diabetol*. - 1999. - 42(1). - P. A170.
23. Fabregat M., Fernandez-Alvarez J., Franco C. et al. Dexamethasone-induced changes in FAD-glycerophosphate dehydrogenase expression in human pancreas islets // *Diabetol*. - 1999. - 42(1). - P. A141.
24. Tanaka S, Hayashi T, Toyoda T, et al. High-fat diet impairs the effects of a single bout of endurance exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle // *Metabolism*. - 2007. - 56(12). - P. 1719–1728.

25. Zhao S, Chu Y, Zhang C, et al. Diet-induced central obesity and insulin resistance in rabbits // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. - 2008. - 92(1). - P. 105–111.
26. Flanagan AM, Brown JL, Santiago CA, Aad PY, Spicer LJ, Spicer MT. High-fat diets promote insulin resistance through cytokine gene expression in growing female rats // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. - 2008. - 19(8). - P. 505–513.
27. Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat // *Metabolism*. - 2000. - 49(11). - P. 1390–1394.
28. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L., Kaul CL., Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening // *Pharmacol Res*. - 2005. - 52(4). - P. 313-320.
29. Sahin K, Onderci M, Tuzcu M, et al. Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat // *Metabolism*. - 2007. - 56(9). - P. 1233–1240.
30. Zhang M., Lv XY., Li J., Xu ZG., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model // *Exp. Diabetes Res.*, vol. 2008, Article ID 704045, 9 pages, 2008. Epub 2009 - Jan 4.

Тұжырым

ҚАНТ ДИАБЕТИНІҢ 2 ТИПІН МОДЕЛЬДЕУ- АНТИДИАБЕТТІК БЕЛСЕНДІЛІГІ БАР ЕМДІК ДӘРІ-ДӘРМЕКТЕРДІ ЗЕРТТЕУДЕГІ ҚАЖЕТТІЛІКТІҢ НЕГІЗІ

Г.Н. Чуканова¹, М. Дворацка², С.С. Ысқақова¹, Е.Ж. Құрмамбаев¹

¹ Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті,
Ақтөбе, Қазақстан

² Кароль Марцинковский атындағы медицина университеті, Познань, Польша

Қазіргі кезде дүниежүзінде 2-ші типті қант диабетімен ауыратын науқастар санының күннен күнге артуы, жоғары терапевтік белсенділігі бар және қауіпсіздігі кәміл жоғары антидиабеттік препараттарды өңдеу фармакологияның қазіргі замандағы өзекті мәселелерінің бірі. Осы орайда емдік дәрі-дәрмектердің әсер ету механизмдерін жаңа нақтылықтарын немесе фармакологиялық белсенділігінің бар жоқтығының шынайылығын анықтауды қант диабетін модельдеуде маңызды мәнге ие. Қант диабетінің моделі әр түрлі жануарлардың спонтанды алынған, химиялық диабетогенді заттармен, диеталық немесе хирургиялық манипуляциялар, көрсетілген әдістердің біріктірілген түрінде алынуы мүмкін. Аталған шолуда 2-ші типті қант диабетінің стандартты, ұсақ лабораторлық жануарларға жасалған (тышқандар, егеуқұйрықтар), қысқаша сипаттамасымен зерттелген алынуы және қолданылуының модельдері сипатталған (генетикалық және генетикалық емес). Қант диабетінің 2-ші типін модельдеудегі антидиабеттік препараттардың клиникаға дейінгі сатыда негізін зерттеу, эксперимент жүзінде алынған әр түрлі модельдегі негізделген экстраполяциялық қолдануын, 2-ші типті қант диабетімен ауыратын науқастарды емдеуде өз оңтайлы әсерін береді деген қорытындыға келдік.

Негізгі сөздер: 2 типті қант диабеті, үлгілер, стрептозотцин, дексаметазон, антидиабеттік құралдар.

Summary

MODELING OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IS A NECESSARY FOUNDATION FOR STUDY OF MEDICINAL PRODUCTS WITH ANTIDIABETIC POTENCY

G.N.Chukanova¹, M. Dworacka², S.S. Isakova¹, Ye.Zh. Kurmambaev

¹West-Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan

²Karol Marcinkowski Medical University, Poznan, Poland

Taking into account the worldwide increasing number of patients with type 2 diabetes mellitus, the actual problem of modern pharmacology continues to be the development of antidiabetic drugs with high therapeutic activity and having a better risk-benefit profile. In this connection diabetes modeling is very important, it allows reliably detect the presence of a particular pharmacological activity or new components in the mechanism of drugs action. Models of diabetes can be obtained from various species of animals spontaneously, induced by chemical diabetogenic substances, dietary or surgical procedures, or a combination of these methods. This review presents examples of standard, enough studied models of type 2 diabetes mellitus (genetic and nongenetic) that are designed for small laboratory animals (mice, rats), with a brief description of their production and use. It is concluded that the modeling of type 2 diabetes mellitus is a necessary foundation for the pre-clinical study of anti-diabetic drugs, and the use of different models allows a reasonable extrapolation of the experimental data on people suffering from type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus type II, models, streptozotocin, dexamethasone, antidiabetic drugs.